

Medicinrådets protokol
for vurdering af olaparib
til behandling af
nydiagnosticeret
avanceret BRCA-muteret
high-grade kræft i
æggestokkene,
æggelederne eller
primær kræft i
bughinden

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. juli 2019
Ikrafttrædelsesdato	26. juli 2019
Dokumentnummer	55182
Versionsnummer	1.0

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

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 26. juli 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Olaparib	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	7
5.3	Valg af effektmål	8
6	Litteratursøgning	12
7	Databehandling og analyse	13
8	Andre overvejelser	14
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Versionslog	17

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Lynparza®
Generisk navn	Olaparib
Firma	AstraZeneca
ATC-kode	L01XX46
Virkningsmekanisme	Olaparib er en selektiv hæmmer af enzymerne poly (adenosine disphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) 1/2/3, der deltager i DNA-reparation. Blokering af PARP 1/2/3 i tumorceller, som i forvejen har mange genomiske skader, inducerer celledød.
Administration/dosis	2 tabletter á 150 mg, to gange dagligt.
EMA-indikation	<i>Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced (FIGO stages III and IV) BRCA1/2-mutated (germline and/or somatic) high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy.</i>

2 Forkortelser

BRCA1/2:	<i>BReast CAncer1/2</i> (tumorsuppressorgen)
CI:	Konfidensinterval
CFI:	Det kemoterapifrie interval (<i>chemotherapy-free interval</i>)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DGCD:	Dansk Gynækologisk Cancer Database
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HGSC:	High-grade serøst adenokarcinom (<i>high-grade serous carcinoma</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRD:	Defekt homolog rekombination (<i>homologous recombination deficiency</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
MKRF:	Mindste kliniske relevante forskel
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PARP:	Poly -ADP-Ribose-Polymeraser
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PFS2:	Progressionsfri overlevelse 2 (<i>progression free survival 2</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
TFST:	Tid til første efterfølgende behandling (<i>time to first subsequent treatment</i>)
TSST:	Tid til efterfølgende behandling nummer 2 (<i>time to second subsequent treatment</i>)
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af olaparib som mulig standardbehandling af patienter med nydiagnosticeret avanceret BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende olaparib modtaget den 6. marts 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af olaparib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem olaparib og placebo eller bevacizumab af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Kræft i æggestokkene, kræft i æggeledeerne og primær kræft i bughinden

Kræft i æggestokkene, kræft i æggeledeerne og primær kræft i bughinden benævnes fremadrettet kræft i æggestokkene.

Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år, og 80 % af patienterne er postmenopausale [1]. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde per år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen i Danmark [2]. Kræft i æggestokkene har den højeste dødelighed blandt de gynækologiske kræftsygdomme, dels fordi sygdommen oftest opdages sent (stadium III-IV) og dels på grund af høj frekvens af recidivudvikling (ca. 80 % af patienterne) [1]. Overlevelsen er blandt andet afhængig af sygdomsstadiet på diagnosepunktet. Ifølge Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD) ligger 5-års overlevelsen for patienter med kræft i æggestokkene i stadie I, II, III eller IV på henholdsvis 87 %, 70 %, 30 % og 15 % (tal fra 2005-2016) [1] og den samlede 5-års overlevelse er ca. 40 %.

Omkring 90 % af alle tilfælde af kræft i æggestokkene er af epitelial type (karcinomer) svarende til ca. 500 nye patienter om året. Non-epiteliale kræftformer udgør resten svarende til ca. 50 nye patienter om året. Den epiteliale type er en heterogen gruppe med stor variation, hvorfor der findes mange histologiske undertyper. Den histologiske variation gør subklassificering og dermed behandlingsvalg til en kompleks proces, der kræver tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer, billeddiagnostikere og kliniske onkologer [1,3]. Histologisk skelnes mellem low- og high-grade epitelialt karcinom, hvor sidstnævnte har den dårligste prognose. Serøst adenokarcinom er den hyppigst forekomne epiteliale undertype (52 %), hvoraf hovedparten er high-grade serøst adenokarcinom (HGSC). HGSC udgør ca. 75 % af de samlede high-grade epiteliale karcinomer svarende til 290 nye patienter om året [4].

