

Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, ægge- lederne 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 behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11. december 2020
Offentliggørelsesdato	17. december 2020
Dokumentnummer	100404
Versionsnummer	1.1
Protokolgodkendelse	28. august 2019

© Medicinrådet, 2020. 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, 17. december 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden.....	5
2.1	Fra evidens til anbefaling	6
3	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden.....	10
4	Baggrund	10
4.1	Kræft i æggestokkene	10
4.2	Behandling af kræft i æggestokkene	11
4.3	Lægemidlerne	12
5	Metoder.....	14
5.1	Kliniske spørgsmål	14
5.1.1	Klinisk spørgsmål 1	15
5.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	15
5.1.3	Klinisk spørgsmål 3.....	16
5.2	Litteratursøgning	17
5.3	Dataekstraktion.....	18
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	18
5.4.1	Øvrige forhold	18
6	Resultater.....	18
6.1	Udvælgelse af litteratur	19
6.2	Klinisk spørgsmål 1	19
6.2.1	Studie- og populationskarakteristika	19
6.2.2	Databehandling.....	20
6.2.3	Resultater pr. effektmål	21
6.2.4	Evidensens kvalitet.....	23
6.2.5	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	23
6.2.6	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	23
6.2.7	Fra evidens til anbefaling	24
6.3	Klinisk spørgsmål 2.....	25
6.3.1	Studie- og populationskarakteristika	25
6.3.2	Databehandling.....	27
6.3.3	Resultater pr. effektmål	28
6.3.4	Evidensens kvalitet.....	30
6.3.5	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	31

6.3.6	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	31
6.3.7	Fra evidens til anbefaling	31
6.4	Klinisk spørgsmål 3	32
6.4.1	Studie- og populationskarakteristika	33
6.4.2	Databehandling.....	35
6.4.3	Resultater pr. effektmål	36
6.4.4	Evidensens kvalitet	39
6.4.5	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	39
6.4.6	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	39
6.4.7	Fra evidens til anbefaling	40
7	Medicinrådets anbefaling	42
8	Klinisk sammenligningsgrundlag	43
9	Referencer.....	45
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	48
11	Versionslog.....	49
12	Bilag 1: Søgeprotokol – klinisk spørgsmål 1, 2 og 3.....	50
13	Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT	53
14	Bilag 3: Inkluderede studier	54
15	Bilag 3: Studiekarakteristika	56
16	Bilag 4: Baselinekarakteristika.....	60
17	Bilag 5: Resultater	67
18	Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE	74
18.1	Cochrane Risk of Bias	74
18.1.1	SOLO1 (klinisk spørgsmål 1 og 2).....	74
18.1.2	GOG-0218 (klinisk spørgsmål 2)	74
18.1.3	ICON7 (klinisk spørgsmål 2)	75
18.1.4	Study 19 (klinisk spørgsmål 3).....	76
18.1.5	ENGOT-OV21/SOLO2 (klinisk spørgsmål 3)	76
18.1.6	ENGOT-OV16/NOVA (klinisk spørgsmål 3).....	77
18.1.7	OCEANS (klinisk spørgsmål 3)	78
18.1.8	GOG-0213 (klinisk spørgsmål 3)	79
18.2	GRADE-evidensprofil	80
18.2.1	Klinisk spørgsmål 1	80

1 Forkortelser

AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
BRCA1/2:	<i>BReast CAncer1/2</i> (tumorsuppressorgen)
CI:	Konfidensinterval
CFI:	Kemoterapifrit 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 klinisk relevante forskel
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PARP:	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
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 (effekt mål)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
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>

2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler angivet under kategorien ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler angivet under kategorien ”anvend ikke rutinemæssigt” ikke kan betragtes som klinisk ligestillede sammenlignet med lægemidler angivet under kategorien ”anvend”. Medicinrådet anbefaler kun at anvende lægemidler placeret under ”anvend ikke rutinemæssigt”, hvis det ikke er muligt at anvende lægemidler i de ovenstående kategorier.

Tabel 1: Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden (1. linje vedligeholdelsesbehandling), som ikke er kandidater til bevacizumab. Patienterne skal opfylde kriterierne for påbegyndelse af behandling (tabel 10).

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Olaparib, 2 tabletter á 150 mg, 2 gange dagligt	2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

Tabel 2: Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden (1. linje vedligeholdelsesbehandling), som kunne være kandidater til bevacizumab. Patienterne skal opfylde kriterierne for påbegyndelse af behandling (tabel 11).

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 90 % af populationen*	Olaparib, 2 tabletter á 150 mg, 2 gange dagligt	2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Bevacizumab, 15 mg/kg, hver 3. uge	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Tabel 3: Patienter med BRCA-muteret, platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (2. linje vedligeholdelsesbehandling). Patienterne skal opfylde kriterierne for påbegyndelse af behandling (tabel 12).

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 90 % af populationen*	Niraparib, 3 kapsler á 100 mg, 1 gang dagligt Olaparib, 2 tabletter á 150 mg, 2 gange dagligt	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Bevacizumab, 15 mg/kg, hver 3. uge	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden.

Tabel 4: Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden (1. linje vedligeholdelsesbehandling), som ikke er kandidater til bevacizumab. Patienterne skal opfylde kriterierne for påbegyndelse af behandling (tabel 10).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Baseret på den tilgængelige evidens vurderer fagudvalget, at olaparib bør anvendes til behandling af den pågældende patientgruppe.</p> <p>Fagudvalget lægger i vurderingen særligt vægt på, at der er klinisk betydende forskelle i favør af olaparib sammenlignet med placebo, hvad angår PFS. Ved vedligeholdelsesbehandling afspejler PFS tiden til næste linje med platinbaseret kemoterapi. Længden af det platinfrie interval er bestemmende for valg af efterfølgende behandling. Derfor finder fagudvalget, at den markante forskel i PFS er af stor værdi for patienten og vægter det højt i den samlede vurdering. Fagudvalget bemærker, at data for OS endnu ikke er modne, hvorfor det med det eksisterende datagrundlag ikke er muligt at vurdere, om den forlængede PFS vil afspejles i forlænget OS.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle i favør af placebo, hvad angår bivirkninger. Bivirkninger forbundet med behandling med olaparib er dog for størstedelen af let eller moderat sværhedsgrad (grad 1-2). Fagudvalget finder, at størstedelen af bivirkningerne er reversible ved dosisreduktion og generelt ikke kræver afbrydelse af behandlingen.</p> <p>Data for livskvalitet målt ved FACT-O er ikke tilgængelige, men fagudvalget bemærker, at der ikke blev observeret en klinisk relevant forskel mellem olaparib- og placeboarmen målt med FACT-O TOI.</p>
Andre overvejelser	Fagudvalget har ikke fundet anledning til at inddrage andre overvejelser.

Patientværdier og præferencer	Patientværdier og præferencer er ikke vurderet systematisk. Fagudvalget har i deres vurdering lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Da avanceret kræft i æggestokkene ofte er en uhelbredelig sygdom, vil mange patienter være tilbøjelige til at tilvælge mulige bivirkninger og risici for at opnå en effekt. Nogle patienter vil dog fravælge en potentielt effektiv behandling for at undgå visse bivirkninger. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil derfor altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.
Evidensens kvalitet	Evidensens kvalitet vurderes som værende lav.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse af olaparib, da der kun indgår et lægemiddel i denne gennemgang. Der er derfor ikke udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag.

Tabel 5: Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden (1. linje vedligeholdelsesbehandling), som kunne være kandidater til bevacizumab. Patienterne skal opfylde kriterierne for påbegyndelse af behandling (tabel 11).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Baseret på den tilgængelige evidens vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og bevacizumab i favør af olaparib. Fagudvalget vurderer, at effekten af olaparib samlet set er bedre, og at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end for bevacizumab. Fagudvalget finder derfor ikke, at bevacizumab kan ligestilles med olaparib, hvorfor det kun bør anvendes, hvis det ikke er muligt at anvende olaparib.</p> <p>Fagudvalget har på trods af forskelle mellem de inkluderede studier foretaget en kvalitativ vurdering af data, da datagrundlaget for nuværende er det eneste tilgængelige.</p> <p>De tilgængelige data for bevacizumab indikerer, at behandlingen ikke resulterer i forlænget OS. For olaparib er OS-data endnu ikke modne, og fagudvalget finder ikke, at der kan foretages en meningsfuld sammenligning af data. Fagudvalget kan derfor ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og bevacizumab, hvad angår OS.</p> <p>Fagudvalget bemærker dog, at behandling med olaparib resulterer i en betydelig forlængelse af PFS. Effekten på PFS er markant mindre ved behandling med bevacizumab. På trods af forskelle mellem studierne, forventer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af olaparib, hvad angår PFS.</p> <p>Fagudvalget bemærker også, at færre patienter behandlet med olaparib sammenlignet med bevacizumab ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser. Der rapporteres også færre uønskede hændelser af grad 3-4 hos patienter behandlet med olaparib. I tolkning af data skal der dog tages højde for, at patienterne modtager kemoterapi samtidigt med bevacizumab, hvilket vil afspejles i frekvensen af hændelser. Fagudvalget finder, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib generelt er reversible i klinisk praksis blandt andet ved hjælp af dosisreduktion. Bivirkningerne forbundet med behandling med bevacizumab er som oftest håndterbare. De kan dog ikke afhjælpes ved</p>
---	---

	<p>dosisreduktion eller pausering af behandling i modsætning til bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib.</p> <p>Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og bevacizumab, hvad angår livskvalitet, da de rapporterede data er indsamlet med forskellige redskaber, som ikke er sammenlignelige.</p>
Andre overvejelser	Fagudvalget har ikke fundet anledning til at inddrage andre overvejelser.
Patientværdier og præferencer	<p>Patientværdier og præferencer er ikke vurderet systematisk. Fagudvalget har i deres vurdering lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Da avanceret kræft i æggestokkene ofte er en uhelbredelig sygdom, vil mange patienter være tilbøjelige til at tilvælge mulige bivirkninger og risici for at opnå en effekt. Nogle patienter vil dog fravælge en potentielt effektiv behandling for at undgå visse bivirkninger. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil derfor altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.</p>
Evidensens kvalitet	Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da lægemidlerne i denne gennemgang ikke er ligestillede. Der vil derfor ikke blive udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag.

Tabel 6: Patienter med BRCA-muteret, platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (2. linje vedligeholdelsesbehandling). Patienterne skal opfylde kriterierne for påbegyndelse af behandling (tabel 12).

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Baseret på den tilgængelige evidens vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og niraparib, hvad angår effekt og sikkerhed. Lægemidlerne kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af den pågældende patientgruppe. Fagudvalget forventer, at effekten af olaparib og niraparib samlet set er bedre end bevacizumab, og vurderer, at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end for bevacizumab. Fagudvalget finder derfor ikke, at bevacizumab kan ligestilles med olaparib og niraparib, hvorfor det kun bør anvendes, hvis det ikke er muligt at anvende ét af de ligestillede førstevalgspræparater.</p> <p>Fagudvalget har på trods af forskelle mellem de inkluderede studier foretaget en kvalitativ vurdering af data, da datagrundlaget for nuværende er det eneste tilgængelige.</p> <p>Fagudvalget lægger vægt på, at de tilgængelige data for bevacizumab indikerer, at behandling med bevacizumab ikke resulterer i forlænget OS på trods af forlænget PFS. For olaparib og niraparib er OS-data endnu ikke modne, og fagudvalget finder derfor ikke, at der kan foretages en meningsfuld sammenligning af data.</p> <p>Fagudvalget lægger vægt på, at behandling med både olaparib og niraparib resulterer i en betydelig forlængelse af PFS. Effekten på PFS er mindre ved</p>
---	---

	<p>behandling med bevacizumab. På trods af forskelle mellem studierne, vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og niraparib, hvad angår PFS. Fagudvalget forventer, at effekten af olaparib og niraparib er bedre end bevacizumab.</p> <p>Fagudvalget bemærker også, at der er færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser og uønskede hændelser grad 3-4 hos patienter behandlet med olaparib sammenlignet med patienter behandlet med niraparib. Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib og niraparib generelt er reversible i klinisk praksis blandt andet ved hjælp af dosisreduktion. En stor andel af patienterne behandlet med bevacizumab ophører behandling grundet uønskede hændelser, og størstedelen oplever mindst en uønsket hændelse grad 3-4. I tolkning af data skal der dog tages højde for, at patienterne modtager kemoterapi samtidigt med bevacizumab, hvilket vil afspejles i frekvensen af hændelser. Bivirkningerne forbundet med behandling med bevacizumab er som oftest håndterbare. De kan dog ikke afhjælpes ved dosisreduktion eller pausering af behandling i modsætning til bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib og niraparib. På trods af forskelle mellem studierne, vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og niraparib, hvad angår sikkerhed. Fagudvalget vurderer, at sikkerhedsprofilen for olaparib og niraparib ikke er dårligere end for bevacizumab.</p> <p>Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel på behandling med olaparib, niraparib og bevacizumab, hvad angår livskvalitet, da de rapporterede data er indsamlet med forskellige redskaber, som ikke er sammenlignelige.</p>
Andre overvejelser	<p>Fagudvalget vurderer, at PARP-hæmmere ikke kan anvendes sekventielt, da der ikke foreligger evidens herfor.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Patientværdier og præferencer er ikke vurderet systematisk. Fagudvalget har i deres vurdering lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Da platinfølsom, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene er en uhelbredelig sygdom, vil mange patienter være tilbøjelige til at tilvælge mulige bivirkninger og risici for at opnå en effekt. Nogle patienter vil dog fravælge en potentielt effektiv behandling for at undgå visse bivirkninger. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil derfor altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Fagudvalget har vurderet, at de behandlingsrelaterede omkostninger, udover prisen på lægemidlet, ikke er væsentligt forskellige for de præparater, som er ligestillede i det kliniske sammenligningsgrundlag (olaparib og niraparib). Den eneste forskel er blodprøvefrekvensen i den første behandlingsmåned, hvor der tages hyppigere blodprøver ved behandling med niraparib. Ressourceforbrug ved anvendelse af olaparib og niraparib undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede kliniske sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p>

3 Formål med den systematiske litteraturgennemgang for BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden. Evidensen for de væsentligste kliniske effekter gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene. Herunder redegøres for, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, og om to eller flere af disse lægemidler kan ligestilles.

4 Baggrund

4.1 Kræft i æggestokkene

Kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden benævnes i det følgende 'kræft i æggestokkene'.

Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Medianalderen 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 gynækologiske kræftsygdomme, dels fordi sygdommen oftest opdages sent (stadium III-IV) og dels på grund af en høj frekvens af tilbagefald (ca. 80 % af patienterne) [1]. Overlevelsen er blandt andet afhængig af sygdomsstadiet på diagnosepunktet Fem-årsoverlevelsen 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-årsoverlevelse 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 mange histologiske undertyper. Subklassificering og dermed behandlingsvalg er 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. Det skønnes, at ca. 80 % af de epiteliale karcinomer er high-grade, hvilket svarer til ca. 400 patienter årligt. High-grade serøst adenokarcinom (HGSC) er den hyppigst forekommende epiteliale undertype. 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 ukendt, men en række risikofaktorer er beskrevet, herunder mindsker antal fødsler og brug af p-piller livstidsrisikoen [3]. Det anslås, at 15-20 % af kræft i æggestokkene uanset histologisk undertype er genetisk betinget, med *breast cancer* (BRCA) 1 eller 2 genmutationer (arvelige eller somatiske) som de mest kendte [1]. Heraf udviser HGSC den højeste frekvens af mutation (ca. 20 %) [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 BRCA1/2-mutationsstatus til alle patienter med kræft i æggestokkene enten ved diagnose eller recidiv, hvis ikke tidligere testet [7]. Det anbefales, at der testes for mutationer i væv, enten hos alle patienter eller hos dem, hvor mutationen ikke kan påvises i en blodprøve. Det skønnes, at ca. 110 af de i alt 550 nydiagnosticerede patienter er BRCA-muterede, heraf vil ca. 80 patienter have high-grade epitelialt karcinom.

Ved tilbagefald (recidiv) af kræft i æggestokkene er en af de vigtigste prognostiske faktorer det platinfrie interval, hvilket er tiden fra afslutning på platinbaseret kemoterapi til tilbagefald af sygdommen. Det

platinfrie interval er desuden en vigtig prædiktiv faktor, idet det er tæt korreleret med sandsynlighed for og varighed af et eventuelt respons på ny platinbaseret kemoterapi. Recidiverende kræft i æggestokkene anses som værende platinsensitiv, når tilbagefaldet optræder ≥ 6 måneder efter afsluttet platinbaseret behandling, og når behandlingen har haft en primær effekt i form af tumorsvind vurderet ved skanning. Recidiv, der optræder 6-12 måneder efter afslutning på platinbaseret kemoterapi, betegnes som intermediært platinsensitiv. Ved recidiv < 6 måneder efter afsluttet platinbaseret kemoterapi betegnes sygdommen som platinresistent. Kræft i æggestokkene, som progredierer under platinbaseret kemoterapi eller inden for 4 uger efter sidste platindosis, betegnes som platinrefraktær. Ved første recidiv vil 80-90 % af patienterne betegnes som platinsensitive eller intermediært sensitive. Det skønnes, at der årligt diagnosticeres ca. 250 patienter med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene. Heraf anslås det, at ca. 30 % er BRCA1/2-muterede, hvilket svarer til ca. 75 patienter.

4.2 Behandling af kræft i æggestokkene

Det overordnede mål med behandling af kræft i æggestokkene er helbredelse eller alternativt at forlænge levetiden og øge livskvaliteten. Den primære behandling er kirurgisk, hvor målet er at fjerne alt synligt kræftvæv (makroskopisk radikal operation) samt at foretage korrekt stadienddeling (stadium I-IV) [1]. Den nuværende behandlingsalgoritme for kræft i æggestokkene er illustreret i figur 1.

Nogle patienter får neoadjuverende behandling med kemoterapi med henblik på at reducere tumorbyrden, så patienten bliver operabel. Patienter, der tilbydes denne behandling, vil – afhængig af almentilstand – blive tilbudt 'intervalkirurgi' efter 3 serier platinbaseret kemoterapi, hvis en (PET-)CT-skanning og/eller CA-125 viser betydelig reduktion i tumorbyrden.

I klinisk praksis skelnes der mellem patienter, hvor der er efterladt mere end eller lig med (ikke radikalt-opererede) og mindre end 10 mm tumorvæv (radikalt-opererede) baseret på et intraoperativt kirurgisk skøn. Næsten alle patienter, der opereres makroskopisk radikalt, tilbydes efterfølgende adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi, 6 serier, i form af carboplatin og taxan (paclitaxel eller docetaxel) eventuelt efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med olaparib, såfremt patienterne har påvist BRCA-mutation. Inoperable patienter og opererede patienter med efterladt makroskopisk tumorvæv (inklusive stadium-IV med sygdom udenfor bughulen) blev frem til Medicinrådets anbefaling af olaparib, et targeteret lægemiddel, som hæmmer PARP, tilbudt platinbaseret kemoterapi i kombination og/eller efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med et targeteret lægemiddel, som hæmmer VEGF (bevacizumab) [8]. Både olaparib og bevacizumab kan nu anvendes til behandling af denne population. Patienter uden påvist BRCA-mutation behandles med platinbaseret kemoterapi enten som monoterapi eller i kombination og/eller efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab (figur 1) [8].

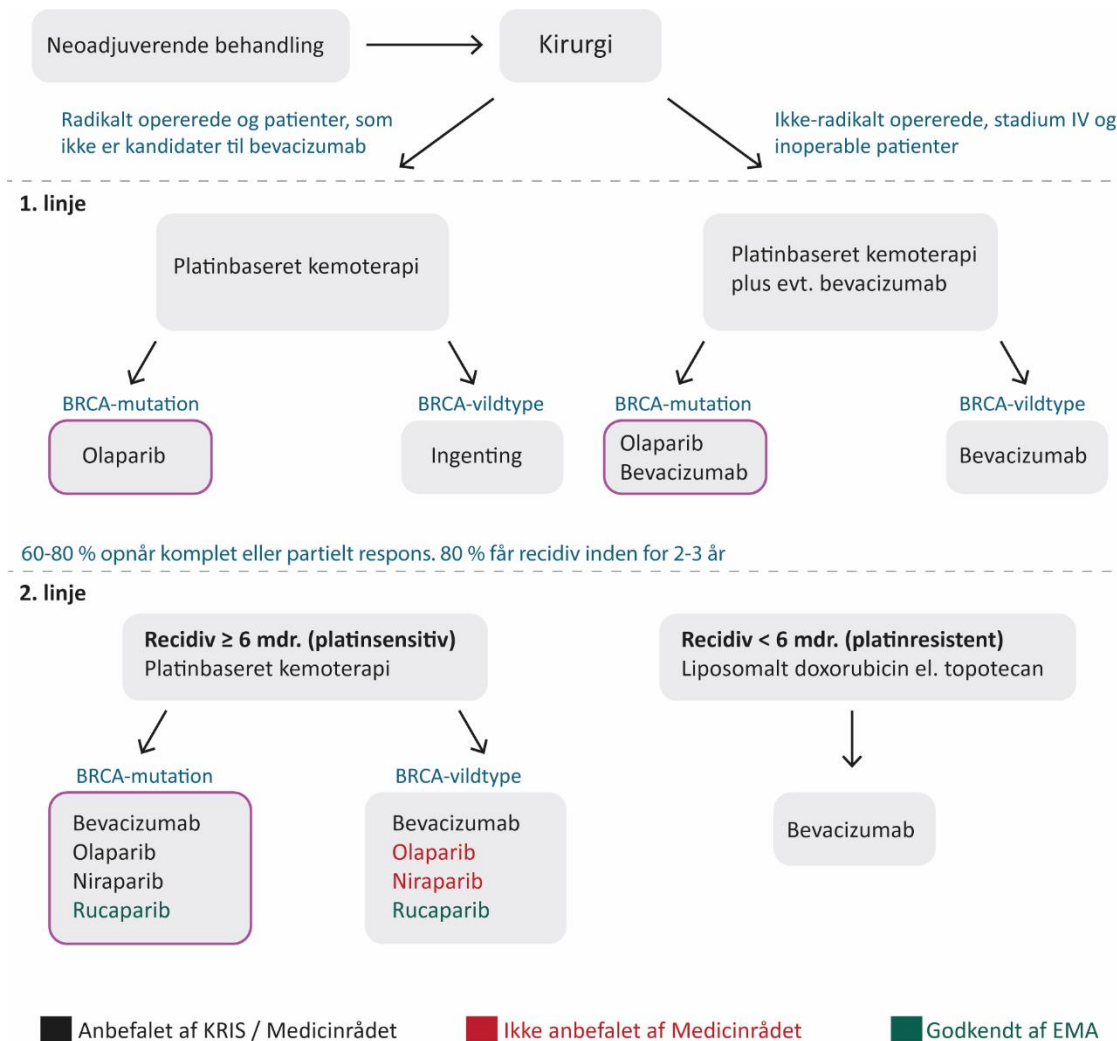
Omkring 60-80 % af de inoperable og ikke-radikalt opererede patienter vil opnå effekt i form af komplet eller partielt respons (tumorsvind) efter 1. linjebehandling. Dog forventes ca. 80 % af alle behandlede patienter at få tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi [1]. Patienter med tilbagefald har generelt en dårlig prognose, og formålet med videre behandling er symptomlindring og levetidsforlængelse. Her er en af de vigtigste prognostiske faktorer det platinfrie interval, som er afgørende for valg af efterfølgende behandling [4]. Nogle patienter, der primært er blevet makroskopisk radikalt opereret, vil også blive vurderet med henblik på mulighed for ny operation.

