

Medicinrådets vurdering af rucaparib til 1. linje vedlige- holdelsesbehandling af avanceret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden

*- For patienter med epitelcelle highgrade karcinom
og homolog rekombinationsdefekt (HRD+), men
uden BRCA1/2-mutation*

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. april 2026

Ikrafttrædelsesdato 29. april 2026

Dokumentnummer 219340

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Rucaparib (Rubraca)

Indikation Rucaparib som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med fremskreden (FIGO-stadie III og IV) high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der udviser respons (komplet eller delvis) på et fuldendt behandlingsforløb med førstevalgsplatinbaseret kemoterapi.

Lægemiddelfirma GHN Pharma

ATC-kode L01XK03

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 30. maj 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 16. juli 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. marts 2026

Rådets anbefaling 29. april 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)
Sagen var 1. clock-stop fra 25. august til 12. november 2025.
Sagen var i 2. clock-stop fra 13. november 2025 til 24. januar 2026.



Sagsbehandling

Fagudvalg

Gynækologisk kræft

© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. april 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet rucaparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med avanceret HRD+ kræft i æggestokkene, æggelejerne eller bughinden, for patienter som ikke har breast cancer gene (BRCA)-mutation (benævnes herfra BRCAwt).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostninger. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden GHN Pharma.

Avanceret kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden

Hvert år diagnosticeres ca. 500 patienter i Danmark med kræft i æggestokkene, og diagnosen udgør ca. 2,8 % af alle kræfttilfælde blandt kvinder. Medianalderen for diagnostetidspunktet er 70 år. Ca. 75 % af patienter med kræft i æggestokkene har lokal spredning eller avanceret sygdom (stadium III-IV) på diagnostetidspunktet [1]. 5-års overlevelsesraten er ca. 45 % for patienter med avanceret sygdom [2,3]. Patienter udredes i forhold til BRCA- og HRD-status, hvilket har betydning for prognose og behandlingsvalg.

Rucaparib

Rucaparib tilhører gruppen af selektive Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-inhibitorer, der hæmmer aktivering af enzymerne PARP-1, -2 og -3. Hæmning af PARP-enzymene resulterer i brud på DNA'et kaldet DNA-dobbeltstrengsbrud. Disse brud repareres normalt via homolog rekombination, men i HRD+ celler vil dobbeltstrengsbrud akkumulere og medføre celledød i tumoren. Rucaparib har samme virkningsmekanisme som nuværende standardbehandling.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med avanceret kræft i æggestokkene tilbydes kirurgi, såfremt det er muligt, efterfulgt af kemoterapiregimet carboplatin i kombination med paclitaxel. Vedligeholdelsesbehandling tilbydes afhængigt af forskellige faktorer som HRD- og BRCA-status. Nuværende vedligeholdelsesbehandling for patienter med den ansøgte indikation (dvs. HRD+ patienter med BRCAwt) er enten PARP-hæmmeren niraparib i op til tre år eller PARP-hæmmeren olaparib kombineret med bevacizumab i op til to år. Medicinrådet har tidligere vurderet, at niraparib og olaparib + bevacizumab er klinisk ligeværdige vedligeholdelsesbehandlinger. Forskelle i bivirkninger mellem de to behandlinger, patienternes komorbiditet og patientpræferencer kan påvirke behandlingsvalget (baseret på individuel klinisk faglig vurdering). De fleste af disse patienter (ca. 90 %) behandles i dag med niraparib, som derfor anvendes som komparator i denne vurdering.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering tager udgangspunkt i en indirekte sammenligning af effekt og sikkerhed for rucaparib fra studiet ATHENA-MONO vs. niraparib fra studiet PRIMA. Både ATHENA-MONO og PRIMA er placebo-kontrollerede multicenter fase III-studier vedr. avanceret kræft i æggestokkene.



Begge studier randomiserede både HRD+/HRD- og BRCAwt/BRCAm-patienter. I studiepopulationerne er andelen af patienter, som er HRD+ BRCAwt, henholdsvis 30 % og 20 % af den samlede ITT patientpopulation. Derudover inddeles patienterne efter risikostatus (lav- og højrisiko), hvor patienter med lavrisiko defineres som patienter i stadie III uden makroskopisk restsygdom efter operation. Lavrisikopatienter indgår i ATHENA-MONO-studiet, men er ikke inkluderet i PRIMA-studiet.

Vurderingen af PFS og OS er baseret på en forankret *Matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse for HRD+ patienter (både BRCAm og BRCAwt), hvorfra højrisikopatientpopulationen fra ATHENA-MONO-studiet justeres, så den matcher patientpopulationen i PRIMA-studiet på relevante parametre. Resultaterne fra MAIC-analysen viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem rucaparib og niraparib vedr. PFS med HR: [REDACTED] og OS med HR: [REDACTED].

Sikkerhedsdata er sammenlignet naivt baseret på sikkerhedspopulationerne (uafhængigt af HRD-status) fra ATHENA-MONO og PRIMA. I ATHENA-MONO er der registreret alvorlige uønskede hændelser hos 21 %, mens andelen i PRIMA er på 32 %. De mest hyppige uønskede hændelser ved begge behandlinger er kvalme og træthed og hæmatologiske uønskede hændelser. Også de alvorlige uønskede hændelser er hovedsageligt hæmatologiske, herunder anæmi for patienter i rucaparib-armen (4,0 %) og niraparib-armen (5,6 %), og trombocytopeni for patienter i niraparib-armen i PRIMA (12,2 %). Sikkerhedsdata fra PRIMA har for niraparib-armen lidt højere frekvens af uønskede hændelser, men de skal tolkes med forbehold for, at det også gælder placebo-armen, og at doseringen er blevet nedjusteret i løbet af studiet af hensyn til tolerabilitet.