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer er beskrevet, herunder spiller antal fødsler og brug af p-piller en væsentlig rolle i livstidsrisikoen [3]. Det anslås, at højst 20 % af HGSC er genetisk betinget, med *breast cancer* (BRCA) 1 eller 2 genmutationer (arvelige eller somatiske) som de mest kendte [1]. Forekomsten af BRCA-mutationer hos patienter med kræft i æggestokkene uanset histologisk undertype er 15-20 %, heraf udviser HGSC den højeste frekvens af mutation, mens andre typer af karcinomer (endometroid adenokarcinom, clear cell adenokarcinom og carcinosarcom) udviser varierende lavere frekvenser [5]. BRCA1/2-mutation er associeret med bedre prognose hos patienter med kræft i

æggestokkene uanset histologisk type [6]. Ifølge forslag til nationale guidelines anbefales tests for BRCA-mutationsstatus til alle patienter med kræft i æggestokkene enten ved diagnose eller recidiv [7]. Det skønnes, at ca. 110 af de i alt 550 nydiagnosticerede patienter er BRCA-muterede.

4.1 Nuværende behandling

Det overordnede mål med behandling af kræft i æggestokkene er helbredelse, alternativt at forlænge overlevelsen og øge livskvaliteten. Den primære behandling er kirurgisk, hvor målet er at fjerne alt synligt kræftvæv (makroskopisk radikal operation) samt korrekt stadietildeling [1].

Næsten alle patienter, der opereres makroskopisk radikalt, tilbydes efterfølgende adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel (6 serier). Patienter med efterladt makroskopisk tumorvæv dvs. ikke-radikalt opererede patienter (og alle stadium-IV og inoperable patienter) tilbydes 1. linjebehandling i form af platinbaseret kemoterapi enten som monoterapi eller i kombination og/eller efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med et targeteret lægemiddel, som hæmmer VEGF (bevacizumab) [8]. I klinisk praksis skelnes der mellem patienter, hvor der er efterladt mere end eller lig med og mindre end 10 mm tumorvæv efter operation. Sidstnævnte gruppe (< 10 mm) får ikke tilbudt vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab.

Omkring 60-80 % af patienterne vil opnå komplet eller partielt respons efter 1. linjebehandling, men ca. 80 % af disse patienter vil få tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi [1].

4.2 Olaparib

Olaparib er en selektiv hæmmer af PARP 1/2/3, som er cellekerneproteiner, der detekterer DNA-skader og fremmer DNA-reparation. Når funktionen af PARP1/2/3 hæmmes, akkumuleres DNA-skader, hvilket slutteligt forårsager celledød. Til forskel fra raske celler har tumorceller ofte defekter i deres DNA-reparationsmekanismer som BRCA-mutationer eller defekt homolog rekombination (*homologous recombination deficiency* (HRD)), hvilket resulterer i genomisk ustabilitet og akkumulering af mutationer. Effekten af PARP-inhibition er særlig udtalt hos patienter med BRCA1/2-mutation [9].

Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)) har godkendt olaparib i tabletform til:

- vedligeholdelsesbehandling til patienter med BRCA1/2-mutation og recidiverende high-grade serøst adenokarcinom i æggestokkene, herunder æggeledeerne og primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) (2014).
- vedligeholdelsesbehandling til patienter med recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, herunder æggeledeerne og primær kræft i bughinden, uafhængigt af BRCA-mutationsstatus og histologisk undertype (2017).
- vedligeholdelsesbehandling til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene (2019).

Olaparib er i Danmark anbefalet som mulig standardbehandling til patienter med BRCA1/2-mutation og recidiverende high-grade serøst adenokarcinom i æggestokkene, herunder æggeledeerne og primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (KRIS 2015).

Fagudvalget tager i denne vurdering af olaparib stilling til sidstnævnte EMA-indikation.