Patienter med recidiv og et platinfrit interval på ≥ 6 måneder tilbydes 2. linjebehandling med platinbaseret kombinationskemoterapi i form af enten carboplatin og paclitaxel eller carboplatin og pegyleret liposomal doxorubicin eventuelt efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab eller PARP-hæmmere olaparib eller niraparib. I dansk klinisk praksis er påvist BRCA-mutation en forudsætning for behandling

med PARP-hæmmere. Hvis patienten oplever platinsensitivt tilbagefald efter 2. linjebehandling, introduceres en ny linje platinbaseret kemoterapi. Hvis patienten ikke tidligere har fået bevacizumab, kan det også gives (figur 1).

Patienter med recidiv og et platinfrit interval på < 6 måneder tilbydes behandling med liposomalt doxorubicin, gemcitabin, ugentlig paclitaxel eller topotecan eventuelt i kombination med bevacizumab, hvis de ikke har modtaget bevacizumab tidligere (figur 1).

Figur 1. Behandlingsalgoritme for kræft i æggestokkene, hvor der er påvist BRCA-mutation, initialt og ved platinfrit interval på ≥ 6 måneder er markeret med pink.



4.3 Lægemidlerne

EMA har godkendt flere lægemidler til targeteret kombinations- og vedligeholdelsesbehandling af kræft i æggestokkene. Lægemidlet bevacizumab, som er en VEGF-hæmmer, er indiceret til både 1. og 2. linje vedligeholdelsesbehandling. Lægemidlerne olaparib, niraparib og rucaparib er indiceret til 2. linje vedligeholdelsesbehandling. EMA-godkendelsen er uafhængig af BRCA1/2-mutationsstatus. Olaparib er desuden også godkendt til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-

muteret kræft i æggestokkene, hvor påvist BRCA1/2-mutation er en forudsætning for igangsættelse af behandling.

Fagudvalget vil i behandlingsvejledningen tage stilling til lægemidler, som anvendes som dansk standardbehandling (tabel 4). KRIS og Medicinrådet har anbefalet olaparib og niraparib som mulig standardbehandling til patienter med BRCA1/2-muteret platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft, men ikke til patienter uden BRCA1/2-mutation. Olaparib har i 2019 fået indikation til behandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene. Medicinrådet har i foråret 2019 anbefalet olaparib som mulig standardbehandling til den pågældende population. Bevacizumab har i flere år været anvendt i enten 1. linje, 2. linje eller senere i behandlingsforløbet og betragtes som dansk standardbehandling. Denne behandlingsvejledning omfatter derfor udelukkende patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene, som er kandidater til targeteret medicinsk behandling (figur 1).

Rucaparib er i 2019 godkendt af EMA til behandling af patienter med BRCA1/2-muteret platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene. Da rucaparib for nuværende ikke er markedsført i Danmark og ikke i proces i Medicinrådet (tabel 1), vil den ikke indgå i behandlingsvejledningen. Lægemidler, som indgår i denne behandlingsvejledning, er illustreret i figur 1.

Tabel 7. Oversigt over godkendte lægemidler til behandling af kræft i æggestokkene.

Generisk navn (Handelsnavn)	EMA-indikation	Anbefaling fra KRIS eller Medicinrådet	Virknings- mekanisme	Administration og dosering fra EMA indikation
ATC-kode Olaparib (Lynparza) L01XX46	Vedligeholdelsesbehandling til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret kræft i æggestokkene (2019). Vedligeholdelsesbehandling til patienter med high-grade epitelial kræft i æggestokkene, herunder æggelederne og primær kræft i bughinden, uafhængigt af BRCA-mutationsstatus og histologisk undertype (2017).	Mulig standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden. Anbefalingen gælder både patienter, som er og ikke er kandidater til behandling med bevacizumab (Medicinrådet, 2019) Standardbehandling af patienter med platin sensitiv recidiverende BRCA-muteret (germline og/eller somatisk) high-grade serøs epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som responderer (komplet eller maksimalt partielt) på platinbaseret kombinationskemoterapi (KRIS, 2015).	Selektiv hæmmer af PARP1/2/3	Pr. oral tablet, 150 mg, 2 tabletter, to gange dagligt i 2 år eller til progression eller uacceptabel toksicitet.
Niraparib (Zejula) L01XX54	Vedligeholdelsesbehandling til patienter med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggelederne og primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret	Mulig standardbehandling til patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret	Selektiv hæmmer af PARP1/2.	Pr. oral kapsel, 100 mg, 3 kapsler en gang dagligt til progression eller uacceptabel toksicitet.

	kombinationskemoterapi (komplet eller partiel respons) (2017).	kemoterapi (Medicinrådet, 2019).		
Bevacizumab (Avastin) L01XC07	<p>Fremskreden ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer i kombination med carboplatin og paclitaxel.</p> <p>Fremskreden platinresistent ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer i kombination med enten paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin til patienter, som ikke tidligere har været i behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller midler målrettet mod VEGF-receptoren.</p> <p>Første recidiv af ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer i kombination med carboplatin og gemcitabin eller carboplatin og paclitaxel til patienter, som ikke tidligere har været i behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller midler målrettet mod VEGF-receptoren.</p>	<p>Standardbehandling (15 mg/kg) i kombination med carboplatin samt gemcitabin eller liposomal doxorubicin som 2. linjebehandling af voksne patienter med første recidiv af epitelial ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer, som ikke tidligere har fået behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller VEGF-receptor-målrettede lægemidler (2014).</p> <p>Standardbehandling (15 mg/kg) – i kombination med carboplatin samt gemcitabin eller liposomal doxorubicin – som 2. linjebehandling af voksne patienter med første recidiv af epitelial ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer, som ikke tidligere har fået behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller VEGT-receptor-målrettede lægemidler (2013).</p>	Hæmmer af VEGF	<p>Platinfølsom sygdom: 15 mg/kg legemsvægt i.v. hver 3. uge. Recidiverende sygdom: 6-10 behandlingsserier (carboplatin og gemcitabin) eller 6-8 behandlingsserier (carboplatin og paclitaxel), efterfulgt af bevacizumab som monoterapi indtil progression.</p> <p>Platinresistent sygdom: 10 mg/kg legemsvægt i.v. hver 2. uge (ved kombination med topotecan: 15 mg/kg hver 3. uge) indtil progression eller uacceptabel toksicitet.</p>

5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på [protokollen](#), som blev godkendt af Medicinrådet den 28. august 2019.

5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til [protokollen](#).

Den systematiske litteraturgennemgang belyser tre kliniske spørgsmål. De kliniske spørgsmål er opdelt i forhold til behandlingslinje. Klinisk spørgsmål 1 og 2 vedrører vedligeholdelsesbehandling i 1. linje og klinisk spørgsmål 3 vedrører vedligeholdelsesbehandling i 2. linje.

5.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Bør olaparib anvendes som vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som ikke er kandidater til bevacizumab?

Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående population, intervention, komparator og effektmål, som blev defineret i protokollen:

Population

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

Intervention

- Olaparib.

Komparator

- Placebo.

Effektmål

Se tabel 8.

5.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som er kandidater til bevacizumab?

Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående population, interventioner, komparatorer og effektmål, som blev defineret i protokollen:

Population

Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft 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 (intervalkirurgi) inoperable).

Intervention

- Olaparib
- Bevacizumab.

Komparator

Lægemidlerne er hinandens indbyrdes komparatorer.

Effektmål

Se tabel 8.

Tabel 8. Effektmål for 1. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med kræft i æggestokkene (klinisk spørgsmål 1 og 2). For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed, mindste klinisk relevante forskel og justerede mindste klinisk relevante forskel. Rationaler fremgår af protokollen.

Effektmål*	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	En forskel på 4 måneder	
			OS-rate ved 5 år	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point
Progressions-fri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på 6 måneder	
			PFS-rate ved 2 år	En forskel på 10 %-point	5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point
			Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på 10 %-point	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der viser en klinisk relevant ændring i livskvalitet	En forskel på 10 %-point	5 %-point

5.1.3 Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af patienter med BRCA1/2-muteret platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledderne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi?

Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående population, interventioner, komparatorer og effektmål, som blev defineret i protokollen:

Population

Patienter med BRCA1/2-muteret platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledderne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partielt).

Intervention

- Olaparib.
- Niraparib.
- Bevacizumab.

Komparator

Lægemidlerne er hinandens indbyrdes komparatorer.

Effektmål

Se tabel 9.

Tabel 9. Effektmål for 2. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med platin sensitiv kræft i æggestokkene (klinisk spørgsmål 3). For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed, mindste klinisk relevante forskel og justerede mindste klinisk relevante forskel. Rationaler fremgår af protokollen.

Effektmål*	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	En forskel på 3 måneder	
			OS-rate ved 2 år	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point
Progressions-fri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på 4 måneder	
			PFS-rate ved 1 år	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point
			Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på 10 %-point	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der viser en klinisk relevant ændring i livskvalitet	En forskel på 10 %-point	5 %-point

5.2 Litteratursøgning

Litteratursøgning er gennemført i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [9].

Da flere af de lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, er godkendt inden for det sidste år, forventes der ikke at foreligge relevante retningslinjer og systematiske oversigtsartikler på området. Der er derfor ikke søgt efter retningslinjer og systematiske oversigtsartikler.

Primærartikler

En systematisk litteratursøgning efter primærartikler blev foretaget den 21. oktober i henhold til protokollen. 2019. Søgestreng fremgår af bilag 1. Søgningen er udført i følgende databaser:

- MEDLNE
- Embase
- CENTRAL

Der er ikke udført en specifik litteratursøgning efter de aspekter, der er berørt i punkt 5.1.6 ”øvrige forhold” eller patientværdier og præferencer.

5.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af de valgte effektmål. Ikke alle inkluderede publikationer indeholdt relevant data. De publikationer der indeholdt data relevant for dataekstraktionen fremgår af tabellerne i bilag 15-17.

Data blev som udgangspunkt ekstraheret fra studiepublikationerne og de tilhørende appendikser. Hvis data ikke fremgik her, konsulteredes EPAR'en, og hvis data heller ikke fremgik her, konsulteredes clinicaltrials.gov for evt. oversete publikationer eller data publiceret her.

Studiekarakteristika og baselinekarakteristika fremgår af tabel 18-20 og 21-23 i henholdsvis bilag 15 og 16. Kvantitativt effektdata blev ekstraheret for de valgte effektmål og fremgår af tabel 24-26 i bilag 17.

Derudover er der ikke indhentet yderligere data fra andre kilder såsom kliniske retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler til besvarelse af det kliniske spørgsmål samt til vurdering af ”øvrige forhold”.

5.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret per effektmål. Kvaliteten af evidensen er vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 foreligger der en direkte sammenligning. Fagudvalget har for hvert enkelt effektmål vurderet, om der er statistisk signifikante relative forskelle. Dernæst har de vurderet, om de absolutte forskelle overstiger de mindste klinisk relevante forskelle, og om konfidensintervallet omkring estimatet er tættere på en klinisk relevant forskel end på ingen forskel, hvilket er et udtryk for usikkerheden omkring estimatet. Fagudvalget har vægtet de relative forskelle højest, da disse forventes at være mest konsistente på tværs af studier.

Til besvarelse af både klinisk spørgsmål 2 og 3 har fagudvalget foretaget en narrativ vurdering, da der, grundet forskelle mellem de inkluderede studier, ikke foreligger et reelt grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning. I vurderingen af hvert effektmål er biologisk plausibilitet, klinisk erfaring og overvejelser omkring studierne og populationernes forskellighed inddraget.

5.4.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har ikke fundet anledning til at inddrage overvejelser om øvrige forhold. Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold, jf. protokollen.

6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene, samt fagudvalgets andre overvejelser (se afsnit ”fra evidens til anbefaling”).

6.1 Udvalgelse af litteratur

Primære artikler

Søgningen identificerede i alt 451 publikationer (616 inklusive duplikater). Publikationerne blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterierne var:

- Populationer, interventioner og effektmål i overensstemmelse med protokollen.

Eksklusionskriterierne var:

- Forkert studiedesign
- Forkert intervention (intervention eller komparator afviger fra protokollen)
- Forkert population
- Ingen relevante effektmål
- Ikke engelsk eller nordiske sprog
- (Forkert publikationstype).

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Der blev ikke ekskluderet artikler på baggrund af effektmål i titel-abstract screeningen. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldttekstniveau. Der blev i alt inkluderet 81 publikationer.

Alle inkluderede artikel blev læst på fuldttekstniveau af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Artikler blev i forbindelse med denne screening også ekskluderet på baggrund af effektmål. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Tilfælde med data fra samme studie fordelt i flere publikationer fremgår af den samlede liste med inkluderede publikationer. Hvis data ved samme opfølgningstid fremgår af flere publikationer, anvendes den seneste publikation som grundlag for dataekstraktionen.

Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne lægemidler i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet for dubletter i forhold til den identificerede litteratur. Bidrag fra lægemiddelfirmaer resulterede ikke i inddragelse af ny relevant litteratur.

Fra litteratursøgningen og de tilføjede referencer blev der i alt inkluderet 23 artikler fra 8 studier (bilag 14). Desuden blev EMAs produktresuméer samt EPARs konsulteret ved beskrivelsen af alvorlige og kendte bivirkninger.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 13. Publikationer inkluderet på baggrund af fuldttekstscreening kan ses i bilag 2.

6.2 Klinisk spørgsmål 1

Der er identificeret en publikation fra ét randomiseret, dobbeltblindet kontrolleret fase 3-studie (SOLO1), som kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 1.

6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Studie- og baselinekarakteristika fremgår af bilag 15 og 16.

SOLO1

Studiekaraktéristika

SOLO1 inkluderer 491 patienter med avanceret BRCA-muteret high-risk epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledere og primær kræft i bughinden. Efter endt behandling med platinbaseret kemoterapi blev patienterne randomiseret 2:1 til behandling med 300 mg olaparib (260 patienter) eller placebo (131 patienter) to gange dagligt. Patienterne blev stratificeret efter klinisk respons efter platinbaseret kemoterapi (komplet eller partielt respons). Patienter uden tegn på sygdom stoppede behandling efter 2 år, mens patienter med partielt respons efter 2 år fortsatte blindet behandling.

Studiets primære effektmål er progressionsfri overlevelse (PFS). Studiets sekundære effektmål er anden progressionsfri overlevelse (PFS2), samlet overlevelse (OS), tid fra randomisering til første efterfølgende terapi eller død og livskvalitet bestemt med det sygdomsspecifikke redskab FACT-O TOI. Effektanalyser er udført på data fra *intention-to-treat* (ITT)-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis. Den mediane opfølgningstid i studiet var 40,7 måneder i olaparibarmen og 41,2 måneder i placeboarmen.

6.2.2 Databehandling

Fagudvalget finder, at SOLO1 kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 1 med følgende bemærkninger:

- SOLO1 inkluderer patienter i stadium III-IV, både radikalt opererede og patienter med resttumor efter kirurgi. I studiet blev der opnået makroskopisk radikaloperation hos 76 % af patienterne. Ved rapportering af data for det primære og de sekundære effektmål skelnes der ikke mellem disse grupper. Fagudvalget finder, at data for den samlede population kan anvendes til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, som vedrører patienter, som ikke er kandidater til bevacizumab, det vil sige patienter, som ikke har makroskopisk resttumor efter kirurgi. Fagudvalget er opmærksomme på, at dette kan betyde, at effekten ikke estimeres helt korrekt i forhold til den danske population, som ønskes undersøgt.
- SOLO1 inkluderer patienter, som generelt er i god performance status (0-1), responderer på kemoterapi (18 % med partielt respons og 82 % med komplet respons) og har også lavt CA125, hvilket er associeret med et bedre respons. Alle ovenfor nævnte faktorer påvirker patienternes prognose i en positiv retning. Fagudvalget vurderer overordnet set, at studiepopulationen er sammenlignelig med en tilsvarende dansk patientpopulation.
- I SOLO1 er bivirkningsdata opgjort i form af uønskede hændelser (*adverse events* (AE'er)), som dækker over hændelser relateret til studiemedicinen (*adverse reactions* (AR'er)) og øvrige hændelser opstået under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil påvirke vurderingen af effektmålet.
- I SOLO1 er livskvalitet målt ved *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* (FACT-O) *Trial Outcome Index* (TOI)) og ikke for FACT-O, som efterspurgt i protokollen. Effektmålet er opgjort som forskellen i den gennemsnitlige ændring fra baseline og ikke som forskellen i andelen af patienter, som ikke oplever en klinisk relevant forværring. FACT-O TOI er et indekseret mål for FACT-O, som inkluderer fysisk og funktionelt velbefindende og centrale symptomer for kræft i æggestokkene. Fagudvalget finder, at data kan anvendes i diskussionen af, hvorvidt der er klinisk betydningsfulde forskelle mellem olaparib og placebo.

6.2.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor. Resultaterne er præsenteret i bilag 17.

Samlet overlevelse (kritisk)

Resultatet for OS er baseret på en interimanalyse ved 3 år (datamodenhed, 21 %). Den endelige OS-analyse er planlagt at skulle udføres ved ca. 60 % datamodenhed, hvilket er forventet i 2023 ± 2 år.

Median OS er ikke nået for hverken olaparib- eller placebogruppen. Ved det seneste data-cutoff var 70,4 % og 69,5 % i live i henholdsvis olaparib- og placeboarmen. Den relative effektforskel indikerer, at der ikke er signifikant forskel mellem behandling med olaparib og placebo (HR: 0,95 [0,60; 1,53]).

Da de tilgængelige data for samlet overlevelse ikke er modne, kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og placebo, hvad angår overlevelse. Fagudvalget er opmærksomme på, at efterfølgende behandlingslinjer vil vanskeliggøre tolkningen af effekten af olaparib på OS ved anvendelse i 1. linje. Evidensens kvalitet vurderes som værende lav.

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

Analyse af PFS blev udført, da 191 hændelser havde fundet sted. Den mediane opfølgningstid var 40,7 måneder i olaparibarmen og 41,2 måneder i placeboarmen.

Median PFS er ikke nået i olaparibarmen, mens den til sammenligning er 13,8 måneder i placeboarmen. Ved 2 års opfølgning er 73,6 % progressionsfri i olaparibarmen, mens 34,6 % er progressionsfri i placeboarmen. Det svarer til en absolut forskel mellem grupperne på 39,0 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Konfidensintervallet kan ikke beregnes, hvorfor det ikke er muligt at vurdere usikkerheden omkring effektestimateret. Den relative effektforskel indikerer, at behandling med olaparib forlænger PFS signifikant sammenlignet med placebo (HR: 0,30 [0,23; 0,41]), hvilket understøtter effekten observeret på den absolutte skala.

Baseret på de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af olaparib, hvad angår PFS. Fagudvalget lægger vægt på, at den relative effektforskel er statistisk signifikant. Desuden lægger fagudvalget vægt på størrelsesordenen af den absolutte forskel i PFS-rate efter 2 år, og at median PFS, når denne nås, vil overstige den mindste klinisk relevante forskel. Evidensens kvalitet vurderes som værende moderat.

Bivirkninger (kritisk)

Effektmålet vurderes samlet ud fra behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, uønskede hændelser grad 3-4 (CTCAE) samt en kvalitativ gennemgang af bivirkningerne. Den mediane behandlingsvarighed var 24,6 måneder i olaparibarmen og 13,9 måneder i placeboarmen.

Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser

30 ud af 260 patienter (11,5 %) i olaparibarmen og 3 ud af 131 patienter (2,3 %) i placeboarmen ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser [10]. Det svarer til en forskel på 9,2 %-point [3,8; 13,9] til fordel for placebo, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Konfidensintervallet omkring estimatet er tættere på en klinisk relevant forskel end på ingen forskel.

Den relative effektforskel indikerer, at behandling med olaparib resulterer i signifikant flere behandlingsophør på grund af uønskede hændelser sammenlignet med placebo (RR: 5,00 [1,56; 16,08]) [11]. Da der er få hændelser, er der stor usikkerhed omkring estimatet, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval.

Baseret på de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af placebo, hvad angår behandlingsophør på grund af uønskede hændelser. Fagudvalget bemærker, at dette er forventeligt i sammenligningen med en aktiv behandling med placebo. Evidensens kvalitet vurderes som værende lav.

Uønskede hændelser grad 3-4

102 patienter ud af 260 (39,2 %) i olaparibarmen og 24 ud af 131 patienter (18,5 %) i placeboarmen oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4 [10]. Det svarer til en absolut forskel på 20,7 %-point [11,2; 29,0] til fordel for placebo, hvilket overskrider den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Konfidensintervallet omkring estimatet er tættere på en klinisk relevant forskel end på ingen forskel. Den relative effektforskel indikerer, at behandling med olaparib resulterer i signifikant flere uønskede hændelser grad 3-4 sammenlignet med placebo (RR: 2,13 [1,44; 3,14]) [11].

Baseret på de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af placebo, hvad angår uønskede hændelser grad 3-4. Fagudvalget bemærker, at dette er forventeligt i sammenligningen med en aktiv behandling med placebo. Evidensens kvalitet vurderes som værende lav.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønskede i protokollen at lave en kvalitativ gennemgang af bivirkninger forbundet med behandling med olaparib med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne.

Bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib er for størstedelen af let eller moderat sværhedsgrad (grad 1-2) og kræver i en del tilfælde dosisreduktion men generelt ikke afbrydelse af behandling [12].

De alvorligste bivirkninger (grad ≥ 3), som forekommer hos mindst 2 % af patienterne, er anæmi (16 %), neutropeni (6 %), træthed (13,9 %), leukopeni (3 %), trombocytopeni (2 %) og opkastning (2 %). De hyppigste bivirkninger, som ses hos mindst 10 % af patienterne, er kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, træthed, hovedpine, smagsforstyrrelser, nedsat appetit, svimmelhed, øvre abdominalsmerter, hoste, åndenød, anæmi, neutropeni, trombocytopeni og leukopeni [12].

Baseline-test efterfulgt af månedlig monitorering af komplette blodtal anbefales i de første 12 måneder af behandlingen og regelmæssigt efter dette tidspunkt for at monitorere for klinisk signifikante ændringer i en eller flere parametre under behandling, som kunne kræve afbrydelse af doseringen eller dosisreduktion og/eller understøttende behandling [12].

Samlet vurdering

Samlet vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af placebo, hvad angår bivirkninger. Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib generelt er reversible i klinisk praksis, og som oftest kan håndteres ved dosisreduktion.

Livskvalitet (vigtig)

I SOLO1 blev livskvalitet vurderet ved hjælp af det sygdomsspecifikke redskab FACT-O TOI, som er et indekseret mål for FACT-O [13]. FACT-O TOI inkluderer fysisk og funktionelt velvære og centrale symptomer for kræft i æggestokkene (skala 0-104). FACT-O inkluderer desuden følelsesmæssigt og socialt velvære (skala 0-152) og giver dermed et indblik i flere områder af patienternes livskvalitet. Data for livskvalitet målt ved FACT-O, som efterspurgt i protokollen, er ikke tilgængelig.

Fagudvalget bemærker dog, at der for FACT-O TOI ikke blev observeret en klinisk relevant ændring fra baseline i olaparibarmen eller placeboarmen (10 % forskel i forhold til baseline) [14]. Baselinescore var 73,6 og 75,0 i henholdsvis olaparib- og placebogruppen. Ved 24 måneder var den gennemsnitlige forskel fra baseline 0,3 point [-0,72; 1,32] og 3,3 point [1,84; 4,76] i henholdsvis olaparib- og placebogruppen, svarende til en forskel på 3,00 point [1,2; 4,8] til fordel for placebo.

Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og placebo, hvad angår effektmålet livskvalitet. Fagudvalget bemærker dog, at det tilgængelige datagrundlag ikke er i overensstemmelse med det, der efterspørges i protokollen. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

6.2.4 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 18.

Evidensens kvalitet er nedgraderet på baggrund af følgende GRADE-domæner:

- På samtlige effektmål er der nedgraderet for '*inconsistency*', da der kun er data fra ét studie, hvorfor det er usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten samt usikkerheden omkring effekttestimatet.
- På alle effektmål på nær PFS er der nedgraderet for '*imprecision*', da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, og/eller fordi kriteriet for '*optimal information size*' ikke er opfyldt.

6.2.5 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.

6.2.6 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for påbegyndelse af behandling

Behandlingskriterier er angivet i tabel 10 nedenfor. Patienter kan påbegynde behandling 4-6 uger efter afsluttet kemoterapi.

Tabel 10: Behandlingskriterier for 1. linje vedligeholdelsesbehandling med førstevalgspræparat for patienter, som ikke er kandidater til bevacizumab.

Behandlingslinje	Initial behandling i forbindelse med primær diagnose
BRCA-mutationsstatus	Enten genetisk eller somatisk (i tumorvæv) BRCA-mutation
Sygdomsstadie	FIGO III eller IV
Respons på kemoterapi (carboplatin og taxan)	Komplet eller partielt respons
Resultat af operation	Efterladt restsygdom < 1 cm
I øvrigt	Vurderet i stand til at tage tabletter og gennemføre behandlingen

Dosering

Olaparib anvendes i tabletform. Olaparib findes dog også som kapsler. Kapsler og tabletter kan ikke erstatte hinanden milligram til milligram på grund af forskelle i biotilgængelighed. Patienterne startes på 300 mg olaparib på tabletform to gange dagligt. Patienter (højest 5 %) med GFR mellem 0-50 ml/min startes på en reduceret dosis [12]. For de øvrige patienter kan dosis reduceres ved behov efter påbegyndelse af behandling. Dosis reduceres typisk til 250 mg eller 200 mg to gange dagligt. Pausering af behandling med olaparib bør overvejes ved CTCAE grad 2 hæmatologisk toksicitet. Når toksiciteten er restitueret til CTCAE grad 1 eller mindre kan behandling med olaparib i reduceret dosis genoptages. Ved ikke-hæmatologisk toksicitet, som for eksempel gastrointestinal toksicitet (vægttab, kvalme og reflux), CTCAE grad 2 eller værre, bør behandling med olaparib også pauseres. Behandling i reduceret dosis kan genoptages, når toksiciteten er restitueret til CTCAE grad 1 eller mindre. Fagudvalget skønner, at den gennemsnitlige dosis af olaparib er 500-550 mg dagligt.

Fagudvalget skønner, at ca. 50 % af patienterne i behandling med olaparib skal dosisjusteres eller pauseres for at tåle behandlingen. Fagudvalget forventer, at ca. 10 % af patienterne ophører behandling på grund af uacceptable bivirkninger.

Behandling med olaparib bør fortsættes, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller indtil uacceptabel toksicitet. Behandling kan gives i op til to år. Hæmatologisk komorbiditet eller tidligere pneumonitis vil være potentielt kontraindicerende for olaparib.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Scanning for sygdomsprogression foretages hver 12. uge under behandlingsforløbet.

De første 4 uger fra påbegyndelse af behandling tages blodprøver hver anden uge. Herefter tages blodprøver hver fjerde uge, hvor der måles hæmatologi, væsketal, levertal og tumormarkører. Desuden gennemføres telefonkontrol 2 uger efter påbegyndelse af behandling.

Skift af behandling

Da der kun er et tilgængeligt lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling til den pågældende population, har fagudvalget ikke fundet anledning til at inddrage overvejelser om skift til et andet behandlingsalternativ.

6.2.7 Fra evidens til anbefaling

Baseret på de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og placebo i favør af olaparib. Fagudvalget finder derfor, at olaparib bør anvendes som førstevalgsbehandling til patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeleder eller primær kræft i bughinden, som ikke er kandidater til behandling med bevacizumab (evidensens kvalitet vurderes at være lav). Det svarer til ca. 60 patienter årligt.

Fagudvalget lægger i vurderingen særligt vægt på, at der er klinisk betydende forskelle i favør af olaparib, hvad angår PFS. Den relative effektforskel er statistisk signifikant. Desuden lægger fagudvalget vægt på størrelsesordenen af den absolutte forskel i PFS-rate efter 2 år, og at median PFS ved behandling med olaparib ikke er nået med en opfølgningstid på 41 måneder. Ved vedligeholdelsesbehandling afspejler PFS tiden til næste linje med platinbaseret kemoterapi. Længden af det platinfrie interval er bestemmende for valg af efterfølgende behandling, hvilket fagudvalget anser som en vigtig patientrelateret parameter. Derfor finder fagudvalget, at den markante forskel i PFS er af stor værdi for patienten og vægter det højt i den samlede vurdering.

Fagudvalget bemærker, at data for OS endnu ikke er modne, hvorfor det med det eksisterende datagrundlag ikke er muligt at vurdere, om den forlængede PFS vil afspejles i forlænget OS. Fagudvalget vurderer, at det vil være nødvendigt at vurdere data for OS for olaparib, når der foreligger et opdateret datagrundlag i december 2023.

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle i favør af placebo, hvad angår behandlingsophør på grund af uønskede hændelser og uønskede hændelser grad 3-4. Fagudvalget bemærker dog, at dette er forventeligt, når en aktiv behandling sammenlignes med placebo. Fagudvalget finder, at størstedelen af de uønskede hændelser forbundet med behandling med olaparib er reversible ved dosisreduktion. Bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib er for størstedelen af let eller moderat sværhedsgrad (grad 1-2) og kræver i en del tilfælde dosisreduktion men generelt ikke afbrydelse af behandling.

Data for livskvalitet målt ved FACT-O, som efterspurgt i protokollen, er ikke tilgængelig. Fagudvalget bemærker dog, at der ikke blev observeret en klinisk relevant ændring fra baseline eller forskel mellem olaparib- eller placebogruppen målt ved FACT-O TOI, som er et indekseret mål for FACT-O.

I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Valg og fravalg af behandlingsmuligheder vil derfor altid foregå i dialog mellem patient og læge og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.

Da der ikke er flere førstevalgspræparater, har fagudvalget ikke taget stilling til ressourceforbrug.

6.3 Klinisk spørgsmål 2

Der er identificeret 9 publikationer fra tre randomiserede, kontrollerede studier (SOLO1, GOG-0218 og ICON7), som kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 2. SOLO1 undersøger olaparib overfor placebo, og GOG-0218 og ICON7 undersøger bevacizumab overfor standardbehandling.

Fagudvalget vurderer, at der grundet forskelle mellem studierne ikke foreligger et reelt grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning (se afsnit 6.3.2).

6.3.1 Studie- og populationskarakteristika

Studie- og baselinekarakteristika fremgår af bilag 15 og 16.

SOLO1

Studiekarakteristika

Studiekarakteristika for SOLO1 er beskrevet i afsnit 6.2.1.

GOG-0218

Studiekarakteristika

GOG-0218 er et multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-forsøg, hvor 1873 kvinder med kræft i æggestokkene i stadie III/IV, som har gennemgået debulkingkirurgi, er randomiseret til at få kemoterapi alene med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m²) i serier 1 til 6 (n = 625); den samme kemoterapibehandling med bevacizumab initiering fra serie 2 til 6 efterfulgt af placebo i serie 7 til 22 (n = 625); eller den samme kemoterapi med bevacizumab tilsat i serie 2 til 22 (bevacizumab overalt; n = 623). Bevacizumab blev doseret med 15 mg/kg hver 3. uge.

Studiets primære effektmål er PFS. Studiets sekundære effektmål er OS, bivirkninger og livskvalitet bestemt ved det sygdomsspecifikke redskab FACT-O TOI. Patienterne blev fulgt til død eller op til 6 år fra randomisering. Den mediane opfølgningstid i studiet er 103 måneder.

OS blev oprindeligt defineret som det primære effektmål i studiet. Studiets formål er at bestemme, om tillæg af fem samtidige serier af bevacizumab med eller uden vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab forlænger OS, sammenlignet med kemoterapi alene. For at tillade afblinding ved progression blev det primære effektmål i 2010 ændret til PFS. Effektanalysen for OS blev foretaget på ITT-populationen den 17. januar 2018 ved en median opfølgning på 102,9 måneder og 493 dødsfald i kontrolarmen.

ICON7

Studiekarakteristika

ICON7 er et multicenter, åben label, randomiseret, kontrolleret forsøg, hvor 1528 kvinder med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene i stadium I-IV med resttumor efter debulkingkirurgi er randomiseret til at få kemoterapi i form af carboplatin (6 AUC) og paclitaxel (175 mg/m²) hver 3. uge i op til 6 serier enten alene eller i kombination med bevacizumab i fravær af sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Bevacizumab blev doseret med 7,5 mg/kg hver 3. uge. Patienter, som modtager bevacizumab i tillæg, fortsætter med at modtage bevacizumab alene hver 3. uge i 12 serier.

Studiet primære effektmål er PFS og OS. Studiets sekundære effektmål er responsrate og responsvarighed samt PFS vurderet ved CA-125-niveau, bivirkninger og PS samt livskvalitet vurderet ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-OV28. Den mediane opfølgningstid er 48,9 måneder.

Effektanalyser udføres i ITT-populationen. Resultatet af analysen rapporteres mindst 12 måneder efter, at den sidste patient er blevet randomiseret til forsøget. Dette for at sikre, at alle patienter har afsluttet behandlingen i forsøget, før resultaterne offentliggøres. Cutoff for analyse af PFS var den 30. november 2010 efter en median opfølgning på 28 måneder. Cutoff for analyse af OS var den 31. marts 2013 efter en median opfølgning på 48,9 måneder.

6.3.2 Databehandling

Fagudvalget vurderer, at der grundet forskelle mellem studierne ikke foreligger et reelt grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning.

Derfor vil fagudvalget i en narrativ gennemgang af data tage stilling til, hvilken effekt og sikkerhedsprofil olaparib har sammenlignet med bevacizumab. Fagudvalget bemærker, at følgende forhold vanskeliggør sammenligning af data, hvorfor denne skal tages med forbehold.

- I GOG-0218 og ICON-7 blev resultatet af kirurgi opgjort efter skalaen > 1 cm resttumor ≤ 1 cm resttumor, det vil sige, at antallet af makroradikalt opererede patienter ikke blev opgjort. De makroradikalt opererede er en undergruppe af patienterne, af ukendt størrelse, med ≤ 1 cm resttumor. I GOG-0218 har patienterne stadium III-IV og 66 % har > 1 cm resttumor efter kirurgi eller har stadium IV-sygdom, mens ICON7 omfatter patienter i stadium I-IV, hvor 33 % af patienterne har > 1 cm resttumor efter kirurgi, er inoperable eller har stadium IV-sygdom. SOLO1 inkluderer patienter i stadium III-IV, som er enten radikalt opererede (76 %) eller har resttumor efter kirurgi > 0 mm (24 %). Prognosen for patienter med kræft i æggestokkene er væsentlig afhængig af stadium og resultatet efter kirurgi. Patienter i stadium I har bedre prognose end patienter i stadium IV. Patienter uden resttumor efter kirurgi har bedre prognose end patienter med resttumor efter kirurgi.
- BRCA-mutationsstatus blev ikke analyseret i GOG-0218 og ICON7, og dermed er frekvensen af patienter med og uden BRCA-mutation ukendt. Dette afviger fra SOLO1, som undersøger patienter med BRCA-mutation. Patienter med BRCA-mutation har som udgangspunkt en bedre prognose end patienter med BRCA-vildtype.
- Behandling med bevacizumab gives *samtidigt* med kemoterapi efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling, mens olaparib gives som vedligeholdelsesbehandling *efter* endt kemoterapi.
- I alle studier modtager patienterne, som udgangspunkt, 6 serier platin- og taxanbaseret kemoterapi. I GOG-0218 modtog patienterne op til 22 serier bevacizumab i begge arme (svarende til en behandlingsvarighed op til 69 uger), i ICON7 modtog patienterne op til 18 serier bevacizumab (svarende til en behandlingsvarighed op til 57 uger). I SOLO1 modtog patienterne olaparib eller placebo i op til 104 uger.

Fagudvalget har desuden konstateret følgende:

- I alle inkluderede studier er bivirkningsdata opgjort i form af AE'er, som dækker over hændelser relateret til studiemedicinen (AR'er) og øvrige hændelser opstået under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil påvirke vurderingen af effektmålet.
- Livskvalitet er målt ved hjælp af forskellige redskaber i de inkluderede studier. Fagudvalget finder ikke, at redskaberne er sammenlignelige.

6.3.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Samlet overlevelse (kritisk)

I SOLO1 er median OS og OS-raten ved 5 år for den samlede population ikke nået. Andelen af patienter i live ved 4 år er estimeret ud fra Kaplan-Meier-kurven. På dette tidspunkt er 75,2 % i live i olaparibgruppen, mens 74,8 % er i live i placebogruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,95 [0,60; 1,53] [10].

Fagudvalget bemærker, at data for OS ikke er modne.

I GOG-0218 er median OS nået for alle grupper, men der er ikke rapporteret OS-rater. Median OS er 41,1 måneder, 40,8 måneder og 43,4 måneder for henholdsvis placebo-, bevacizumab initierings- og bevacizumab kontinuertgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er for placebogruppen vs. bevacizumab initieringsgruppen 1,06 [0,94; 1,20], mens HR for placebogruppen vs. bevacizumab kontinuertgruppen er 0,96 [0,85; 1,09] [15].

I ICON7 er median OS nået for alle grupper, men der er ikke rapporteret OS-rater. Median OS er 58,6 måneder og 58,0 måneder for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,99 [0,85; 1,14]. For en subgruppe af patienter med høj risiko for progression er median OS 34,5 måneder og 39,3 måneder for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen [16,17].

De tilgængelige data for bevacizumab indikerer, at behandlingen ikke resulterer i forlænget OS. For olaparib er OS-data endnu ikke modne, og fagudvalget finder ikke, at der kan foretages en meningsfuld sammenstilling af data. Fagudvalget kan derfor ikke med sikkerhed vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og bevacizumab, hvad angår OS.

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

I SOLO1 er median PFS for den samlede population i placebogruppen 13,8 måneder, mens den ikke er nået i olaparibgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,28 [0,20-0,39]. PFS-raten for den samlede population ved 2 år er 34,6 % og 73,6 % for henholdsvis placebo- og olaparibgruppen. Median PFS for stadium IV-patienter er 11,3 og 29, 4 måneder i henholdsvis placebo- og olaparibgruppen, mens data for PFS-raten ved 2 år ikke er oplyst for denne undergruppe. Den relative effektforskel 'HR' er 0,44 [0,25; 0,77] [10,18].

I GOG-0218 er median PFS nået for alle grupper, men der er ikke rapporteret PFS-rater. Median PFS er 10,3 måneder, 11,2 måneder og 14,1 måneder for henholdsvis kontrolgruppen, bevacizumab initieringsgruppen og bevacizumab kontinuertgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er for kontrolgruppen vs. bevacizumab initieringsgruppen 0,91 [0,80; 1,04], mens HR for kontrolgruppen vs. bevacizumab kontinuertgruppen er 0,72 [0,63; 0,82] [19,20].

I ICON7 er median PFS nået for alle grupper, men der er ikke rapporteret PFS-rater. Median PFS er 17,4 og 19,8 måneder for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,87 [0,77; 0,99]. For en subgruppe af patienter med høj risiko for progression er median PFS 10,5 og 16,0 måneder for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,73 [0,60; 0,93] [16,20].

Fagudvalget bemærker, at behandling med olaparib resulterer i en betydelig forlængelse af PFS. Effekten på PFS er markant mindre ved behandling med bevacizumab. Forskellene for PFS mellem olaparib og bevacizumab gør sig gældende for den samlede population i alle tre studier (SOLO1, GOG-0218 og ICON7) og bibeholdes i de subpopulationer, som har den dårligste prognose i henholdsvis SOLO1 og ICON7. På

trods af forskelle mellem studierne, forventer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af olaparib, hvad angår PFS.

Bivirkninger (vigtig)

Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser

I SOLO1 er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser 2,3 % og 11,5 % i henholdsvis placebo- og olaparibgruppen [10,18].

I GOG-0218 er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser 10 %, 13 % og 18 % i henholdsvis kontrolgruppen, bevacizumab initieringsgruppen og bevacizumab kontinuertgruppen [20].

I ICON7 er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser 9 % og 22 % i henholdsvis standardbehandlingsgruppen (udelukkende behandlet med kemoterapi) og bevacizumabgruppen (både behandlet med kemoterapi og bevacizumab) [20].

Fagudvalget bemærker, at færre patienter behandlet med olaparib sammenlignet med bevacizumab ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser.

Uønskede hændelser grad 3-4

I SOLO1 er andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser 18 % og 39,2 % i henholdsvis placebo- og olaparibgruppen [10,18].

I GOG-0218 er andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-5 uønskede hændelser 93 %, 95 % og 95 % i henholdsvis kontrolgruppen, bevacizumab initieringsgruppen og bevacizumab kontinuertgruppen [20]. Andelen af patienter med grad 5 uønskede hændelser er henholdsvis 1 %, 2 % og 2 % [20].

I ICON7 er andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-5 uønskede hændelser 55 % og 65 % i henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen [16,20]. Andelen af patienter med grad 5 uønskede hændelser er 1 % i begge grupper [20].

Fagudvalget bemærker, at der rapporteres færre uønskede hændelser af grad 3-4 hos patienter behandlet med olaparib sammenlignet med bevacizumab.

Kvalitative gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønskede i protokollen at lave en kvalitativ gennemgang af bivirkninger forbundet med behandling med olaparib og bevacizumab med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Bivirkninger forbundet med olaparib er beskrevet under gennemgang af resultater for klinisk spørgsmål 1.

De hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med bevacizumab, som ses hos mindst 10 % af patienterne, er proteinuri (op til over 50 % af patienterne, dog størstedelen CTCAE grad 1), hypertension (op til over 40 % af patienterne, heraf op til 18 % med CTCAE grad 3 og 4), træthed, asteni, diarré og abdominalsmerter. Forekomst af hypertension og proteinuri efter behandling med bevacizumab er sandsynligvis dosisafhængig [21].

De alvorligste bivirkninger forbundet med behandling med bevacizumab er gastrointestinale perforationer (hos ca. 2 % af patienterne) og fistler (hos ca. 2 % af patienterne), blødninger (op til 7 % af patienterne),

arterielle (op til 3,8 % af patienterne) og venøse tromboembolier (op til 17 % af patienterne). Gastrointestinale perforationer varierer i type og intensitet fra normalisering uden behandling til perforation af kolon med abdominal absces og fatalt udfald. De blødninger, som observeres, er fortrinsvis tumorassocierede blødninger og mindre slimhindeblødninger (f.eks. epistaxis). Arterielle tromboemboliske hændelser inkluderer cerebrovaskulære hændelser, myokardieinfarkt, transitoriske iskæmiske anfald og andre arterielle tromboemboliske hændelser.

Bivirkningerne forbundet med behandling med bevacizumab er som oftest håndterbare. De fleste tilfælde af hypertension kan reguleres medicinsk, og behandlingen kan fortsætte. De fleste tilfælde af venøse embolier kan også behandles uden mén for patienten, dog afbrydes behandlingen ofte. Det er dog ikke muligt at dosisreducere eller pausere behandlingen med bevacizumab for at afhjælpe bivirkningerne.

Samlet vurdering

Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib generelt er reversible i klinisk praksis blandt andet ved hjælp af dosisreduktion. Fagudvalget har et godt kendskab til sikkerhedsprofilen for bevacizumab, da der er tale om et ældre lægemiddel. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne ved bevacizumab som oftest er håndterbare i klinisk praksis. Dog er det ikke muligt at dosisreducere eller pausere behandlingen med bevacizumab, som det er ved behandling med olaparib. Samlet vurderer fagudvalget, at sikkerhedsprofilen for olaparib ikke er dårligere end for bevacizumab.

Livskvalitet (vigtig)

I SOLO1 blev livskvaliteten vurderet ved hjælp af FACT-O TOI. Baselinescore var 73,6 i olaparibgruppen og 75,0 i placebogruppen. Der blev ikke observeret en klinisk relevant ændring fra baseline eller forskel mellem olaparib- og placebogruppen [10,18].

I GOG-0218 blev livskvaliteten vurderet ved hjælp af FACT-O TOI. 6 måneder efter kemoterapifasen steg scoren fra 67,4 til 77,8. Der blev ikke observeret nogen forskel mellem bevacizumab- og placebogruppen i vedligeholdelsesfasen [22].

I ICON7 blev livskvaliteten vurderet ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-OV28. Baselinescore var 58,6 i standardbehandlingsgruppen og 55,1 i bevacizumabgruppen. Efter endt kemobehandling var den 64 vs. 59, mens den efter endt bevacizumabbehandling var 76 vs. 69 for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen [23].

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og bevacizumab, hvad angår livskvalitet, da de rapporterede data er indsamlet med forskellige redskaber, som ikke er sammenlignelige.

6.3.4 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 kan ikke vurderes. Risiko for bias for hvert studie fremgår af bilag 18.

6.3.5 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget har ikke ligestillet lægemidler til denne population. Fagudvalget vurderer, at 90 % af de patienter, som er kandidater til vedligeholdelsesbehandling med olaparib vil påbegynde behandlingen svarende til ca. 20 patienter årligt.

I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.

6.3.6 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for påbegyndelse af behandling

Behandlingskriterier er angivet i tabel 11. Patienter kan påbegynde behandling 4-6 uger efter afsluttet kemoterapi.

Såfremt patienten ikke ønsker BRCA-test eller af anden årsag ikke ønsker behandling med PARP-hæmmer, kan behandling med bevacizumab i kombination med kemoterapi overvejes ved påbegyndelse af behandling.

Tabel 11: Behandlingskriterier for 1. linje vedligeholdelsesbehandling med førstevalgspræparat for patienter, som kunne være kandidater til bevacizumab.

Behandlingslinje	Initial behandling i forbindelse med primær diagnose
BRCA-mutationsstatus	Enten genetisk eller somatisk (i tumorvæv) BRCA-mutation
Sygdomsstadie	FIGO III eller IV
Respons på kemoterapi (carboplatin og taxan)	Komplet eller partielt respons
Resultat af operation	Efterladt restsygdom > 1 cm
I øvrigt	Vurderet i stand til at tage tabletter og gennemføre behandlingen

Dosering

Se afsnit 6.2.6

Monitorering af effekt

Se afsnit 6.2.6

Skift af behandling

Da der kun er et tilgængeligt førstevalgspræparat til vedligeholdelsesbehandling til den pågældende population, har fagudvalget ikke fundet anledning til at inddrage overvejelser om skift til et andet behandlingsalternativ.

6.3.7 Fra evidens til anbefaling

Baseret på de tilgængelige data forventer fagudvalget, at effekten af olaparib er bedre end bevacizumab, men at sikkerhedsprofilen er sammenlignelig. Fagudvalget vurderer ikke, at bevacizumab kan ligestilles med olaparib, hvorfor det kun bør anvendes, hvis patienten ikke tåler olaparib.

Som beskrevet i afsnit 6.3.1 er der væsentlige forskelle mellem populationerne fra de studier, som ligger til grund for vurderingen af, om der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og bevacizumab (SOLO1, GOG-0218 og ICON7). Den samlede population i ICON7 omfatter patienter i stadium I-IV med resttumor efter kirurgi. Det faktum, at en andel af patienterne er i stadium I-II, gør, at prognosen for den samlede population som udgangspunkt er bedre end for populationerne i de øvrige to studier. Den samlede population i GOG-0218 omfatter patienter i stadium III-IV med resttumor efter kirurgi, hvorfor prognosen for patienterne i dette studie som udgangspunkt er dårligere end for patienter i de øvrige to studier. Den undersøgte population i SOLO1 omfatter patienter i stadium III-IV, som overvejende er uden resttumor efter kirurgi, hvorfor prognosen for patienterne i dette studie som udgangspunkt er mere favorabel end for patienter med resttumor efter kirurgi. Datagrundlaget er for nuværende det eneste tilgængelige. Fagudvalget har derfor – på trods af forskelle i studierne – foretaget en sammenstilling af data.

Fagudvalget lægger vægt på, at de tilgængelige data for bevacizumab indikerer, at behandling med bevacizumab ikke resulterer i forlænget OS på trods af forlænget PFS. For olaparib er OS-data endnu ikke modne, og fagudvalget finder derfor ikke, at der kan foretages en meningsfuld sammenstilling af data. Fagudvalget bemærker, at behandling med olaparib resulterer i en betydelig forlængelse af PFS. Effekten på PFS er mindre ved behandling med bevacizumab. Forskellene for PFS gør sig gældende for den samlede population i alle tre studier (SOLO1, GOG-0218 og ICON7) og bibeholdes i de subpopulationer, som har den dårligste prognose i henholdsvis SOLO1 og ICON7. Hvorvidt den betydeligt forlængede PFS, som ses ved behandling med olaparib, vil resultere i forlænget OS, er fortsat uvis. Det er ikke muligt at drage sammenligning mellem olaparib og bevacizumabs effekt på OS på baggrund af effekten på PFS, da de to lægemidler har forskellig virkningsmekanisme. På trods af forskelle mellem studierne, forventer fagudvalget, at effekten af olaparib er bedre end bevacizumab.

Fagudvalget bemærker, at færre patienter behandlet med olaparib sammenlignet med bevacizumab ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser. Der rapporteres også færre uønskede hændelser af grad 3-4 hos patienter behandlet med olaparib. I tolkning af data skal der dog tages højde for, at patienterne modtager kemoterapi samtidigt med bevacizumab, hvilket vil afspejles i frekvensen af hændelser. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib generelt er reversible i klinisk praksis blandt andet ved hjælp af dosisreduktion. Dette er ikke altid tilfældet ved behandling med bevacizumab, hvor behandlingen ikke kan dosisreduceres eller pauseres. Dog kan de fleste tilfælde af hypertension reguleres medicinsk, og behandlingen kan fortsætte. De fleste tilfælde af venøse embolier kan også behandles uden mén for patienten, dog afbrydes behandlingen ofte. På trods af forskelle mellem studierne, vurderer fagudvalget, at sikkerhedsprofilen for olaparib ikke er dårligere end for bevacizumab.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel på behandling med olaparib og bevacizumab, hvad angår livskvalitet, da de rapporterede data er indsamlet med forskellige redskaber.

Fagudvalget har i deres vurdering lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil derfor altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.

Da der ikke er flere mulige førstevalgspræparater, har fagudvalget ikke taget stilling til ressourceforbrug.

6.4 Klinisk spørgsmål 3

Der er identificeret 14 publikationer fra fem randomiserede, kontrollerede studier (Study 19, ENGOT-OV21/SOLO2, ENGOT-OV16/NOVA, OCEANS og GOG-0213), som kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 3. Study 19 og ENGOT-OV21/SOLO2 undersøger olaparib overfor placebo, ENGOT-

OV16/NOVA undersøger niraparib overfor placebo, og OCEANS og GOG-0213 undersøger bevacizumab overfor standardbehandling.

Fagudvalget vurderer, at der grundet forskelle mellem studierne ikke foreligger et reelt grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning.

6.4.1 Studie- og populationskarakteristika

Studie- og baselinekarakteristika fremgår af bilag 14 og 15.

Study 19

Study 19 inkluderer i alt 265 patienter med platinsensitiv high-grade serøst karcinom (HGSC) i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som tidligere har modtaget minimum 2 linjer med platinbaseret kemoterapi. Patienterne blev randomiseret 1:1 til behandling med 800 mg olaparib som kapsler én gang dagligt eller placebo indtil sygdomsprogression eller forekomst af uacceptabel toksicitet. Patienterne blev stratificeret efter herkomst (jødisk vs. ikkejødisk), tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi (6-12 måneder vs. ≥ 12 måneder) og respons (komplet eller partiel) ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. BRCA-mutationsstatus var kendt hos 36 % af patienterne i olaparibarmen og 37,2 % af patienter i placeboarmen ved studiestart. Øvrige patienter blev analyseret for deres BRCA-mutationsstatus retrospektivt.

Studiets primære effektmål er PFS. Studiets sekundære effektmål var tid til progression (i henhold til RECIST-retningslinjer eller CA-125-niveau), objektiv responsrate, sygdomskontrolrate (i henhold til RECIST-retningslinjer, opgjort som andel patienter med komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom i minimum 23 uger), procentvis ændring fra baseline i tumorstørrelsen ved 12 og 24 uger, OS, sikkerhed samt livskvalitet (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary* (FACT-O), FOSI og TOI).

Data-cutoff for den primære analyse af PFS var den 30. juni 2010 [24], efterfulgt af en planlagt retrospektiv analyse af data baseret på BRCA-mutationsstatus, som også inkluderede OS-data fra november 2012 [25] samt en opdateret opgørelse på OS-data fra september 2015 [26].

Median opfølgningstid i ITT-populationen ved den primære analyse for PFS var 5,6 måneder. Effektanalyser er udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

ENGOT-OV21/ SOLO2

ENGOT-OV21/SOLO2 inkluderer i alt 295 patienter med BRCA-muteret, platinsensitiv HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden eller high-grade endometrioid kræft, som tidligere har modtaget minimum 2 linjer platinbaseret kemoterapi. Patienterne blev randomiseret 2:1 til behandling med 600 mg olaparib som tabletter dagligt eller placebo, indtil sygdomsprogression eller indtil investigator vurderede, at patienten ikke længere havde gavn af behandlingen. Patienterne blev stratificeret efter tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi (6-12 måneder vs. ≥ 12 måneder) og respons (komplet eller partiel) ved deres sidste platinbaserede kemoterapi.

Studiets primære effektmål var PFS, defineret som progression (målt radiologisk via RECIST v1.1) eller død, vurderet af investigator. Sekundære effektmål var TFST, TSST, PFS2, tid til studieophør eller dødsfald, OS, sikkerhed samt livskvalitet (ændring fra baseline i FACT-O TOI-score).

Data-cutoff for den primære analyse var september 2016 [18,27]. Median opfølgningstid i ITT-populationen ved data-cutoff var 22,1 måneder i olaparibarmen og 22,2 måneder i placeboarmen. Effektanalyser er udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

ENGOT-OV16/NOVA

ENGOT-OV16/NOVA inkluderer i alt 553 patienter med platin sensitiv HGSC i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden, som tidligere har modtaget minimum 2 linjer platinbaseret kemoterapi. Patienterne blev inkluderet i to uafhængige kohorter: patienter med arvelig BRCA-mutation (gBRCAmut-kohorte) og patienter uden arvelig BRCA-mutation (non-gBRCAmut-kohorte). Patienterne blev randomiseret 2:1 til behandling med 300 mg niraparib én gang dagligt) eller placebo indtil sygdomsprogression, forekomst af uacceptabel toksicitet, dødsfald, tilbagekaldelse af samtykke eller manglende opfølgning. Patienter i hver kohorte blev stratificeret efter tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi (6-12 måneder vs. ≥ 12 måneder), bevacizumab anvendelse i kombination med deres næstsidste eller sidste platinbaserede kemoterapi og respons (komplet eller partiel) ved deres sidste platinbaserede kemoterapi.

Studiets primære effektmål var PFS, defineret som progression (målt radiologisk via RECIST v1.1), eller død, vurderet af en uafhængig bedømmer. Sekundære effektmål var TFST, CFI, PFS2, tid til anden efterfølgende kemoterapi (*time to second subsequent chemotherapy*, TSST), OS, sikkerhed samt livskvalitet (FACT *Ovarian Symptom Index* (FOSI) og EQ-5D).

Data-cutoff for den primære analyse af PFS var juni 2016. Median opfølgningstid i ITT-populationen ved data-cutoff var 16,9 måneder (16,4 måneder i gBRCAmut-kohorten og 17,5 måneder i non-gBRCAmut-kohorten). Effektanalyser er udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis.

OCEANS

OCEANS inkluderer i alt 484 med platin sensitiv epitelial kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden, som tidligere har modtaget platinbaseret kemoterapi. Patienterne blev randomiseret 1:1 til behandling med gemcitabin (1000 mg/m²) plus carboplatin (AUC) i kombination med enten bevacizumab (15 mg/kg) eller placebo i 6-10 serier á 21 dage indtil sygdomsprogression, forekomst af uacceptabel toksicitet eller dødsfald. Patienterne blev stratificeret efter tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi (6-12 måneder vs. ≥ 12 måneder) og forudgående kirurgisk behandling.

Det primære effektmål var PFS. De sekundære effektmål var ORR, DOR, OS og AE. Den mediane opfølgningstid er op til 3 år og 5 måneder. På datoen for data-cutoff (19. juli 2013) var 353 patienter (72,9 %) døde. Median opfølgningstid for OS var 58,2 måneder i den eksperimentelle arm og 56,4 måneder i kontrolarmen.

GOG-0213

GOG-0213 inkluderer i alt 1038 patienter med tilbagevendende, platin sensitiv epitelial kræft i æggestokkene med komplet respons på primær platinbaseret kemoterapi. Patienterne er randomiseret 1:1 primært til behandling med paclitaxel [175 mg / m² kropsoverfladeareal] og carboplatin [AUC5] i seks 3-ugers serier eller samme kemoterapi i kombination med bevacizumab (15 mg / kg kropsvægt) hver 3. uge indtil

sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter er efter medicinsk behandling randomiseret til sekundær cytoreduktiv kirurgi. Randomisering i forhold til effekten af bevacizumab er stratificeret i forhold til behandlingsfrit interval og cytoreduktiv kirurgi. Patienter, der deltog i både bevacizumab-studiet og det kirurgiske studie, er randomiseret 1:1:1:1 til behandling med et af disse to kemoterapiregimer med eller uden forudgående sekundær cytoreduktiv kirurgi.

Det primære effektmål er samlet overlevelse (OS) vurderet på ITT-populationen. De sekundære effektmål er PFS, AE, QOL og molekulære og biokemiske profiler. Median opfølgning ved afslutningen af forsøget den 5. november 2014 var 49,6 måneder i hver behandlingsgruppe, hvor 415 patienter var døde (214 i kemoterapigruppen og 201 i kemoterapien plus bevacizumab-gruppen).

6.4.2 Databehandling

Fagudvalget vurderer, at der grundet forskelle mellem studierne ikke foreligger et reelt grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning.

Derfor vil fagudvalget i en narrativ gennemgang af data tage stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib, niraparib og bevacizumab. Fagudvalget bemærker, at følgende forhold vanskeliggør sammenligning af data, hvorfor denne skal tages med forbehold.

- BRCA-mutationsstatus blev ikke analyseret i OCEANS og GOG-0213, og dermed er frekvensen af patienter med og uden BRCA-mutation ukendt. Patienter med BRCA-mutation har som udgangspunkt en bedre prognose end patienter med BRCA-vildtype.
- I GOG-0213 blev patienterne primært stratificeret til kemoterapibehandling med og uden bevacizumab og sekundært til cytoreduktiv kirurgi afhængig af effekten af bevacizumab. Data for effekten af bevacizumab er opgjort samlet for populationen med og uden efterfølgende kirurgi, hvilket kan påvirke effektestimaterne.
- Patienterne i Study 19 modtog gennemsnitlig flere linjer kemoterapi sammenlignet med patienterne i ENGOT-OV16/NOVA og ENGOT-OV21/SOLO2. Dette kan potentielt resultere i en forskel i størrelsesordenen på effektestimaterne fra Studie 19 og ENGOT-OV16/NOVA og ENGOT-OV21/SOLO2 til fordel for sidstnævnte.
- Behandling med bevacizumab gives *samtidigt* med kemoterapi efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling, mens olaparib og niraparib gives som vedligeholdelsesbehandling *efter* endt kemoterapi.
- Det er i forbindelse med vurdering af niraparib i Medicinrådets proces for nye lægemidler vurderet, at antagelsen om proportional hazards for PFS i Study 19, ENGOT-OV16/NOVA og ENGOT-OV21/SOLO2 ikke er opfyldt, hvilket er en forudsætning for en formel indirekte sammenligning mellem studierne.

Fagudvalget har desuden konstateret følgende:

- I Study 19 og ENGOT-OV21/SOLO2 modtog patienterne olaparib som henholdsvis kapsler og tabletter. De to doseringer er ikke bioækvivalente, men EMA har vurderet, at de har sammenlignelig effekt ved de godkendte doser [18].

- I alle inkluderede studier er bivirkningsdata opgjort i form af AE'er, som dækker over hændelser relateret til studiemedicinen (AR'er) og øvrige hændelser opstået under behandlingen. Fagudvalget mener ikke, at det vil påvirke vurderingen af effektmålet. I ENGOT-OV16/NOVA blev AE'er opgjort for hele studiepopulationen, det vil sige for patienter både med og uden BRCA-mutation. Fagudvalget forventer ikke, at det vil have indflydelse på hændelsesfrekvensen.
- Livskvalitet er målt ved hjælp af forskellige redskaber i de inkluderede studier. Fagudvalget finder ikke, at redskaberne er sammenlignelige.

6.4.3 Resultater pr. effektmål

Samlet overlevelse (kritisk)

I Study 19 er median OS nået for alle grupper, men der er ikke rapporteret OS-rater. Median OS er 34,9 og 30,2 måneder for henholdsvis olaparib- og placebogruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,62 [0,41; 0,94] [26]. I ENGOT-OV21/SOLO2 er median OS ikke nået. Der er ikke rapporteret OS-rater. Den relative effektforskel 'HR' er 0,80 [0,50; 1,31] [18].

I ENGOT-OV16/NOVA er median OS ikke nået. Der er ikke rapporteret OS-rater. Den relative effektforskel 'HR' er 0,91 [0,36; 2,28] [28].

I OCEANS og GOG-0212 er median OS nået for alle grupper, men der er ikke rapporteret OS-rater. I OCEANS er median OS 33,6 og 32,9 måneder for henholdsvis bevacizumab- og standardbehandlingsgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,95 [0,77; 1,18] [29]. I GOG-0213 er median OS 42,2 og 37,3 måneder for henholdsvis bevacizumab- og standardbehandlingsgruppen. Den relative effektforskel 'HR' 0,83 [0,68; 1,01] [30].

Der er ikke tilstrækkelige modne data til, at der kan foretages en meningsfuld sammenstilling af data for olaparib og niraparib. De tilgængelige data for bevacizumab viser, at behandlingen ikke resulterer i forlænget OS. Baseret på de tilgængelige data kan fagudvalget ikke med sikkerhed vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib, niraparib og bevacizumab, hvad angår OS.

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

I Study 19 er median PFS 11,2 og 4,3 måneder for henholdsvis olaparib- og placebogruppen. Der er ikke rapporteret PFS-rater. Den relative effektforskel (HR) er 0,18 [0,10; 0,31] [25]. I ENGOT-OV21/SOLO2 er median PFS 19,1 og 5,5 måneder for henholdsvis olaparib- og placebogruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,30 [0,22; 0,41] [27].

I ENGOT-OV16/NOVA er median PFS 21 og 5,5 måneder for henholdsvis niraparib- og placebogruppen. Der er rapporteret PFS-rater. Den relative effektforskel 'HR' er 0,27 [0,17; 0,41] [31].

I OCEANS er median PFS 12,4 og 8,4 måneder for henholdsvis bevacizumab- og standardbehandlingsgruppen. Den relative effektforskel (HR) er 0,48 [0,39; 0,61] [32]. I GOG-0213 er median OS 13,8 og 10,4 måneder for henholdsvis bevacizumab- og standardbehandlingsgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,63 [0,53; 0,74] [30].