Olaparib gives i tabletform (2 tabletter á 150 mg, to gange dagligt) indtil progression. Fagudvalget skønner, at der i Danmark højst er 110 patienter per år, der er kandidater til behandling.

5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af vedligeholdelsesbehandling med olaparib sammenlignet med placebo hos nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som ikke er kandidater til bevacizumab?

Population

Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, herunder æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som ikke er kandidater til bevacizumab.

Intervention

Olaparib som beskrevet i 4.2.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af vedligeholdelsesbehandling med olaparib sammenlignet med bevacizumab hos nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden?

Population

Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, herunder æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som vurderes at være kandidater til bevacizumab (patienter med mere end eller lig med 10 mm efterladt tumorvæv, patienter med efterladt tumorvæv udenfor bughulen (stadium IV), og patienter, som er primært og/eller sekundært (interval kirurgi) inoperable).

Intervention

Olaparib som beskrevet i 4.2.

Komparator

Bevacizumab.

Effektmål

Se tabel 1.

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed", "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	En forskel på 4 måneder		Klinisk faglig vurdering
			OS-rate ved 5 år	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på 6 måneder		Klinisk faglig vurdering
			PFS-rate ved 2 år	En forskel på 10 %-point	5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point	Klinisk faglig vurdering
			Andel af patienter, som oplever en eller	En forskel på 10 %-point	5 %-point	Klinisk faglig vurdering

			flere grad 3-4 bivirkninger			
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet	En forskel på 10 %-point	5%-point	Klinisk faglig vurdering

* For alle effektmål, hvor andet ikke er specificeret, ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Fagudvalget vægter samlet overlevelse som et kritisk effektmål. I overensstemmelse med tidligere godkendte protokoller på andre kræftområder vægtes bivirkninger også som et kritisk effektmål. Fagudvalget er af den holdning, at bivirkninger og progressionsfri overlevelse (PFS) bør tildeles samme vægtning idet der – taget patienternes prognose i betragtning – er en sammenhæng mellem deres risikovillighed over for andelen af bivirkninger og forlænget PFS. Desuden er størstedelen af bivirkningerne forbundet med behandling med PARP-hæmmere håndterbare og dosistitrerbare. Nedenfor gennemgås effektmålene enkeltvis.

Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

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

Kræft i æggestokkene er en livstruende sygdom, og fagudvalget betragter derfor OS som et kritisk effektmål. For patienter med kræft i æggestokkene stadie III-IV er 2- og 5-årsoverlevelsen henholdsvis 66 % og 23 %, og median OS er ca. 24 måneder [8]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i OS-rate ved 5 år på 5 %-point og en absolut forskel for median OS på 4 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til *Response Evaluation Criteria i Solid Tumors (RECIST)*-kriterierne [10] eller til død.

PFS anvendes som surrogatmål for OS og livskvalitet inden for området. Hvis der ikke findes modne data på OS, vil fagudvalget anvende data på PFS som surrogatmål for OS. PFS påvirkes ikke af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger på samme måde som OS. Fagudvalget er dog opmærksomme på, at validiteten af PFS som surrogat er uklar, fordi sammenhængen mellem OS og PFS ikke er dokumenteret for behandling af kræft i æggestokkene. Fagudvalget sætter derfor højere krav til effekten på PFS end på OS, hvilket er afspejlet i effektmålenes indplacering i effektmålsgruppe (se tabel 1).

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

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at PFS er et kritisk effektmål. For den pågældende population er PFS-raten ved 2 år ca. 40 %, og median PFS er ca. 14 måneder. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i PFS-rate ved 2 år på 10 %-point og en absolut forskel på median PFS på 6 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

Bivirkninger

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

Da der ikke foreligger kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af olaparib og bevacizumab, bør ansøger lave en vurdering af, om sammenligning af ophør på grund af bivirkninger og andel patienter med grad 3-4 bivirkninger kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, median opfølgningstid og dataindsamling. Overvejelser omkring dette skal indgå i den endelige ansøgning.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

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

Bivirkninger grad 3-4

Forekomst af bivirkninger grad 3-4 defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.0 [11] er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet.