Fagudvalget bemærker, at behandling med olaparib og niraparib resulterer i en betydelig forlængelse af PFS (forskul på 7-16 måneder sammenlignet med placebo). Forskellen i PFS er af samme størrelsesorden i ENGOT-OV16/NOVA og ENGOT-OV21/SOLO2. I Study 19 er den væsentlig kortere, hvilket formentlig skyldes, at patienterne har fået flere linjer kemoterapi forud for behandlingen. Effekten på PFS er markant

mindre ved behandling med bevacizumab (forskel på 3-4 måneder sammenlignet med standardbehandling). Fagudvalget bemærker desuden, at der i Study 19, ENGOT-OV21/SOLO2 og ENGOT-OV16/NOVA hyppigt forekom dosisintervalforlængelse og dosisreduktion i starten af studierne. Det er ikke muligt med sikkerhed at vurdere, om dette har resulteret i nedsat effekt – altså om effekten hos patienter, der forblev på startdosis, var bedre end hos de, der blev reduceret i dosis. I ENGOT-OV16/NOVA blev størstedelen af patienterne (73 %) reduceret i dosis til 200 mg dagligt og nogle senere til 100 mg dagligt, hvorfor det ikke er sandsynligt, at de effektforskelle, der observeres i ENGOT-OV16/NOVA, udelukkende kan tilskrives effekt hos patienter, der forblev på startdosis på 300 mg dagligt.

På trods af forskelle mellem studierne, forventer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af olaparib og niraparib, hvad angår PFS.

Bivirkninger (vigtig)

Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser

I Study 19 er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser, 8,1 % og 3,2 % i henholdsvis olaparib- og placebogruppen [25]. I ENGOT-OV21/SOLO2 er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser 10,8 % og 2,0 % i henholdsvis olaparib- og placebogruppen [27].

I ENGOT-OV16/NOVA er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser, 14,7 % og 2,2 % i henholdsvis niraparib- og placebogruppen [31].

I OCEANS er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser, 22,3 % og 4,7 % i henholdsvis bevacizumab- og standardbehandlingsgruppen [29]. I GOG-0213 er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser, 25 % og 11 % i henholdsvis bevacizumab- og standardbehandlingsgruppen [20,30].

Fagudvalget bemærker, at færre patienter behandlet med olaparib og niraparib sammenlignet med bevacizumab ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser. Inden for gruppen af PARP-hæmmere synes behandling med niraparib at resultere i flest behandlingsophør. I tolkning af data for bevacizumab skal der tages højde for, at patienterne modtager kemoterapi samtidigt med bevacizumab, hvilket vil afspejles i frekvensen af ophør.

Uønskede hændelser grad 3-4

I Study 19 er andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, 38 % og 18 % i henholdsvis olaparib- og placebogruppen [33]. I ENGOT-OV21/SOLO2 er andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, 36 % og 18 % i henholdsvis olaparib- og placebogruppen [27].

I ENGOT-OV16/NOVA er andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, 74,1 % og 22,9 % i henholdsvis niraparib- og placebogruppen [31].

I OCEANS er uønskede hændelser opgjort for grad 3-5 og separat for grad 5. Andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-5 uønskede hændelser, er 90,3 % og 82,4 % i henholdsvis bevacizumab- og standardbehandlingsgruppen, heraf er andelen, der oplever en grad 5 uønsket hændelse 0,4 % i begge grupper [29]. I GOG-0213 er andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, 96 % og 86 % i henholdsvis bevacizumab- og standardbehandlingsgruppen [30].

Fagudvalget bemærker, at der er væsentligt flere patienter, som oplever uønskede hændelser grad 3-4 i gruppen behandlet med niraparib sammenlignet med gruppen behandlet med olaparib. I NOVA blev initialdosis af niraparib derfor justeret og individualiseret i forhold til trombocytaltal og vægt hos en stor andel

af patienterne. Fagudvalget bemærker, at størstedelen af patienterne behandlet med bevacizumab oplever uønskede hændelser grad 3-4. I tolkning af data skal der dog tages højde for, at patienterne modtager kemoterapi samtidigt med bevacizumab, hvilket vil afspejles i frekvensen af hændelser.

Kvalitative gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønskede i protokollen at lave en kvalitativ gennemgang af bivirkninger forbundet med behandling med olaparib, niraparib og bevacizumab med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Bivirkninger forbundet med olaparib og bevacizumab er beskrevet under gennemgang af resultater for henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og 2.

Bivirkningerne forbundet med behandling med niraparib er for størstedelen af let eller moderat sværhedsgrad (grad 1-2) og kræver i en del tilfælde dosisreduktion men generelt ikke afbrydelse af behandling

De hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med niraparib, som ses hos mindst 10 % af patienterne, er kvalme, trombocytopeni, træthed / astheni, anæmi, forstoppelse, opkast, mavesmerter, neutropeni, søvnløshed, hovedpine, nedsat appetit, nasopharyngitis, diarré, dyspnø, hypertension, dyspepsi, rygsmerter, svimmelhed, hoste, urinvejsinfektion, arthralgi, og dysgeusia [34].

De alvorligste bivirkninger (grad ≥ 3) ved behandling med niraparib, som forekommer hos mindst 2 % af patienterne, er trombocytopeni, neutropeni, anæmi og hypertension [34].

Hæmatologiske bivirkninger under behandling med niraparib forekommer især i den indledende fase af behandlingen. Det anbefales derfor at overvåge komplet blodantal (CBC'er) ugentligt i løbet af den første behandlingsmåned og ændre dosis efter behov. Efter den første måned anbefales det at overvåge CBC'er månedligt og med jævne mellemrum efter dette tidspunkt. Baseret på individuelle laboratorieværdier kan ugentlig overvågning i den anden måned være berettiget. Bivirkninger kan generelt afhjælpes med enten dosisreduktion eller pausering [34].

Samlet vurdering

Bivirkningsprofilen for niraparib og olaparib er sammenlignelige, hvilket er biologisk plausibelt, da lægemidlerne har samme virkningsmekanisme. Det er fagudvalgets erfaring, at behandling med olaparib oftere er forbundet med kvalme og gastrointestinale gener, mens behandling med niraparib oftere er forbundet med hæmatologiske forstyrrelser og nyrepåvirkning. Hvilke bivirkninger, som er mest acceptable for patienterne, er i høj grad afhængig af deres livssituation. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib og niraparib generelt er reversible i klinisk praksis blandt andet ved hjælp af dosisreduktion. Fagudvalget har et godt kendskab til sikkerhedsprofilen for bevacizumab, da der er tale om et ældre lægemiddel. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne ved bevacizumab som oftest er håndterbare. Dog er det ikke muligt at dosisreducere eller pausere behandlingen med bevacizumab, som det er ved behandling med olaparib og niraparib.

Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og niraparib, hvad angår sikkerhed. Fagudvalget vurderer, at sikkerhedsprofilen for olaparib og niraparib ikke er dårligere end for bevacizumab.

Livskvalitet (vigtig)

I Study 19 er livskvalitet vurderet ved hjælp af FACT-O, FOSI og FACT-O TOI. Der blev ikke observeret en klinisk relevant ændring målt med FACT-O mellem olaparib- og placebogruppen [35]. I ENGOT-

OV21/SOLO2 er livskvalitet vurderet ved hjælp af FACT-O TOI. Der blev heller ikke observeret en klinisk relevant forskel mellem grupperne [36].

I ENGOT-OV16/NOVA er livskvalitet vurderet ved hjælp af FOSI, EQ-5D-levels og EQ-5D-5L-VAS. Der blev ikke observeret en klinisk relevant forskel mellem niraparib- og placebogruppen [37].

Livskvalitet er ikke opgjort i OCEANS. I GOG-0213 er livskvalitet vurderet ved hjælp af FACT-O TOI. Der blev ikke observeret en klinisk relevant forskel mellem bevacizumab- og standardbehandlingsgruppen [30].

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem olaparib, niraparib og bevacizumab, hvad angår livskvalitet, da de rapporterede data er indsamlet med forskellige redskaber, som ikke er sammenlignelige.

6.4.4 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 3 kan ikke vurderes. Risiko for bias for hvert studie fremgår af bilag 18.

6.4.5 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget har ligestillet niraparib og olaparib til behandling af patienter med BRCA-muteret, platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene. Fagudvalget vurderer, at mindst 90 % af de patienter, som er kandidater til vedligeholdelsesbehandling med olaparib eller niraparib, vil kunne påbegynde behandling. Olaparib er i denne vejledning også anbefalet som førstevalg til behandling af nydiagnosticerede patienter i 1. linje. Der er endnu ikke evidens, der understøtter effekt af sekventiel behandling med PARP-hæmmere. Indtil videre er det derfor fagudvalgets holdning, at patienter ikke genbehandles med PARP-hæmmere i efterfølgende linjer. Det vil betyde, at andelen af patienter, som er kandidater til behandling med PARP-hæmmere i 2. linje, mindskes betydeligt. Fagudvalget forventer derfor, at det fremtidige antal af nye patienter, der opstartes i behandling med PARP-hæmmere i 2. linje i Danmark, er gennemsnitligt 20 per år de næste 10 år. Herefter vil det falde til under 10 per år.

I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.

I forhold til compliance, bemærker fagudvalget, at niraparib skal doseres én gang dagligt, hvorimod olaparib skal doseres to gange dagligt.

6.4.6 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for påbegyndelse af behandling

Behandlingskriterier er angivet i tabel 12. Patienter, som er kandidater til behandling med olaparib eller niraparib, kan påbegynde behandling 6 uger efter afsluttet kemoterapi.

Tablet 12: Behandlingskriterier for 2. linje vedligeholdelsesbehandling med førstevalgspræparater

Behandlingslinje	Behandling for første recidiv af kræft i æggestokkene med et platinfrit interval på > 6 mdr.
BRCA-mutationsstatus	Enten genetisk eller somatisk (i tumurvæv) BRCA-mutation
Sygdomsstadie	Irrelevant
Respons på kemoterapi (carboplatinbaseret kemoterapi, monoterapi eller kombineret med andet kemoterapi)	Komplet eller partielt respons
Resultat af operation	Irrelevant
Tidligere behandling med PARP-hæmmer	Ikke kandidat til behandling
I øvrigt	Vurderet i stand til at tage tabletter og gennemføre behandlingen

Dosering

Olaparib administreres som beskrevet i afsnit 6.2.6. Niraparib anvendes som kapsler. Patienterne startes på 300 mg én gang dagligt. Dosis kan reduceres ved påbegyndelse af behandling. Her er patientens vægt, trombocytter og eventuel marvtoksicitet under behandling med kemoterapi afgørende for valg af dosis [34]. Størstedelen af patienterne ender på en daglig dosis på 200 mg eller 100 mg. Fagudvalget skønner, at den gennemsnitlige dosis af niraparib er 150-200 mg dagligt i det første behandlingsår.

Fagudvalget skønner, at ca. 50 % af patienterne i behandling med olaparib eller niraparib skal dosisjusteres eller pauseres for at tåle behandlingen. Fagudvalget forventer, at ca. 10 % af patienterne ophører behandling på grund af uacceptable bivirkninger.

Behandlingen med både olaparib og niraparib bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen eller indtil uacceptabel toksicitet. Fagudvalget anslår, at behandlingsvarigheden i gennemsnit er 15 måneder.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Scanning for sygdomsprogression foretages hver 12. uge under behandling med olaparib eller niraparib.

Ved påbegyndelse af behandling med olaparib tages blodprøver hver anden uge de første 4 uger, herefter hver fjerde uge, hvor der måles hæmatologi, væsketal, levertal og tumormarkører. Desuden gennemføres telefonkontrol 2 uger efter opstart. Ved start af behandling med niraparib tages blodprøver og gennemføres telefonkontrol hver uge de første 4 uger, herefter hver fjerde uge, hvor der måles hæmatologi, væsketal, levertal og tumormarkører.

Skift af behandling

Medicinrådets anbefalinger forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anvendes sekventielt, hvorfor der ikke kan skiftes mellem de to førstevalgspræparater. I de ganske få tilfælde, hvor en patient ikke tåler den ene PARP-hæmmer, og bivirkningen menes at være udelukkende relateret til det enkelte stof, kan skift til den anden PARP-hæmmer overvejes.

6.4.7 Fra evidens til anbefaling

Baseret på de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og niraparib, hvad angår effekt og sikkerhed. Lægemidlerne kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af den pågældende patientgruppe. Fagudvalget forventer, at effekten af olaparib og niraparib samlet set er bedre end bevacizumab, og vurderer, at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end for bevacizumab. Fagudvalget finder derfor ikke, at bevacizumab

kan ligestilles med olaparib og niraparib, hvorfor det kun bør anvendes, hvis det ikke er muligt at anvende ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Som beskrevet i afsnit 6.4.1 er der væsentlige forskelle mellem populationerne, som indgår i de inkluderede studier (Study 19, ENGOT-OV21/SOLO2, ENGOT-OV16/NOVA, OCEANS og GOG-0213), som danner grundlag for sammenligningen mellem olaparib, niraparib og bevacizumab. Datagrundlaget er for nuværende det eneste tilgængelige. Fagudvalget har derfor – på trods af forskelle i studierne – foretaget en sammenstilling af data.

Fagudvalget lægger vægt på, at de tilgængelige data for bevacizumab indikerer, at behandling med bevacizumab ikke resulterer i forlænget OS på trods af forlænget PFS. For olaparib og niraparib er OS-data endnu ikke modne, og fagudvalget finder derfor ikke, at der kan foretages en meningsfuld sammenstilling af data.

Fagudvalget bemærker, at behandling med både olaparib og niraparib resulterer i en betydelig forlængelse af PFS. Effekten på PFS er mindre ved behandling med bevacizumab. Hvorvidt den forlængede PFS, som ses ved behandling med olaparib og niraparib, vil resultere i forlænget OS, er fortsat uvis. Det er ikke muligt at drage sammenligning mellem effekten på OS af olaparib eller niraparib og bevacizumab på baggrund af effekten på PFS, da virkningsmekanismen for niraparib og olaparib er forskellig fra den for bevacizumab. På trods af forskelle mellem studierne, vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og niraparib, hvad angår PFS. Fagudvalget forventer, at effekten af olaparib og niraparib er bedre end bevacizumab.

Fagudvalget bemærker, at der er færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser og uønskede hændelser grad 3-4 hos patienter behandlet med olaparib sammenlignet med patienter behandlet med niraparib. Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib og niraparib generelt er reversible i klinisk praksis blandt andet ved hjælp af dosisreduktion. Fagudvalget bemærker, at en stor andel af patienterne behandlet med bevacizumab ophører behandling grundet uønskede hændelser. Størstedelen af patienterne behandlet med bevacizumab oplever mindst en uønsket hændelse grad 3-4. I tolkning af data skal der dog tages højde for, at patienterne modtager kemoterapi samtidigt med bevacizumab, hvilket vil afspejles i frekvensen af hændelser. Bivirkningerne forbundet med behandling med bevacizumab er som oftest håndterbare. Dog er det ikke muligt at dosisreducere eller pausere behandlingen med bevacizumab, som det er ved behandling med olaparib og niraparib. På trods af forskelle mellem studierne, vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og niraparib, hvad angår sikkerhed. Fagudvalget vurderer, at sikkerhedsprofilen for olaparib og niraparib ikke er dårligere end for bevacizumab.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel på behandling med olaparib, niraparib og bevacizumab, hvad angår livskvalitet, da de tilgængelige data ikke tillader en meningsfuld sammenligning af lægemidlerne.

I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.

Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anvendes sekventielt, hvorfor der ikke kan skiftes mellem de to førstevalgspræparater. I de ganske få tilfælde, hvor en patient ikke tåler den ene PARP-hæmmer, og bivirkningen menes at være udelukkende relateret til det enkelte stof, kan skift til den anden PARP-hæmmer overvejes.

Fagudvalget har vurderet, at de behandlingsrelaterede omkostninger, udover prisen på olaparib og niraparib, ikke er væsentligt forskellige. Analyse af ressourceforbrug vil efter godkendelse af denne gennemgang blive udarbejdet af Amgros og kan ses i det udvidede sammenligningsgrundlag.

7 Medicinrådets anbefaling

Tablet 13: Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bugghinden (1. linje vedligeholdelsesbehandling), som ikke er kandidater til bevacizumab. Patienterne skal opfylde opstartskriterierne.

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Olaparib, 2 tabletter á 150 mg, 2 gange dagligt	2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

Tablet 14: Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bugghinden (1. linje vedligeholdelsesbehandling), som kunne være kandidater til bevacizumab. Patienterne skal opfylde opstartskriterierne.

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 90 % af populationen*	Olaparib, 2 tabletter á 150 mg, 2 gange dagligt	2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Bevacizumab, 15 mg/kg, hver 3. uge	15 mdr.
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Tablet 15: Patienter med BRCA-muteret, platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bugghinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (2. linje vedligeholdelsesbehandling), som opfylder opstartskriterierne.

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 90 % af populationen*	Niraparib, 3 kapsler á 100 mg, 1 gang dagligt Olaparib, 2 tabletter á 150 mg, 2 gange dagligt	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt	Bevacizumab, 15 mg/kg, hver 3. uge	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

8 Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over den relevante tidsperiode, identificering af relevante behandlingsforløbsparametre, patientpopulationen, og om en lægemiddelrekommandation gælder nye og/eller eksisterende patienter.

Der er *ikke* klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne olaparib og niraparib. Lægemidlerne er derfor ligestillede til behandling til 90 % af patienterne med BRCA-muteret, platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledderne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi, og som opfylder kriterierne for opstart (tabel 3.1).

En gennemsnitlig patient, som er kandidat til disse lægemidler, skønnes af fagudvalget at veje under 77 kg. Perioden for sammenligningen er fastlagt til 1 års behandling. Behandling med både niraparib og olaparib kan fortsættes indtil sygdomsprogression. En gennemsnitlig dosis af olaparib skønnes af fagudvalget at være 500-550 mg dagligt. Dosis kan startes på 300 mg to gange dagligt og kan reduceres til 250 eller 200 mg to gange dagligt. En gennemsnitlig dosis af niraparib skønnes at være 150-200 mg én gang dagligt. Dosis kan startes på 300 mg og kan reduceres til 200 eller 100 mg én gang dagligt. Størstedelen af patienterne med en kropsvægt under 77 kg starter på en reduceret dosis på 200 mg dagligt.

Med hensyn til dosisreduktion kan behandling med både niraparib og olaparib opdeles i to perioder, fra behandlingsstart indtil tre måneder og derefter fra tre måneder indtil et års behandling. Dette skyldes, at de fleste dosisjusteringer finder sted inden for de første tre måneders behandling. Tabel 16 og 17 viser andelen af patienter, der forventes at modtage forskellige doser af olaparib eller niraparib i de to ovennævnte tidsintervaller.

Tabel 16: Klinisk sammenligningsgrundlag fra behandlingsstart indtil 3 måneders behandling for en gennemsnitlig population med BRCA-muteret, platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledderne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi.

Lægemiddel		Dosis	Andel af patienter (%)	Sammenligningsgrundlag (dagligt forbrug)
Olaparib	Ingen reduktion	300 mg 2 x dagligt	80	4 tabletter af 150 mg
	1. reduktion	250 mg 2 x dagligt	15	2 tabletter af 150 mg og 2 tabletter af 100 mg
	2. reduktion	200 mg 2 x dagligt	5	4 tabletter af 100 mg
Niraparib	Ingen reduktion	300 mg 1 x dagligt	20	3 kapsler af 100 mg
	1. reduktion	200 mg 1 x dagligt	70	2 kapsler af 100 mg
	2. reduktion	100 mg 1 x dagligt	10	1 kapsel af 100 mg

Tabel 17: Klinisk sammenligningsgrundlag fra 3 måneder til 1 års behandling for en gennemsnitlig population med BRCA-muteret, platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi.

Lægemiddel		Dosis	Andel af patienter (%)	Sammenligningsgrundlag (dagligt forbrug)
Olaparib	Ingen reduktion	300 mg 2 x dagligt	50	4 tabletter af 150 mg
	1. reduktion	250 mg 2 x dagligt	30	2 tabletter af 150 mg og 2 tabletter af 100 mg
	2. reduktion	200 mg 2 x dagligt	20	4 tabletter af 100 mg
Niraparib	Ingen reduktion	300 mg 1 x dagligt	15	3 kapsler af 100 mg
	1. reduktion	200 mg 1 x dagligt	55	2 kapsler af 100 mg
	2. reduktion	100 mg 1 x dagligt	30	1 kapsel af 100 mg

Olaparib startes på en reduceret dosis på 400 mg dagligt til patienter med GFR < 50 ml/min, hvilket skønnes at være maksimalt 5 % af patienterne (se afsnit 6.2.6). Derudover forventes ca. 15 % af patienterne at få justeret dosis på baggrund af bivirkninger. Niraparib startes på en justeret dosis på 200 mg dagligt ved bl.a. lav kropsvægt (se afsnit 6.4.6). Dette skønnes at være tilfældet for ca. 60-75 % af patienterne [31]. Derudover vil en vis andel opleve dosisreduktioner som følge af bivirkninger i den første periode. Tabel 16 angiver derved den gennemsnitlige andel af patienter, der vil modtage de givne doseringer i perioden.

I løbet af den første tre måneders periode vil flere patienter blive dosisjusterede pga. bivirkninger. Dosis i den resterende tid vil være relativt konstant, som angivet i tabel 17, hvilket baseres på de kliniske studier med olaparib [10] og niraparib [31] og på fagudvalgets erfaringer.

Fagudvalget anbefaler i denne vejledning, at nydiagnosticerede patienter behandles med olaparib i 1. linje. Da der ikke foreligger evidens for sekventiel anvendelse af PARP-hæmmere, vil det betyde, at andelen af patienter, som er kandidater til behandling med PARP-hæmmere i 2. linje, mindskes betydeligt.

Fagudvalget skønner, at antallet af nye patienter, der påbegynder behandling med olaparib i 1. linje vil være ca. 80 årligt. Introduktion af olaparib i 1. linje vil betyde, at færre patienter vil påbegynde behandling med PARP-hæmmere (olaparib, niraparib) i 2. linje. Fagudvalget forventer først, at denne ændring vil påvirke patientantallet i 2. linje efter 2-3 år. Det skyldes, at en del patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene, som ikke tidligere har haft mulighed for at blive behandlet med PARP-hæmmere, vil få tilbagefald af deres sygdom inden for de næste år og dermed blive kandidater til behandling med PARP-hæmmere i 2. linje. Fagudvalget skønner, at antallet af patienter, som er kandidater til PARP-hæmmere i 2. linje, vil være ca. 60 patienter årligt de næste 2-3 år. Herefter forventes antallet at falde. Fagudvalget skønner, at der over de næste 10 år i gennemsnit vil være 20 patienter årligt, som er kandidater til behandling i 2. linje. Herefter vil antallet falde til under 10 patienter årligt. Inden for den næste årrække vil behandling således primært omfatte patienter i 1. linjebehandling, hvor behandlingen kan gives i op til 2 år. Fagudvalget skønner på den baggrund, at op til 180 patienter årligt vil være i behandling med PARP-hæmmere i Danmark.

Fagudvalget har vurderet, at de behandlingsrelaterede omkostninger, udover prisen på lægemidlet, ikke er væsentligt forskellige for de præparater, som er ligestillet i det kliniske sammenligningsgrundlag (olaparib og

niraparib). Den eneste forskel mellem de to behandlinger er blodprøvefrekvensen i forbindelse med opstart og telefonkonsultation i forbindelse med blodprøver. Det udvidede sammenligningsgrundlag vil blive publiceret efter godkendelse af Medicinrådet.

9 Referencer

1. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinier for visitation , diagnostik og kontrol af epitelial ovarie- , tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. 5. udgave. DgCG. 2016;1–10.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. 2017.
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.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
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. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(2):e9380.
7. 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.
8. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25.
9. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde version 1.1.
10. 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.
11. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af olaparib til behandling af nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden - version 1.0. 2019.
12. European Medicines Agency EMA. Produktresumé - Lynparza. 2019.
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.* 2001;19(6):1809–17.
14. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Zee B, Tu D. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials : basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 2005;41:280–7.
15. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;JCO.19.01009.
16. 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.
17. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928–36.
 18. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment report - Lynparza. 2019.
 19. 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 General Hosp Bost (MJB. 2011;26(29):2473–83.
 20. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment Report - Avastin [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 21. European Medicines Agency EMA. Produktresumé - Avastin [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf
 22. Monk, Bradley J.; Huang, Helen Q.; Burger, Robert S.; Mannel, Robert S.; Homesley, Howard D.; Fowler, Jeffrey; Greer, Benjamin E.; Boente, Matthew; Liang, Sharon X. and Wenzel L. Patient Reported Outcomes of a Randomized, Placebo- Controlled Trial of Bevacizumab in the Front-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):573–8.
 23. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):236–43.
 24. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382–92.
 25. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852–61.
 26. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1579–89.
 27. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274–84.
 28. European Medicines Agency EMA. Zejula EPAR [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf
 29. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y V., Husain A, Blank S V. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):10–6.

30. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):779–91.
31. 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.
32. Aghajanian C, Blank S V., Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039–45.
33. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer.* 2018;119(9):1075–85.
34. European Medicines Agency EMA. Zejula produktresumé [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zejula-epar-product-information_da.pdf
35. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. 2016;115(11):1313–20.
36. Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1126–34.
37. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1117–25.
38. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218 : An NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res.* 2018;777–84.
39. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;JCO.19.01009.
40. 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.
41. González A, Oza AM, Embleton AC, Jacobus P, Ledermann JA, Pujade-lauraine E, et al. Gynecologic Oncology Exploratory outcome analyses according to stage and / or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol J.* 2019;152:53–60.
42. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2968–73.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

Formand	Indstillet af
Trine Jakobi Nøttrup Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Hovedstaden
Lene Weber Vestermark Overlæge	Region Sjælland
Jacob Christian Lindegaard Overlæge	Region Midtjylland
Trine Lembrecht Jørgensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
Bente Lund Overlæge	Region Nordjylland
Gabor Liposits Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Trine Zeeberg Iversen Afdelingslæge	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) Anne Sofie Gram (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. april 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	11. december 2020	Det kliniske sammenligningsgrundlag er opdateret for at medtage almindeligt forekommende dosisreduktioner for olaparib og niraparib. Den tidligere tabel 16 er opdelt i to tabeller (tabel 16 og 17), som beskriver de gennemsnitlige doser for olaparib og niraparib i de første tre måneder (tabel 16) og de følgende ni måneder (tabel 17). Teksten på side 43 og 44 er opdateret med forklaring af dosisreduktionerne.

12 Bilag 1: Søgeprotokol – klinisk spørgsmål 1, 2 og 3

Tabel 17. Embase & MEDLINE(R) ALL, Ovid platform (multifile). Antal resultater: 372

1	exp Ovarian Neoplasms/ use medall	81839
2	Carcinoma, Ovarian Epithelial/ use medall	3802
3	((ovary or ovari*) adj3 (cancer or carcinoma? or neoplasm? or tumo*r? or adenocarcinoma?)).ti,ab. use medall	80445
4	Fallopian Tube Neoplasms/ use medall	2831
5	((fallopian tube* or tubal or oviduct or tuba) adj3 (cancer or carcinoma? or neoplasm? or tumo*r? or adenocarcinoma?)).ti,ab. use medall	2229
6	Peritoneal Neoplasms/ use medall	14676
7	((peritoneal or peritoneum or serous surface papillary or extra-ovarian serous or primary serous papillary) adj3 (cancer or carcinoma? or neoplasm? or tumo*r? or adenocarcinoma?)).ti,ab. use medall	6196
8	or/1-7	120747
9	"Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors"/ use medall	3457
10	(PARPi or PARPis).ti,ab. use medall	345
11	((parp or pars or "poly(adp-ribose) polymerase?" or "poly(adp-riboseylation)" or NAD ADP ribosyltransferase or poly ADP ribose polymerase) adj2 inhibitor?).ti,ab. use medall	4307
12	olaparib.nm. use medall	640
13	(olaparib or Lynparza* or AZD 2281 or AZD2281 or AZD 221 or AZD221 or MK 7339 or MK7339).ti,ab. use medall	1057
14	niraparib.nm. use medall	53
15	(niraparib or Zejula* or 2-4-piperidin-3-ylphenyl-2H-indazole-7-carboxamide or MK 4827 or MK4827 or ZL 2306 or ZL2306).ti,ab. use medall	150
16	rucaparib.nm. use medall	94
17	(rucaparib or Rubraca* or "AG 014699" or AG014699 or "PF 01367338" or PF01367338 or AG 14447 or AG14447).ti,ab. use medall	200
18	Bevacizumab/ use medall	11077
19	(bevacizumab or Avastin* or Mvasi* or Altuzan* or ABP 215 or ABP215 or RG 435 or RG435 or RO 4876646 or RO4876646).ti,ab. use medall	15316
20	or/9-19	22988
21	8 and 20	1865
22	or/12-19	18544
23	8 and 22	1382
24	(exp Animals/ not Humans.sh.) use medall	4648908
25	(Review or Systematic Review).pt. use medall	2606701
26	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or News or Observational Study).pt. use medall	3904870
27	Retrospective Studies/ use medall	784869
28	or/24-27	11457210
29	21 not 28	952
30	((Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial).pt. or (random* or placebo).ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or trial.ti.) use medall	1506299
31	29 and 30	211
32	remove duplicates from 31	211
33	exp ovary cancer/ use oomezd	113357
34	((ovary or ovari*) adj3 (cancer or carcinoma? or neoplasm? or tumo*r? or adenocarcinoma?)).ti,ab. use oomezd	111460
35	uterine tube carcinoma/ use oomezd	2343
36	((fallopian tube* or tubal or oviduct or tuba) adj3 (cancer or carcinoma? or neoplasm? or tumo*r? or adenocarcinoma?)).ti,ab. use oomezd	3179
37	peritoneum cancer/ use oomezd	4657

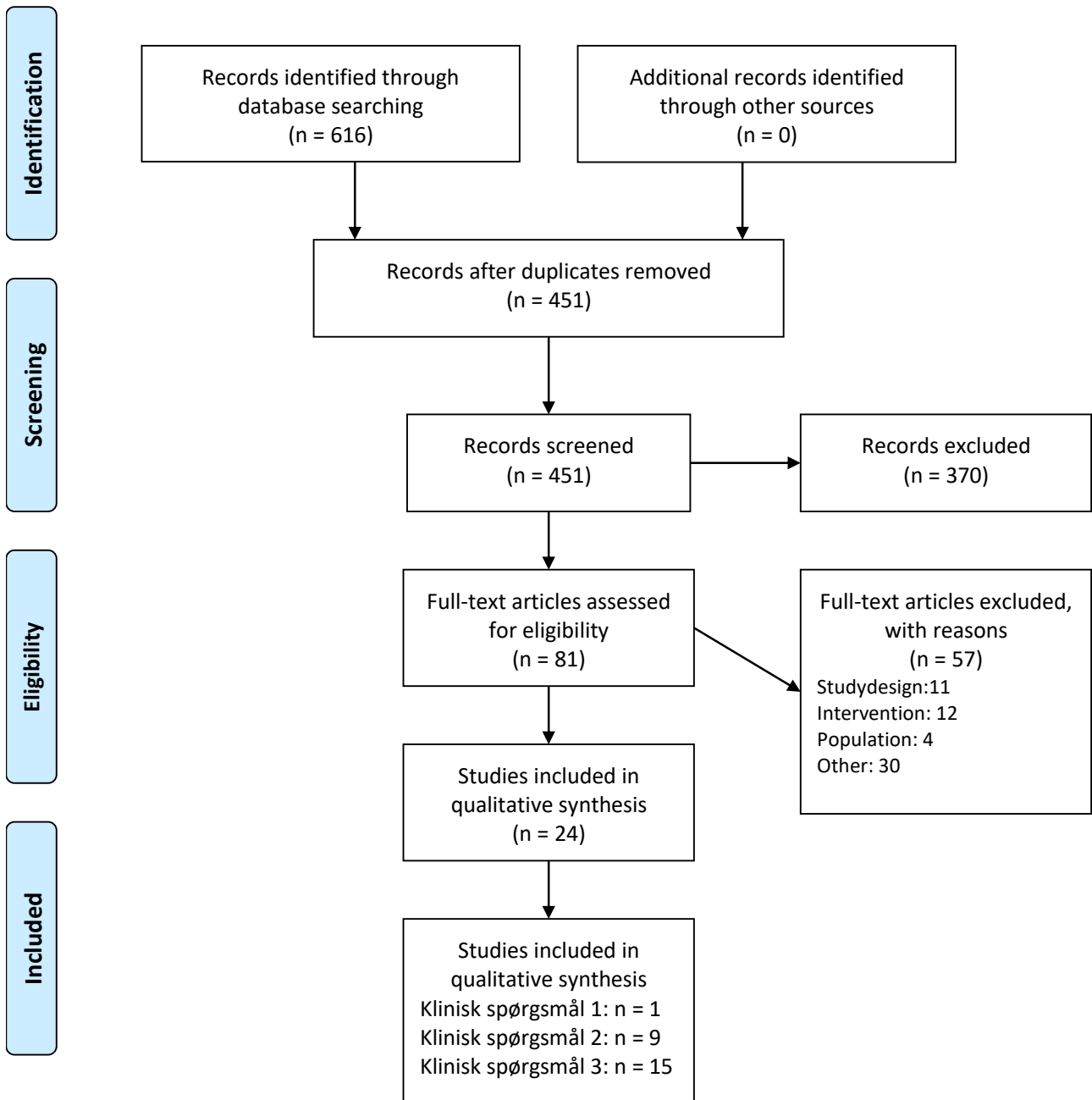
38	((peritoneal or peritoneum or serous surface papillary or extra-ovarian serous or primary serous papillary) adj3 (cancer or carcinoma? or neoplasm? or tumo*r? or adenocarcinoma?)).ti,ab. use oomezd	9231
39	or/33-38	153720
40	nicotinamide adenine dinucleotide adenosine diphosphate ribosyltransferase inhibitor/	5758
41	(PARPi or PARPis).ti,ab. use oomezd	913
42	((parp or pars or "poly(adp-ribose) polymerase?" or "poly(adp-ribosylation)" or NAD ADP ribosyltransferase or poly ADP ribose polymerase) adj2 inhibitor?).ti,ab. use oomezd	7699
43	olaparib/ use oomezd	4320
44	(olaparib or Lynparza* or AZD 2281 or AZD2281 or AZD 221 or AZD221 or MK 7339 or MK7339).ti,ab. use oomezd	2426
45	niraparib/ use oomezd	837
46	(niraparib or Zejula* or 2-4-piperidin-3-ylphenyl-2H-indazole-7-carboxamide or MK 4827 or MK4827 or ZL 2306 or ZL2306).ti,ab. use oomezd	411
47	rucaparib/ use oomezd	1018
48	(rucaparib or Rubraca* or "AG 014699" or AG014699 or "PF 01367338" or PF01367338 or AG 14447 or AG14447).ti,ab. use oomezd	513
49	bevacizumab/ use oomezd	55584
50	(bevacizumab or Avastin* or Mvasi* or Altuzan* or ABP 215 or ABP215 or RG 435 or RG435 or RO 4876646 or RO4876646).ti,ab. use oomezd	28520
51	or/40-50	67598
52	39 and 51	7103
53	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6351374
54	(conference abstract.st. or (conference abstract or review).pt.) use oomezd	6161340
55	(systematic review/ or "systematic review (topic)") use oomezd	248831
56	(practice guideline/ or case report/ or observational study/ or retrospective study/) use oomezd	3778830
57	or/53-56	15113023
58	52 not 57	2467
59	(randomized controlled trial/ or crossover procedure/ or double blind procedure/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use oomezd	2261750
60	58 and 59	296
61	remove duplicates from 60	288
62	32 or 61	499
63	remove duplicates from 62	372

Tabel 12. CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform. Antal resultater: 244

1	[mh "Ovarian Neoplasms"]	1786
2	(ovary next (cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):kw	2153
3	((ovary or ovari*) near/2 (cancer or carcinoma? or neoplasm? or tumo*r? or adenocarcinoma?)).ti,ab	5493
4	[mh "Fallopian Tube Neoplasms"]	199
5	uterine tube carcinoma:kw	99
6	(("fallopian tube" or "fallopian tubes" or tubal or oviduct or tuba) near/2 (cancer or carcinoma? or neoplasm? or tumo*r? or adenocarcinoma?)).ti,ab	357
7	[mh "Peritoneal Neoplasms"]	288
8	peritoneum cancer:kw	236
9	((peritoneal or peritoneum or "serous surface papillary" or "extra ovarian serous" or "primary serous papillary") near/2 (cancer or carcinoma? or neoplasm? or tumo*r? or adenocarcinoma?)).ti,ab	825

10	{or #1-#9}	6709
11	MeSH descriptor: [Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors] explode all trees	34
12	nicotinamide adenine dinucleotide adenosine diphosphate ribosyltransferase inhibitor:kw	72
13	(PARPi or PARPis):ti,ab	55
14	((parp or pars or "poly(adp-ribose) polymerase" or "poly(adp-ribose) polymerases" or "poly(adp-ribosylation)" or "NAD ADP ribosyltransferase" or "poly ADP ribose polymerase") next/1 inhibitor?):ti,ab	374
15	(olaparib or Lynparza* or "AZD 2281" or AZD2281 or "AZD 221" or AZD221 or "MK 7339" or MK7339):ti,ab,kw	350
16	(niraparib or Zejula* or "MK 4827" or MK4827 or "ZL 2306" or ZL2306):ti,ab,kw	86
17	(rucaparib or Rubraca* or "AG 014699" or AG014699 or "PF 01367338" or PF01367338 or "AG 14447" or AG14447):ti,ab,kw	79
18	[mh Bevacizumab]	1566
19	(bevacizumab or Avastin* or Mvasi* or Altuzan* or "ABP 215" or ABP215 or "RG 435" or RG435 or "RO 4876646" or RO4876646):ti,ab,kw	5660
20	{or #11-#19}	6256
21	#10 and #20	678
22	("conference abstract" OR review):pt	177807
23	NCT*:au	144183
24	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	273332
25	#22 or #23 or #24	451233
26	#21 not #25 in Trials	244

13 Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT



14 Bilag 3: Inkluderede studier

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.

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.

Monk, Bradley J.; Huang, Helen Q.; Burger, Robert S.; Mannel, Robert S.; Homesley, Howard D.; Fowler, Jeffrey; Greer, Benjamin E.; Boente, Matthew; Liang, Sharon X. and Wenzel L. Patient Reported Outcomes of a Randomized, Placebo- Controlled Trial of Bevacizumab in the Front-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* [internet]. 2013;128(3):573–8. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4099057/>

Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218 : An NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018;777–84.

Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;JCO.19.01009.

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.

Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2013;14(3):236–43. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596061/>

Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2015;16(8):928–36. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515000868>

González A, Oza AM, Embleton AC, Jacobus P, Ledermann JA, Pujade-lauraine E, et al. Gynecologic Oncology Exploratory outcome analyses according to stage and / or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol J*. 2019;152:53–60.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2012;366(15):1382–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1105535>

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2014;15(8):852–61. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)

Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an

updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(11):1579–89. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X)

Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. 2016;115(11):1313–20. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.348>

Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* [internet]. 2018 [citeret 8. september 2018];119(9):1075–85. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518303437>

Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274–84.

Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2018;19(8):1126–34. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518303437>

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* [internet]. 2016;375(22):2154–64. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611310>

Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2018 [citeret 8. september 2018];19(8):1117–25. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30026000>

Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2968–73.

Aghajanian C, Blank S V., Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039–45.

Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y V., Husain A, Blank S V. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [internet]. 2015 [citeret 8. september 2018];139(1):10–6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155>

Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2017;18(6):779–91. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30279-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30279-6)

15 Bilag 3: Studiekarakteristika

Tabel 18: Studiekarakteristika af studier inkluderet i den systematiske gennemgang til besvarelse af klinisk spørgsmål 1

Studie	Interventioner	Antal randomiserede patienter	Design	Opstart, årstal	Follow-up tider	Setting	Effekt mål
SOLO1 NCT01844986 Moore 2018 [10]	Olaparib, 300 mg x 2 Placebo	Samlet: n= 391 Olaparib: n=260 Placebo: n=131	RCT Fase 3 Dobbelt-blindet	2013- 2015	Data cut-off: 17. maj 2018 Median opfølgning: 41 mdr.	Centre i Australien, Brasilien, Canada, Kina, Frankrig, Israel, Italien, Japan, Holland, Polen, Rusland, Sydkorea, Spanien, USA, Storbritannien	PFS PFS2 OS FACT-O TOI Sikkerhed

Tabel 19: Studiekarakteristika af studier inkluderet i den systematiske gennemgang til besvarelse af klinisk spørgsmål 2

Studie	Interventioner	Antal randomiserede patienter	Design	Opstart, årstal	Opfølgning	Setting	Effekt mål
SOLO1 NCT01844986 Moore 2018 [10]	Olaparib, 300 mg x 2 Placebo	Samlet: n= 391 Olaparib: n=260 Placebo: n=131	RCT Fase 3 Dobbelt-blindet	2013- 2015	Data cutoff: 17. maj 2018 Median opfølgning: 41 mdr.	Centre i Australien, Brasilien, Canada, Kina, Frankrig, Israel, Italien, Japan, Holland, Polen, Rusland, Sydkorea, Spanien, USA, Storbritannien	PFS OS FACT-O TOI Sikkerhed

GOG-0218 NCT00262847 Burger 2011 [19] Monk 2013 [22] Norquist 2018 [38] Tewari 2019 [39]	Bevacizumab-initiering: Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m ²) hver 3. uge i serie 1-6 plus bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uge i serie 2-6 og placebo i serie 7-22 Bevacizumab-kontinuert: Carboplatin og paclitaxel hver 3. uge i serie 1-6 plus bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uge i serie 2-22 Standardbehandling: Carboplatin og paclitaxel hver 3. uge i serie 1-6	Samlet: n= 1873 Bevacizumab-initiering: n= 625 Bevacizumab-kontinuert: n= 623 Standardbehandling: n= 625	RCT Fase 3 Dobbelt-blindet	Sep. 2005	Data cutoff: 1. 5. feb. 2010 2. 25. feb. 2011 3. 26. aug. 2011 4. 17. jan. 2018 Median opfølgning PFS: 17,4 mdr. Median opfølgning OS: 102,9 mdr.	Internationalt, 632 centre	PFS PFS2 OS FACT-O TOI Sikkerhed
ICON7 ISRCTN91273375 Perren 2011 [40] Stark 2013 [23] Oza 2015 [17] González Martín 2019 [41]	Bevacizumab Carboplatin (6 AUC) og paclitaxel (175 mg/m ²) og bevacizumab (7,5 mg/kg) hver 3. uge i op til 6. serier efterfulgt af bevacizumab (7,5 mg/kg) hver 3. uge i 12 serier Standardbehandling Carboplatin og paclitaxel hver 3. uge i op til 6. serier	Samlet: n= 1528 Bevacizumab: n=764 Standardbehandling: n= 764	RCT Fase 3 Ikke-blindet	Dec. 2006	Data cutoff: 1. 28. feb. 2010 2. 30. nov. 2010 3. 31. mar. 2013 Median opfølgning PFS: 28 mdr. Median opfølgning OS: 48,9 mdr.	263 centre i Storbritannien, Tyskland, Frankrig, Canada, Australien, New Zealand, Danmark, Finland, Norge, Sverige, Spanien.	PFS OS Responstrate Responsvareghed PFS vurderet ved CA-125-niveau EORTC QLQ-C30 og QLQ-OV28 Sikkerhed

*I: intervention; C: komparator.