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne

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

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

Vigtige effektmål

Livskvalitet

Ændring i livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som kan give indblik i, hvordan lægemidlernes fordele og ulemper samlet set påvirker patienten. Baseline FACT-O TOI-score er uafhængigt prognostisk for PFS og OS, hvor forbedring sammenlignet med forværring i livskvalitet er forbundet med forlænget PFS og OS hos kvinder med kræft i æggestokkene [12]. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål for alle prognosegrupper.

Livskvalitet kan for patienter med kræft i æggestokkene måles med forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget vurderer, at følgende validerede spørgeskemaer er relevante, i prioriteret rækkefølge:

- *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O)*. FACT-O er et sygdomsspecifikt spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kræft i æggestokkene. Spørgeskemaet består af fem domæner (fysisk velvære, socialt velvære, følelsesmæssigt velvære, funktionelt velvære og øvrige bekymringer), som scores på en 5-point Likertskala fra 0 (ingen) til 4 (rigtig meget). En høj samlet score repræsenterer høj livskvalitet [13].
- *FACT Ovarian Symptom Index (FOSI)*. FOSI er et valideret 8-spørgsmåls måleinstrument omhandlende sygdomsrelaterede symptomer. Spørgsmålene er taget fra FACT-O-spørgeskemaet. Scoreskalaen går fra 0 (alvorlige symptomer) til 32 (ingen symptomer).
- *EQ-5D*: EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkeligt helbred) til 100 (bedst tænkeligt helbred) [14].

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som andel patienter, der ikke viser forværring svarende til MKRF i livskvalitet. Hvis der foreligger data fra flere spørgeskemaer, vil vurderingen baseres på instrumentet med højest prioritet. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint i andel patienter, der ikke viser forværring i livskvalitet mellem lægemidlerne, er klinisk relevant.

Mindre vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2)

PFS2 defineres som tiden fra start af behandling til første dokumenterede progression eller dødsfald på efterfølgende behandlingslinje efter endt vedligeholdelsesbehandling. Da tiden fra progression frem til start af næste behandlingslinje kan variere af hensyn til patientpræferencer, vurderer fagudvalget, at dette effektmål klassificeres som mindre vigtigt.

Tid til første efterfølgende behandling (*time to first subsequent treatment (TFST)*)

TFST defineres som tiden fra start af behandling til start af den første platinbaserede kemoterapi efter endt vedligeholdelsesbehandling. Med samme argumentation som for PFS2 vurderer fagudvalget, at effektmålet er mindre vigtigt.

Det kemoterapifrie interval (*chemotherapy-free interval (CFI)*)

CFI defineres som tiden fra sidste behandling med platinbaseret kemoterapi til start af næste antineoplastiske behandling. Med samme argumentation som for PFS2 vurderer fagudvalget, at effektmålet er mindre vigtigt.

Tid til efterfølgende behandling nummer 2 (*time to second subsequent treatment (TSST)*)

TSST defineres som tiden fra start af behandling til start af den anden antineoplastiske behandling efter endt vedligeholdelsesbehandling. Med samme argumentation som for PFS2 vurderer fagudvalget, at effektmålet er mindre vigtigt.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs European public assessment reports (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor olaparib er sammenlignet direkte med de valgte komparatorer.

For klinisk spørgsmål 1 fandt sekretariatet følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål:

- Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. **Moore et al.** **The New England Journal of Medicine** [15].

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

For klinisk spørgsmål 2 har sekretariatet ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af olaparib og bevacizumab.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af olaparib og bevacizumab. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af olaparibs effekt og efter primærstudier af effekten af bevacizumab. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anvendes sekventielt med mindre der er evidens herfor. Olaparib er anbefalet som mulig standardbehandling til patienter med BRCA-muteret recidiverende high-grade kræft i æggestokkene. Hvis nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene behandles med olaparib i 1. linje, kan de dermed ikke modtage det, hvis de udvikler recidiv. I stedet vil disse patienter tilbydes platinbaseret kemoterapi enten som monoterapi eller i kombination og/eller efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab.