Tablet 20: Studiekarakteristika af studier inkluderet i den systematiske gennemgang til besvarelse af klinisk spørgsmål 3

Studie	Interventioner	Antal randomiserede patienter	Design	Opstart, årstal	Opfølgning	Setting	Effekt mål
Study 19 NCT00753545 Ledermann 2012 [24] Ledermann 2014 [25] Ledermann 2016 [26] Ledermann 2016 [35] Friedlander 2018 [33]	Olaparib, 1 kapsel á 400 mg x 2 Placebo	Samlet: n= 265 Olaparib: n= 136 Placebo: n= 129 Samlet, pt. m. BRCA: n=136 Olaparib: n= 74 Placebo: n= 62	Fase 2 RCT Dobbelt-blindet Planlagt retrospektiv analyse af pt. m. og u. BRCA	Aug.2008	Data cutoff: 1.: 30. jun. 2010 2.: 26. nov. 2012 3.: 30 sep. 2015 4.: 9. maj 2016 Median opfølgning OS: 78 mdr.	82 centre i 16 lande	PFS OS ORR Sygdomskontrol-rate Tid til progression Ændring fra baseline i tumorstørrelse Sygdom-relaterede symptomer og livskvalitet Sikkerhed
ENGOT-OV21/ SOLO2 NCT01874353 Pujade-Lauraine 2017 [27] Friedlander 2018 [36]	Olaparib, 2 tabletter á 150 mg x 2 Placebo	Samlet: n= 295 Olaparib: n=196 Placebo: n= 99	Fase 3 RCT Dobbelt-blindet	Sep. 2013	Data cutoff: 1.: 19. sep. 2016 Median opfølgning PFS: 22,1 mdr.	123 centre	PFS Sikkerhed OS
ENGOT-OV16/NOVA NCT01847274 Mirza 2016 [31] Oza 2018 [37] Del Campo 2019 [42]	Niraparib, 300 mg Placebo	Samlet: n= 553 Niraparib: n= 372 Placebo: n= 181 Samlet, pt. m. BRCA: n=203 Niraparib: n= 138 Placebo: n= 65	Fase 3 RCT Dobbelt-blindet	Aug.2013	Data cutoff: 20. jun. 2016 Median opfølgning, ITT: 16,9 mdr.	107 centre	PFS Patient-rapporterede effekt mål Kemofri interval Tid til første efterfølgende beh. PFS2 Tid til anden efterfølgende beh. OS

							Sikkerhed
OCEANS NCT00434642 Aghajanian 2012 [32] Aghajanian 2015 [29]	Gemcitabine og carboplatin i kombination med bevacizumab Gemcitabine og carboplatin	Samlet: n= 484 Intervention: n= 242 Komparator: n= 242	Fase 3 RCT Multicenter Blindet	Apr. 2007	Median opfølgning, PFS: 24 mdr. Median opfølgning, OS: 58,2 mdr.	NA	PFS ORR OS DOR
GOG-0213 NCT00565851 Coleman 2017 [30]	Carboplatin og paclitaxel I kombination med bevacizumab Carboplatin og paclitaxel	Samlet: n= 674 Intervention: n= 337 Komparator: n= 337	Fase 3 RCT Multicenter Ublindet	Dec. 2007	Median opfølgning: 49,6 mdr.	USA (65 centre) Japan (1 center) Syd Korea (1 center)	OS PFS Livskvalitet
*I: intervention; C: komparator,							

16 Bilag 4: Baselinekarakteristika

Tabel 21: Baselinekarakteristika af patienter i studier inkluderet i den systematiske gennemgang til besvarelse af klinisk spørgsmål 1

Studie	SOLO1 NCT01844986 Moore 2018 [10]	
Lægemidler	Olaparib	Placebo
Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	53,0 (29-82)	53,0 (31-84)
Etnicitet	Native American: 0 (0) Asiater: 39 (15) Native Hawaiian: 1 (0,4) Sorte: 2 (1) Kaukaser: 214 (82) Uoplyst: 4 (2)	Native American: 1 (1) Asiater: 20 (15) Native Hawaiian: 1 (1) Sorte: 2 (2) Kaukaser: 106 (81) Uoplyst: 1 (1)
Performance status, n (%)	ECOG 0: 200 (77) 1: 60 (23) Ukendt: 0	ECOG 0: 105 (80) 1: 25 (19) Ukendt: 1 (1)
Tumortype, n (%)	Æggestokke: 220 (85) Æggeleder: 22 (8) Bughinden: 15 (6) Andet/ukendt: 3 (1)	Æggestokke: 113 (86) Æggeleder: 11 (8) Bughinden: 7 (5) Andet/ukendt: 0
Histologisk subtype, n (%)	Serøs: 246 (95) Endometrioid: 9 (3) Blandet: 5 (2)	Serøs: 130 (99) Endometrioid: 0 Blandet: 1 (1)
Kræftstadie ved diagnose, n (%)	III: 220 (85) IV: 40 (15)	III: 105 (80) IV: 26 (20)
BRCA-mutation, n (%)	260 (100)	131 (100)
Antal serier med kemoterapi	4: 2 (1) 5: 2 (1) 6: 198 (76) 7: 17 (7) 8: 18 (7) 9: 23 (9)	4: 0 5: 1 (1) 6: 106 (81) 7: 10 (8) 8: 7 (5) 9: 7 (5)

Komplet respons på seneste platinbaserede kemoterapi, n (%)	213 (82)	107 (82)
Makroskopisk restsygdom efter tidlig kirurgi, n (%)	37 (23)	22 (26)
<i>* I: intervention; C: komparator,</i>		

Tabel 22: Baselinekarakteristika af patienter i studier inkluderet i den systematiske gennemgang til besvarelse af klinisk spørgsmål 2

Studie	SOLO1 NCT01844986 Moore 2018 [10]	
Lægemidler	Olaparib	Placebo
Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	53,0 (29-82)	53,0 (31-84)
Etnicitet	Native American: 0 (0) Asiater: 39 (15) Native Hawaiian: 1 (0,4) Sorte: 2 (1) Kaukaser: 214 (82) Uoplyst: 4 (2)	Native American: 1 (1) Asiater: 20 (15) Native Hawaiian: 1 (1) Sorte: 2 (2) Kaukaser: 106 (81) Uoplyst: 1 (1)
Performance status, n (%)	ECOG 0: 200 (77) 1: 60 (23) Ukendt: 0	ECOG 0: 105 (80) 1: 25 (19) Ukendt: 1 (1)
Tumortype, n (%)	Æggestokke: 220 (85) Æggeleder: 22 (8) Bughinden: 15 (6) Andet/ukendt: 3 (1)	Æggestokke: 113 (86) Æggeleder: 11 (8) Bughinden: 7 (5) Andet/ukendt: 0
Histologisk subtype, n (%)	Serøs: 246 (95) Endometrioid: 9 (3) Blandet: 5 (2)	Serøs: 130 (99) Endometrioid: 0 Blandet: 1 (1)
Kræftstadiet ved diagnose, n (%)	III: 220 (85) IV: 40 (15)	III: 105 (80) IV: 26 (20)
BRCA-mutation, n (%)	260 (100)	131 (100)
Antal serier med kemoterapi	4: 2 (1) 5: 2 (1)	4: 0 5: 1 (1)

	6: 198 (76) 7: 17 (7) 8: 18 (7) 9: 23 (9)	6: 106 (81) 7: 10 (8) 8: 7 (5) 9: 7 (5)
Komplet respons på seneste platinbaserede kemoterapi, n (%)	213 (82)	107 (82)
Makroskopisk restsygdom efter tidlig kirurgi, n (%)	37 (23)	22 (26)
* I: intervention; C: komparator,		

Studie	GOG-0218 NCT00262847 Burger 2011 [19] Monk 2013 [22] Norquist 2018 [38] Tewari 2019 [39]			ICON7 ISRCTN91273375 Perren 2011 [40] Stark 2013 [23] Oza 2015 [17] González Martín 2019 [41]	
Lægemidler	Bevacizumab-initiering	Bevacizumab-kontinuert	Standardbehandling	Bevacizumab	Standardbehandling
Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	60 (24-88)	60 (22-89)	60 (25-86)	57 (18-81)	57 (24-82)
Etnicitet	Non-Hispanic hvid: 519 (83) Asiat: 37 (6) Non-Hispanic sort: 28 (5) Hispanic: 28 (5) Andet/ikke specificeret: 13 (2)	Non-Hispanic hvid: 521 (84) Asiat:39 (6) Non-Hispanic sort: 27 (4) Hispanic: 25 (4) Andet/ikke specificeret: 11 (2)	Non-Hispanic hvid: 526 (84) Asiat: 41 (7) Non-Hispanic sort: 25 (4) Hispanic: 21 (3) Andet/ikke specificeret: 12 (2)	Hvid: 730 (96) Asiat/Sort/Andet: 34 (4)	Hvid: 737 (96) Asiat/Sort/Andet: 27 (4)
Performance status, n (%)	GOG 0: 315 (50) 1: 270 (43) 2: 40 (6)	GOG 0: 305 (49) 1: 267 (43) 2: 51 (8)	GOG 0: 311 (50) 1: 272 (44) 2: 42 (7)	ECOG 0: 360 (48) 1: 354 (47) 2: 41 (5) Ukendt: 9	ECOG 0: 334 (45) 1: 366 (49) 2: 45 (6) Ukendt: 18
Tumortype, n (%)	Æggestokke: 515 (82) Æggeleder: 8 (1) Bughinde: 102 (16)	Æggestokke: 512 (82) Æggeleder: 17 (3) Bughinde: 96 (15)	Æggestokke: 531 (85) Æggeleder: 11 (2) Bughinde: 81 (13)	Æggestokke: 673 (88) Æggeleder: 27 (4) Bughinde: 50 (6) Blandet: 14 (2)	Æggestokke: 667 (87) Æggeleder: 29 (4) Bughinde: 56 (7) Blandet: 12 (2)

Histologisk subtype, n (%)	Serøs: 519 (83) Endometrioid: 14 (2) Clear celle: 23 (4) Mucinøs: 5 (1) Andet: 64 (10)	Serøs: 524 (84) Endometrioid: 24 (4) Clear celle: 20 (3) Mucinøs: 8 (1) Andet: 47 (8)	Serøs: 541 (87) Endometrioid: 21 (3) Clear celle: 12 (2) Mucinøs: 6 (1) Andet: 45 (7)	Serøs: 525 (69) Endometrioid: 60 (8) Clear celle: 67 (9) Mucinøs: 19 (2) Blandet: 40 (5) Andet: 53 (7)	Serøs: 529 (69) Endometrioid: 57 (7) Clear celle: 60 (8) Mucinøs: 15 (2) Blandet: 48 (6) Andet: 55 (7)
Kræftstadiet ved diagnose, n (%)	III (makroskopisk, ≤ 1 cm): 205 (33) III (> 1 cm): 256 (41) IV: 164 (26)	III (makroskopisk, ≤ 1 cm): 216 (35) III (> 1 cm): 242 (39) IV: 165 (27)	III (makroskopisk, ≤ 1 cm): 218 (35) III (> 1 cm): 254 (41) IV: 153 (25)	I/IIA: 67 (9) IIB/IIC: 70 (9) III: 18 (2) IIIA: 22 (3) IIIB: 45 (6) IIIC: 438 (57) IV: 104 (13)	I/IIA: 75 (10) IIB/IIC: 70 (9) III: 14 (2) IIIA: 32 (4) IIIB: 44 (6) IIIC: 432 (57) IV: 97 (12)
BRCA-mutation, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Antal serier med kemoterapi	NA	NA	NA	NA	NA
Komplet respons på seneste platinbaserede kemoterapi, n (%)	NA	NA	NA	NA	NA
Makroskopisk restsygdom efter tidlig kirurgi, n (%)	Makroskopisk, ≤ 1 cm: 205 (33) > 1 cm: 256 (41)	Makroskopisk, ≤ 1 cm: 216 (35) > 1 cm: 242 (39)	Makroskopisk, ≤ 1 cm: 218 (35) > 1 cm: 254 (41)	≤ 1 cm: 559 (74) > 1 cm: 192 (26) Inoperabel: 13 (2)	≤ 1 cm: 552 (74) > 1 cm: 195 (26) Inoperabel: 17 (2)
* I: intervention; C: komparator,					

Tabel 23: Baselinekarakteristika af patienter i studier inkluderet i den systematiske gennemgang til besvarelse af klinisk spørgsmål 3

Studie	Study 19 NCT00753545 Ledermann 2012 [24] Ledermann 2014 [25] Ledermann 2016 [26] Ledermann 2016 [35] Friedlander 2018 [33]		ENGOT-OV21/ SOLO2 NCT01874353 Pujade-Lauraine 2017 [27] Friedlander 2018 [36]	
Lægemidler	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	57,5 (38-89)	55,0 (33-84)	56,0 (51-63)	56 (49-63)

Etnicitet	Kaukasier: 95,6 % Afroamerikansk: 1,5 % Asiat: 1,5 % Andet: 1,5 %	Kaukasier: 97,7 % Afroamerikansk: 0,8 % Asiat: 1,6 % Andet: 0 %	NA	NA
Performance status, n (%)	ECOG 0: 62 (85) 1: 11 (15) 2: 0 Ukendt: 1 (1)	ECOG 0: 45 (73) 1: 15 (24) 2: 1 (2) Ukendt: 1 (2)	ECOG 0: 162 (83) 1: 32 (16) 2: 0 Ukendt: 2 (1)	ECOG 0: 77 (78) 1: 22 (22) 2: 0 Ukendt: 0
Tumortype, n (%)	Æggestokke: 65 (88) Bughinde/æggeleder: 9 (12) Andet/ukendt: 0	Æggestokke: 54 (87) Bughinde/æggeleder: 8 (13) Andet/ukendt: 0	Æggestokke: 164 (84) Bughinde/æggeleder: 31 (16) Andet/ukendt: 1 (1)	Æggestokke: 86 (87) Bughinde/æggeleder: 13 (13) Andet/ukendt: 0
Histologisk subtype, n (%)	NA	NA	Serøs: 183 (93) Endometrioid: 9 (5) Blandet: 3 (2) Andet: 1 (1)	Serøs: 86 (87) Endometrioid: 8 (8) Blandet: 5 (5) Andet: 1
Kræftstadiet ved diagnose, n (%)	NA	NA	NA	NA
BRCA-mutation, n (%)	74 (100)	62 (100)	196 (100)	99 (100)
Antal linjer med kemoterapi, (%)	1: 47 (64) 2: 33 (45) 3: 26 (35) 4: 15 (20) >5: 10 (14)	1: 55 (89) 2: 39 (63) 3: 29 (47) 4: 17 (27) >5: 9 (15)	2: 110 (56) 3: 60 (31) 4: 18 (9) >5: 7 (4)	2: 62 (63) 3: 20 (20) 4: 12 (12) >5: 5 (5)
Komplet respons på seneste platinbaserede kemoterapi, n (%)	36 (49)	34 (55)	91 (46)	47 (47)
Tid til progression efter næstsidste platinbaserede kemoterapi, n (%)	6-12 mdr.: 28 (38) ≥12 mdr.: 46 (62)	6-12 mdr.: 26 (42) ≥12 mdr.: 36 (58)	6-12 mdr.: 79 (40) ≥12 mdr.: 117 (60)	6-12 mdr.: 40 (40) ≥12 mdr.: 59 (60)
* I: intervention; C: komparator,				

Studie	ENGOT-OV16/NOVA NCT01847274 Mirza 2016 [31] Oza 2018 [37] Del Campo 2019 [42]	OCEANS NCT00434642 Aghajanian 2012 [11] Aghajanian 2015 [12]
---------------	--	--

Lægemidler	Niraparib	Placebo	Gemcitabine og carboplatin i kombination m. bevacizumab	Gemcitabine og carboplatin
Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	57,0 (36-83)	58 (38-73)	60,5 (38,0-87,0)	61,6 (28,0-86,0)
Etnicitet	Native american: 1 (1) Asian: 2 (1) Native Hawaiian: 0 Sorte: 1 (1) Kaukaser: 123 (89) Uoplyst: 11 (8)	Native american: 0 Asian: 3 (5) Native Hawaiian: 0 Sorte: 1 (2) Kaukaser: 55 (85) Uoplyst: 6 (8)	Kaukasier:218 (90) Afroamerikansk: 8 (3) Asiat: 9 (4) Andet: 3 (1) NA:4 (2)	Kaukasier: 222 (92) Afroamerikansk:7 (3) Asiat: 6 (3) Andet:1 (0,4) Ukendt: 6 (3)
Performance status, n (%)	ECOG 0: 91 (66) 1: 47 (34)	ECOG 0: 48 (74) 1: 17 (26)	0: 182 (75) 1: 59 (24) 2: 1 (0,4)	0: 185 (76) 1:57 (24) 2: 0 (0)
Tumortype, n (%)	Æggestokke: 122 (88) Bughinde: 7 (5) Æggeleder: 9 (7) Andet/ukendt: 0	NA	Æggestokke: 200 (83) Bughinde:28 (12) Æggeleder: 14 (6)	Æggestokke: 207 (86) Bughinde: 20 (8) Æggeleder: 15 (6)
Histologisk subtype, n (%)	Serøs: 117 (89) Endometrioid: 8 (6) Mucinøs: 0 Andet: 13 (10) Ukendt: 0	NA	Serøs: 189 (78) Endometrioid: 13 (5) Mucinøs: 3 (1,2) Andet: 37 (15)	Serøs: 202 (84) Endometrioid: 16 (7) Mucinøs: 1 (0,4) Andet: 23 (10)
Kræftstadie ved diagnose, n (%)	I/II: 23 (17) III: 95 (69) IV: 20 (15)	I/II: 10 (15) III: 46 (71) IV: 9 (14)	NA	NA
BRCA-mutation, n (%)	138 (100)	65 (100)	NA	NA
Antal linjer med kemoterapi, (%)	1: 1 (0,7) 2: 70 (50,7) >3: 67 (48,6)	1: 0 2: 30 (46) >3: 35 (54)	Median: 5 (1-14)	Median: 5 (2-14)
Komplet respons på seneste platinbaserede kemoterapi, n (%)	71 (51)	33 (51)	NA	NA
Tid til progression efter næstsidste platinbaserede kemoterapi, n (%)	6-12 mdr.:54 (39) ≥12 mdr.: 84 (61)	6-12 mdr.: 26 (40) ≥12 mdr.: 39 (60)	6-12 mdr.:100 (41) ≥12 mdr.: 142 (59)	6-12 mdr.: 102 (42) ≥12 mdr.: 140 (58)
* I: intervention; C: komparator,				

Studie	GOG-0213 NCT00565851 Coleman 2017 [13]	
Lægemidler	Carboplatin og paclitaxel i kombination m. bevacizumab	Carboplatin og paclitaxel
Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	59,5 (53,6-66,4)	60,6 (53,6-67,7)
Etnicitet	Kaukasier: 266 (79) Afroamerikansk: 15 (4) Asiat: 48 (14) Andet: 5 (15) Ukendt: 3 (1)	Kaukasier: 271 (80) Afroamerikansk: 15 (4) Asiat: 44 (13) Andet: 1 (<1) NA: 6 (2)
Performance status, n (%)	NA	NA
Tumortype, n (%)	NA	NA
Histologisk subtype, n (%)	Serøs: 273 (81) Endometrioid: 20 (6) Mucinøs: 2 (1) Andet: 42 (12)	Serøs: 272 (81) Endometrioid: 23 (7) Mucinøs: 2 (1) Andet: 40 (12)
Kræftstadiet ved diagnose, n (%)	I: 22 (7) II: 18 (5) III: 261 (77) IV: 36 (11)	I: 17 (5) II: 36 (11) III: 246 (73) IV: 38 (11)
BRCA-mutation, n (%)	NA	NA
Antal linjer med kemoterapi, (%)	NA	NA
Komplet respons på seneste platinbaserede kemoterapi, n (%)	NA	NA
Tid til progression efter næstsidste platinbaserede kemoterapi, n (%)	6-12 mdr.: 91 (27) ≥ 12 mdr.: 246 (73)	6-12 mdr.: 84 (25) ≥ 12 mdr.: 253 (75)
* I: intervention; C: komparator,		

17 Bilag 5: Resultater

Tablet 24: Resultater til besvarelse af klinisk spørgsmål 1

Studie	I	C	Effekt mål	Absolutte tal		Forskel i relative tal		Anvendt analysemetode ITT/per-protokol, evt. afvigelse fra effekt målts måleenhed, justeringer.
				I	C	HR/RR/OR (95% CI)	p-værdi	
SOLO1 NCT01844986 Moore 2018 [10]	Olaparib	Placebo	OS			HR (95% CI)	p-værdi	
			OS-rate ved 5 år, % (n/N)	NA	NA	0,95 [0,60; 1,53]		ITT, datamodenhed 21 %
			Median, mdr.	NR	NR			
			PFS			HR (95% CI)	p-værdi	
			PFS-rate ved 2 år, % (n/N)	73,6	34,6	0,30 [0,23; 0,41]	< 0,001	ITT, opfølgning median, mdr.: I=40,7 og P=41,2, PFS vurderet af investigator. PFS vurderet ved blindet uafhængig central review er også tilgængelig.
			Median, mdr.	NR	13,8			
			Bivirkninger			RR (95% CI)	p-værdi	
			Ophør pga. bivirkninger, % (n/N)	11,5 (30/260)	2,3 (3/131)	5,0 [1,56; 16,08]		ITT, uønskede hændelser. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering.
			En eller flere grad 3-4 bivirkninger, % (n/N)	39,2 (102/260)	18,5 (24/131)	2,13 [1,44; 3,14]		ITT, uønskede hændelser. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering.
			Livskvalitet					
Klinisk relevant ændring i livskvalitet, % (n/N)	NA	NA			Opgjort ved FACT-O TOI. Baselinescore er 73,6 i olaparib- gruppen og 75,0 i placebo gruppen. Der ses ikke en klinisk relevant ændring fra baseline, eller forskel mellem olaparib- og placebo gruppen.			

* I: intervention; C: komparator,

Table 25: Resultater til besvarelse af klinisk spørgsmål 2

Studie	I	C	Effekt mål	Absolutte tal		Forskel i relative tal		Anvendt analysemetode ITT/per-protokol, evt. afvigelse fra effekt målets måleenhed, justeringer.
				I	C	HR/RR/OR (95% CI)	p-værdi	
SOLO1 NCT01844986 Moore 2018 [10]	Olaparib	Placebo	OS			HR (95% CI)	p-værdi	
			OS-rate ved 5 år, % (n/N)	NA	NA	0,95 [0,60; 1,53]		ITT, datamodenhed 21 %
			Median, mdr. (range)	NR	NR			
			PFS			HR (95% CI)	p-værdi	
			PFS-rate ved 2 år, % (n/N)	73,6 Pt. m. stadium IV-sygdom: NA	34,6 Pt. m. stadium IV-sygdom: NA	0,30 [0,23; 0,41] Pt. m. stadium IV-sygdom:	<0,001	ITT, opfølgning median, mdr.: I=40,7 og P= 41,2, PFS vurderet af investigator. PFS vurderet ved blindet uafhængig central review er også tilgængelig.
			Median, mdr. (range)	NR Pt. m. stadium IV-sygdom: 29,4	13,8 Pt. m. stadium IV-sygdom: 11,3	0,44 [0,25; 0,77]		
			Bivirkninger			RR (95% CI)	p-værdi	
			Ophør pga. bivirkninger, % (n/N)	11,5 (30/260)	2,3 (3/131)	5,0 [1,56; 16,08]		ITT, ønskede hændelser. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering.
			En eller flere grad 3-4 bivirkninger, % (n/N)	39,2 (102/260)	18,5 (24/131)	2,13 [1,44; 3,14]		ITT, uønskede hændelser. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering.
			Livskvalitet					
Klinisk relevant ændring i livskvalitet, % (n/N)	NA	NA			Opgjort ved FACT-O TOI. Baselinescore er 73,6 i olaparib- gruppen og 75,0 i placebo gruppen. Der ses ikke en klinisk relevant ændring fra baseline, eller forskel			

									mellem olaparib- og placebogruppen.	
GOG-0218 NCT00262847 Burger 2011 [19] Monk 2013 [22] Norquist 2018 [38] Tewari 2019 [39]	Bev. initie- ring	Bev konti- nuert	Stan- dard	OS				HR (95% CI)	p-værdi	
				OS-rate ved 5 år, % (n/N)	NA	NA	NA	1 vs. 3: 1,06 [0,94; 1,20]	1 vs. 3: 0,53	ITT, opfølgning median 102,9 mdr. (data cutoff: 17 jan. 2018)
				Median, mdr. (range)	40,8	43,4	41,1	2 vs. 3: 0,96 [0,85; 1,09]	2 vs. 3: 0,34	
				PFS				HR (95% CI)	p-værdi	
				PFS-rate ved 2 år, % (n/N)	NA	NA	NA	1 vs. 3: 0,91 [0,80; 1,0]	1 vs. 3: 0,45	ITT, opfølgning median 17,4 mdr. (data cutoff: primær analyse, 2011)
				Median, mdr. (range)	11,2	14,1	10,3	2 vs. 3: 0,72 [0,63; 0,82]	2 vs. 3: <0,001	
				Bivirkninger				RR (95% CI)	p-værdi	
				Ophør pga. bivirkninger, % (n/N)	13 (81/607)	18 (108/608)	10 (62/602)			Uønskede hændelser (data cutoff: 26. aug. 2011)
				En eller flere grad 3-4 bivirkninger, % (n/N)	Grad 3- 5: 95 (577/607) Grad 5: 2 (10/607)	Grad 3- 5: 95 (576/608) Grad 5: 2 (15/608)	Grad 3- 5: 93 (561/602) Grad 5: 1 (4/602)			Uønskede hændelser (data cutoff: 26. aug. 2011)
				Livskvalitet						
Klinisk relevant ændring i livskvalitet, % (n/N)						Opgjort ved FACT-O TOI. Scoren steg fra 67,4 til 77,8, 6 måneder efter kemoterapifasen. Der blev ikke observeret nogen forskel mellem bevacizumab og placebo i vedligeholdelsesfasen.				
ICON7 ISRCTN912733 75 Perren 2011 [6] Stark 2013 [7]	Bevacizu mab	Standard- behandling	OS				HR (95% CI)	p-værdi		
			OS-rate ved 5 år, % (n/N)	NA	NA	NA	0,99 [0,85; 1,14]		ITT, opfølgning median 48,9 mdr. (data cutoff: 31. mar. 2013)	
			Median, mdr. (range)	58,0	58,6					

Oza 2015 [8] González Martín 2019 [10]				Pt. m. høj risiko for progression: 39,3	Pt. m. høj risiko for progression: 34,5				
						HR (95% CI)	p-værdi		
				PFS-rate ved 2 år, % (n/N)	NA	NA	0,87 [0,77; 0,99]		ITT, opfølgning median 28 mdr. (data cutoff: 30. nov. 2010)
				Median, mdr. (range)	19,8 Pt. m. høj risiko for progression: 16,0	17,4 Pt. m. høj risiko for progression: 10,5	Pt. m. høj risiko for progression: 0,73 [0,60; 0,93]		Pt. med høj risiko for progression, n= 465
				Bivirkninger			RR (95% CI)	p-værdi	
				Ophør pga. bivirkninger, % (n/N)	22 (163/746)	9 (68/763)	NA		Uønskede hændelser (data cutoff: 30. nov. 2010)
				En eller flere grad 3-4 bivirkninger, % (n/N)	Grad 3-5: 65 (485/746) Grad 5: 1 (6/763)	Grad 3-5: 55 (416/763) Grad 5: 1 (4/746)	NA		Uønskede hændelser (data cutoff: 30. nov. 2010)
				Livskvalitet					
				Klinisk relevant ændring i livskvalitet, % (n/N)	NA	NA			Opgjort ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-OV28. Baselinescore var 58,6 i standardgruppen og 55,1 i bevacizumabgruppen. Efter endt kemobehandling var den 64 vs. 59 mens den efter endt bevacizumab- behandling var 76 vs. 69.
	* I: intervention; C: komparator,								

Tabel 26: Resultater til besvarelse af klinisk spørgsmål 3

Studie	I	C	Effekt mål			HR/RR/OR (95% CI)	p-værdi	Anvendt analysemetode ITT/per-protokol, evt. afvigelse fra effekt målets måleenhed, justeringer.
				I	C			

Study 19 NCT00753545 Ledermann 2012 [24] Ledermann 2014 [25] Ledermann 2016 [26] Ledermann 2016 [35] Friedlander 2018 [33]	Olaparib	Placebo	OS			HR (95% CI)	p-værdi	
			OS-rate ved 2 år, % (n/N)	NA	NA	0,62 [0,41; 0,94]	0,021	Opfølgning median: 78 mdr.
			Median, mdr.	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)			
			PFS			HR (95% CI)	p-værdi	
			PFS-rate ved 1 år, % (n/N)	NA	NA	0,18 [0,10; 0,31]	0,0001	Retrospektiv analyse, PFS vurderet af investigator ved 37 mdr.
			Median, mdr.	11,2 (8,3-NA)	4,3 (3,0-5,4)			
			Bivirkninger			RR (95% CI)	p-værdi	
			Ophør pga. bivirkninger, % (n/N)	8,1 (7/74)	3,2 (2/62)	9,24 [0,52; 163,89]		Uønskede hændelser. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering.
			En eller flere grad 3-4 bivirkninger, % (n/N)	38 (28/74)	18 (11/62)	2,21 [1,20; 4,05]		Uønskede hændelser grad ≥ 3. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering.
			Livskvalitet					
Klinisk relevant ændring i livskvalitet, % (n/N)					Opgjort ved FACT-O, FOSI og TOI. Der ses ingen statistisk forværring i livskvalitet i hverken olaparib- eller placeboarmen. Andel patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet målt med FACT-O, er 78,9 % i olaparibarmen og 81,1 % i placeboarmen. Opfølgning 5,6 mdr.			
ENGOT-OV21/ SOLO2 NCT01874353 Pujade-Lauraine 2017 [27] Friedlander 2018 [36]	Olaparib	Placebo	OS			HR (95% CI)	p-værdi	
			OS-rate ved 2 år, % (n/N)			0,80 [0,50; 1,31]	0,43	ITT, opfølgning median: 22,1
			Median, mdr.	NR	NR			
			PFS			HR (95% CI)	p-værdi	
			PFS-rate ved 1 år, % (n/N)	NR	NA	0,30 [0,22; 0,41]	< 0,0001	ITT, PFS vurderet af investigator
			Median, mdr.	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)			
			Bivirkninger			RR (95% CI)	p-værdi	
Ophør pga. bivirkninger, % (n/N)	10,8 (21/195)	2,0 (2/99)	5,33 [1,28; 22,8]		Uønskede hændelser. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering.			

			En eller flere grad 3-4 bivirkninger, % (n/N)	36 (71/195)	18 (18/99)	2,00 [1,27; 3,16]		Uønskede hændelser. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering.
			Livskvalitet					
			Klinisk relevant ændring i livskvalitet, % (n/N)	Gns. ændring fra baseline, FACT-O TOI: -2,9 (-4,13; -1,67)	Gns. ændring fra baseline, FACT-O TOI: -2,9 (-4,64; -1,10)	NR	NR	Opgjort ved FACT-O TOI over de første 12 måneder. Der ses ingen statistisk forværring i livskvalitet i hverken olaparib- eller placeboarmen.
ENGOT- OV16/NOVA NCT01847274 Mirza 2016 [31] Oza 2018 [37] Del Campo 2019 [42]	Niraparib	Placebo	OS			HR (95% CI)	p-værdi	
			OS-rate ved 2 år, % (n/N)	NA	NA	0,91 [0,36; 2,28]	0,83	ITT, opfølgning median: 16,4
			Median, mdr.	NR	NR			
			PFS			HR (95% CI)	p-værdi	
			PFS-rate ved 1 år, % (n/N)	NA	NA	0,27 [0,17; 0,41]	< 0,001	ITT, opfølgning median: 16,9 mdr.
			Median, mdr.	21,0	5,5			
			Bivirkninger			RR (95% CI)	p-værdi	
			Ophør pga. bivirkninger, % (n/N)	14,7	2,2	6,58 [2,42; 17,89]		Uønskede hændelser, pt m. og u. BRCA. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering
			En eller flere grad 3-4 bivirkninger, % (n/N)	74,1	22,9	3,24 [2,46; 4,26]		Uønskede hændelser, pt m. og u. BRCA. RR beregnet i forbindelse med MR-vurdering
			Livskvalitet					
Klinisk relevant ændring i livskvalitet, % (n/N)					Opgjort ved FOSI, EQ-5D-5-levels og EQ-5D-5L-VAS. Der ses ingen statistisk forværring i livskvalitet i hverken niraparib- eller placeboarmen.			
OCEANS NCT00434642 Aghajanian 2012 [11] Aghajanian 2015 [12]	Gemcitabine og carboplatin i kombination m. bevacizumab	Gemcitabine og carboplatin	OS			HR (95% CI)	p-værdi	
			OS-rate ved 2 år, % (n/N)	NA	NA	0,95 [0,77; 1,18]	0,65	Opfølgning median: Hhv. 58,2 og 56,4 mdr.
			Median, mdr.	33,6	32,9			
			PFS			HR (95% CI)	p-værdi	
			PFS-rate ved 1 år, % (n/N)	NA	NA	0,48 [0,39; 0,61]	< 0,0001	Opfølgning median: 24 mdr.
			Median, mdr. (range)	12,4	8,4			

				(11,4-12,7)	(8,3-9,7)			
			Bivirkninger			RR (95% CI)	p-værdi	
			Ophør pga. bivirkninger, % (n/N)	22,3 (55/233)	4,7 (11/247)	NA	NA	Uønskede hændelser
			En eller flere grad 3-4 bivirkninger, % (n/N)	Grad 3-5: 90,3 (223/247) Grad 5: 0,4 (1/247)	Grad 3-5: 82,4 (192/233) Grad 5: 0,4 (1/233)	NA	NA	Uønskede hændelser
			Livskvalitet					
			Klinisk relevant ændring i livskvalitet, % (n/N)	NA	NA	NA	NA	Ikke opgjort
GOG-0213 NCT00565851 Coleman 2017 [13]	Carbo- platin og paclitaxel i kombi- nation m. bevacizu mab	Carboplatin og paclitaxel	OS			HR (95% CI)	p-værdi	
			OS-rate ved 2 år, % (n/N)	NA	NA	0,83 [0,68; 1,01]	0,056	
			Median, mdr. (range)	42,2 (37,7-46,2)	37,3 (32,6-39,7)			
			PFS			HR (95% CI)	p-værdi	
			PFS-rate ved 1 år, % (n/N)	NA	NA	0,63 [0,53; 0,74]	<0,0001	
			Median, mdr. (range)	13,8 (13,0-14,8)	10,4 (9,7-11,0)			
			Bivirkninger			RR (95% CI)	p-værdi	
			Ophør pga. bivirkninger, % (n/N)	25 (84/330)	11 (36/327)	NA		Uønskede hændelser
			En eller flere grad 3-4 bivirkninger, % (n/N)	96 (317/330)	86 (282/327)	NA		Uønskede hændelser, mindst en grad <3
			Livskvalitet				p-værdi	
Klinisk relevant ændring i livskvalitet, % (n/N)	Før cykel 1: 75,3 (1) 6 mdr. efter cykel 1: 77,2 (1) 12 mdr. efter cykel 1: 77,8 (1)	Før cykel 1: 75,8 (1) 6 mdr. efter cykel 1: 77,1 (1) 12 mdr. efter cykel 1: 77,0 (1)			Opgjort ved FACT-O TOI. Scoren steg fra 67,4 til 77,8, 6 måneder efter kemoterapifasen. Der blev ikke observeret nogen forskel mellem bevacizumab og placebo i vedligeholdelsesfasen.			

I: intervention; C: komparator; MR: Medicinrådet,

18 Bilag 6: Evidensens kvalitet og GRADE

18.1 Cochrane Risk of Bias

18.1.1 SOLO1 (klinisk spørgsmål 1 og 2)

Risiko for bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev udført centralt ved hjælp af blokke via et interaktivt web-baseret eller <i>voice responssystem</i> med et computer-genereret randomiseringsskema. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> respons ved platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel).
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	<p>Patienter blev randomiseret 2:1 til olaparib- eller placeboarmen. Cross-over var ikke specificeret men tilladt.</p>
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Lav risiko for bias for OS and PFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål	Både patienter og personale var blandede. Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Lav risiko for bias for OS and PFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål	Behandlinger blev maskeret for de, der vurderede effektmålene (<i>site investigator</i>) og udførte analyser ved brug af unikke <i>identifiers</i> genereret ved randomisering. Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Selective reporting (reporting bias)	Lav risiko for bias	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	-	-

18.1.2 GOG-0218 (klinisk spørgsmål 2)

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev udført via telefon eller et web-baseret system. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> GOG performance-status score
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	

		<ul style="list-style-type: none"> Kræftstadie og debulking status (stadie III og maksimal diameter på residual læsion ≤ 1 cm vs. stadie III og maksimal diameter på residual læsion >1 cm vs. stadie IV)
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Lav risiko for bias	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Lav risiko for bias	Personale var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Selective reporting (reporting bias)	Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig. De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet. For at tillade afblinding ved progression blev det primære effektmål i 2010 ændret fra OS til PFS.
Other bias	-	-

18.1.3 ICON7 (klinisk spørgsmål 2)

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering var udført via telefon eller et web-baseret system. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> GCIG-gruppe FIGO stadie Restsygdom Planlagt interval mellem kirurgi og påbegyndelse af kemoterapi. Patienter blev randomiseret 1:1.
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Høj risiko for bias	Hverken patienter eller personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Høj risiko for bias	Personale var ikke blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Selective reporting (reporting bias)	Lav risiko for bias	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	-	-

18.1.4 Study 19 (klinisk spørgsmål 3)

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering var udført via et interaktivt voice responssystem med et computer-genereret randomiseringsskema. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> herkomst tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi respons ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. Patienter blev randomiseret 1:1 til olaparib- eller placeboarmen. Ingen cross-over var tilladt. Opgørelse af data efter BRCA-mutationsstatus blev udført post-hoc.
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Lav risiko for bias for OS and PFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål	Både patienter og personale var blindede. Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Lav risiko for bias for OS and PFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål	Behandlinger blev maskeret for de, der vurderede effektmål (site investigator) og udførte analyser ved brug af unikke identifikatorer genereret ved randomisering. Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen og prædefineret subgruppe niveau. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Selective reporting (reporting bias)	Lav risiko for bias	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	Lav risiko for bias	Opgørelse af data efter BRCA-mutationsstatus er en prædiktiv og prognostisk faktor. Derfor vurderes der ikke at være risiko for bias på trods af, at analysen blev lavet post hoc.

18.1.5 ENGOT-OV21/SOLO2 (klinisk spørgsmål 3)

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering var udført via et interaktivt voice webbaseret responssystem med et computergenereret randomiseringsskema. Patienter blev stratificeret efter:
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	

		<ul style="list-style-type: none"> • tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi • respons ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. <p>Patienter blev randomiseret 2:1 til olaparib- eller placeboarmen. Ingen cross-over var tilladt.</p>
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<p>Lav risiko for bias for OS and PFS</p> <p>Uklar risiko for bias for øvrige effektmål</p>	<p>Både patienter og personale var blindede.</p> <p>Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.</p>
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<p>Lav risiko for bias for OS and PFS</p> <p>Uklar risiko for bias for øvrige effektmål</p>	<p>Behandlinger blev maskeret for de, der vurderede effektmål (site investigator) og udførte analyser ved brug af unikke behandlingskoder genereret ved randomisering.</p> <p>Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.</p>
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	<p>Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen.</p> <p>Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.</p>
Selective reporting (reporting bias)	Lav risiko for bias	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	-	-

18.1.6 ENGOT-OV16/NOVA (klinisk spørgsmål 3)

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Lav risiko for bias	<p>Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret system. Patienter blev randomiseret inden for to uafhængige kohorter og stratificeret efter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tid til progression efter deres næstsidste platinbaseret kemoterapi • bevacizumab anvendelse i kombination med deres næstsidste eller sidste platinbaserede kemoterapi • respons ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. <p>Patienter blev randomiseret 2:1 til niraparib eller placebo inden for hver kohorte. Ingen cross-over var tilladt.</p>
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Lav risiko for bias for OS and PFS	Både patienter og personale var blindede.

	Uklar risiko for bias for øvrige effektmål	Da behandling med niraparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Lav risiko for bias for OS and PFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål	Study management team og uafhængige bedømmere af PFS var blindede. Da behandling med niraparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Selective reporting (reporting bias)	Lav risiko for bias	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	-	-

18.1.7 OCEANS (klinisk spørgsmål 3)

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret system. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> tidligere behandlingsfrit interval (6-12 måneder vs > 12 måneder fra sidste platininfusion) cytoreduktiv kirurgi (ja vs nej). Patienter blev randomiseret 1:1 til kemoterapi med og uden bevacizumab. Efter progression blev patienterne ublindt og kunne fortsætte i open-label behandling.
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Lav risiko for bias	Både patienter eller personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Lav risiko for bias	Study management team og bedømmere af PFS var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Selective reporting (reporting bias)	Lav risiko for bias	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	-	-

18.1.8 GOG-0213 (klinisk spørgsmål 3)

Risk of bias – GOG-0213	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af permuteret blok-randomisering via et interaktivt web-baseret system. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> • tidligere behandlingsfrit interval (6-12 måneder vs > 12 måneder fra sidste platininfusion) • deltagelse i det kirurgiske mål (ja vs nej). Open-label studie. Patienter blev randomiseret 1:1:1 primært til kemoterapi med og uden bevacizumab og sekundært til cytoreduktiv kirurgi.
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Høj risiko for bias	Hverken patienter eller personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Høj risiko for bias	Study management team og bedømmere af PFS var ikke blindede
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Selective reporting (reporting bias)	Lav risiko for bias	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	-	-

18.2 GRADE-evidensprofil

18.2.1 Klinisk spørgsmål 1

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	olaparib	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Samlet overlevelse (OS) (follow up: median 41 months)

1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	-/260	-/131	HR 0.95 (0.60 to 1.53)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-----	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-------	-------	----------------------------------	--	-------------	----------

Prøgressionsfri overlevelse (PFS) (follow up: median 41 months)

1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^c	none	191/260 (73.5%)	45/131 (34.4%)	HR 0.30 (0.23 to 0.41)	225 fewer per 1.000 (from 251 fewer to 185 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-----	-------------	----------------------	-------------	--------------------------	------	--------------------	-------------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	30/260 (11.5%)	3/131 (2.3%)	RR 5.00 (1.56 to 16.08)	92 more per 1.000 (from 13 more to 345 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-----	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-------------------	--------------	-----------------------------------	--	-------------	----------

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	olaparib	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Uønskede hændelser grad 3-4

1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	102/260 (39.2%)	24/131 (18.3%)	RR 2.13 (1.44 to 3.14)	207 more per 1.000 (from 81 more to 392 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-----	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--------------------	-------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

livskvalitet

1	RCT		-	-	-	-	-	-			-	IMPORTANT
---	-----	--	---	---	---	---	---	---	--	--	---	-----------

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

- Der nedgraderes, da der kun er ét studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.
- Der nedgraderes ikke, da CI ikke krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.