Fagudvalget finder det derfor vigtigt at få belyst, hvorvidt der er forskel på effekt mellem behandling med olaparib i 1. og 2. linje. Hvis det er tilgængeligt, ønsker fagudvalget, at ansøger leverer data på crossover efter progression i SOLO1. Fagudvalget vil orientere sig i eventuelle data, men det vil ikke have indflydelse på kategoriseringen.

Fagudvalget vil forholde sig til olaparibs eventuelle indplacering i behandlingsalgoritmen.

Såfremt det er tilgængeligt, ønsker fagudvalget, at ansøger leverer data opgjort separat for nedenstående grupper. Fagudvalget vil orientere sig i eventuelle data, men det vil ikke have indflydelse på kategoriseringen.

Grupper, som behandles med platinbaseret kemoterapi enten som monoterapi eller efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med olaparib:

- Patienter, som er radikalt opererede.
- Patienter, som er ikke-radikalt opererede.
- Patienter med mindre end 10 mm efterladt tumorvæv efter operation.

Grupper, som behandles med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling enten med bevacizumab eller olaparib:

- Patienter med mere end eller lig med 10 mm efterladt tumorvæv efter operation.
- Patienter med efterladt tumorvæv udenfor bughulen (stadium IV).
- Patienter, som er primært og sekundært (intervalkirurgi) inoperable.

9 Referencer

1. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinier for visitation , diagnostik og kontrol af epithelial ovarie- , tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. 5. udgave. Dgcg. 2016;1–10.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=242&country=208>
3. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [internet]. 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555088>

4. Hare-bruun H. Dansk Gynækologisk Cancer Database Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. 2017;
5. Galic V, Coleman RL, Herzog TJ. Unmet Needs in Ovarian Cancer : Dividing Histologic Subtypes to Exploit Novel Targets and Pathways. 2013;698–707.
6. Huang Y. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis. An updated meta-analysis. 2017;
7. Charlotte Lautrup, Uffe Birk Jensen, Anders Bojesen, Mads Thomassen, Thomas van Overeem Hansen, Anne-Marie Gerdes, Jan Blaaekær, 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.
8. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25. Tilgængelig fra: <http://www.dgcg.dk/>
9. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination. *J Med Chem.* 2015;58(8):3302–14.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
11. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
12. 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* [internet]. 2017; Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.121>
13. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol* [internet]. 2001 [citeret 16. april 2018];19(6):1809–17. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.6.1809>
14. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
15. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;2495–505.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig) Tina Klitmøller Sørensen Agander (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26.07.2019	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1

Sæt	Søgetermer	Kommentar
1	Ovarian Neoplasms[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer, og som fritekst i titel og abstract
2	Fallopian Tube Neoplasms[mh]	
3	Peritoneal Neoplasms[mh]	
4	ovary[tiab] or ovaries[tiab] or ovarian[tiab] or ovarial[tiab] or fallopian tube*[tiab] or (primary[tiab] and (peritoneum[tiab] or peritoneal[tiab]))	
5	cancer*[tiab] or carcinoma*[tiab] or adenocarcinoma*[tiab]	
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 and #5)	
7	Olaparib[nm]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance, MeSH term, og som fritekst i titel og abstract
8	olaparib[tiab] OR Lynparza*[tiab]	
9	Bevacizumab[mh]	
10	bevacizumab[tiab] or Avastin*[tiab] or Mvasi*[tiab]	
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	Kombination af indikation og lægemidler
12	#6 AND #11	
13	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Afgrensning til randomiserede, kontrollerede forsøg, inkl. eksklusion af (indekserede) dyreforsøg
14	#12 AND #13	
15	case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR review[ti]	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype Linje 16 = endeligt resultat
16	#14 NOT #15	