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) er i vurderingen alene sammenlignet deskriptivt. Der er i både ATHENA-MONO og PRIMA anvendt flere instrumenter, herunder EQ-5D-5L. På baggrund af det tilgængelige materiale er der ikke klinisk relevante ændringer i HRQoL forbundet med behandling med hverken rucaparib (ITT- og HRD+-populationen) eller niraparib (ITT-populationen).

Der er usikkerhed forbundet med sammenligningen af effekt og sikkerhed, idet sammenligningerne er baseret på indirekte sammenligninger mellem ATHENA-MONO og PRIMA, hvor der er forskelle i studiedesign og inklusionskriterier (herunder at det ikke er muligt at frasortere patienter med BRCAm status og der kun er inkluderet højrisikopatienter i PRIMA). Resultatet fra den indirekte sammenligning skal derfor tages med forbehold for sammenligneligheden.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med rucaparib sammenlignet med niraparib.

Analysen er baseret på data for tid til behandlingsophør (TTD) for rucaparib fra ATHENA-MONO. Behandlingsvarigheden for patienter i behandling med rucaparib anvendes også i analysen for patienter i behandling med niraparib.



Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at anvende data for behandlingsvarighed med rucaparib som proxy for behandlingsvarighed med niraparib af to grunde:

- der anvendes kun data for behandlingsvarighed op til tre år, og
- niveauerne frem til år to vurderes klinisk plausible og i overensstemmelse med estimerne fra Medicinrådets tidligere vurdering af niraparib til HRD+ BRCAwt-patienter.

Tidshorizonten i analysen er tre år. Der fremskrives ikke udover tre år, da tidshorizonten vurderes tilstrækkelig til at opfange alle relevante forskelle i omkostninger mellem rucaparib og niraparib.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem rucaparib og niraparib er ca. [redacted] kr., se Tabel A.

Den sundhedsøkonomiske model rummer kun mindre usikkerheder, som vurderes at være af begrænset betydning for de inkrementelle omkostninger.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

	Rucaparib	Niraparib	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Kræft i æggestokkene	11
1.3	Rucaparib	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Sundhedsøkonomisk model	14
2.1	Analysetype.....	14
2.2	Grundantagelser	14
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	15
2.4	Modeltype og modelstruktur.....	15
3.	Effekt og sikkerhed	16
3.1	Litteratursøgning.....	16
3.2	Kliniske studier	17
3.2.1	ATHENA-MONO	18
3.2.2	PRIMA	19
3.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
3.3.1	Population.....	21
3.3.2	Intervention	23
3.3.3	Komparator	23
3.3.4	Effektmål	24
3.4	Sammenligning af effekt	24
3.4.1	Analysemetode	24
3.4.2	Oversigt over effektestimater	25
3.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	26
3.4.4	Samlet overlevelse (OS)	29
3.5	Sammenligning af sikkerhed	32
3.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	36
4.1	Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller	36
4.1.1	Fremskrivning af behandlingsvarighed	36
4.2	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	38
5.	Helbredsrelateret livskvalitet	39
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	39
5.1.1	EQ-5D-5L instrument og studiedesign	40
5.2	EQ-5D-5L i ATHENA-MONO	40
5.2.1.1	Dataindsamling	40
5.2.1.2	Resultater	40



5.2.2	EQ-5D-5L i PRIMA.....	41
5.2.2.1	Dataindsamling	41
5.2.2.2	Resultater	41
5.2.3	Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet	42
6.	Omkostninger	42
6.1	Lægemiddelomkostninger	42
6.2	Hospitalsomkostninger	45
6.2.1	Behandlingsmonitorering	45
6.3	Patientomkostninger	46
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse.....	46
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse.....	47
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	47
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	48
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	48
9.	Referencer	49
10.	Sammensætning af fagudvalg.....	52
11.	Versionslog	53
12.	Bilag.....	54
12.1	MAIC histogrammer og justerede PFS- og OS-kurver	54
12.2	Tid fra randomisering til anden progression eller død (PFS2)	55
12.3	EQ-5D-5L dataindsamling i ATHENA-MONO og PRIMA	57
12.4	Dosisfordeling i ATHENA-MONO og PRIMA.....	59



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 52.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BICR:	<i>blinded independent central review</i>
BRCA 1+2:	To specifikke gener involveret i homolog rekombination (<i>Breast cancer gene</i>)
CI:	Konfidensinterval
DOR:	<i>Duration of response</i>
DRG:	Diagnose-Relaterede Grupper
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life five-dimension, five-level questionnaire</i>
ESS:	Den effektive stikprøvestørrelse
FIGO:	<i>Federation of International Gynaecology and Obstetrics</i>
FOSI:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Score</i>
HGSC:	High-grade serøst karcinom (<i>High-grade serous carcinoma</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRD:	Homolog rekombinations-defekt (<i>Homologues recombination deficiency</i>)
HRD-:	Patienter med intakt homolog rekombination i tumorvævet
HRD+:	Patienter med defekt homolog rekombination i tumorvævet
HRP:	<i>Homologues recombination proficient</i> . Det samme som HRD-negativ
HRQoL:	<i>Health-related quality of life</i> (helbredsrelateret livskvalitet)
HUI:	<i>Health Utility Index</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>



MAIC:	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	<i>Overall response</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PARP:	Poly-ADP-ribose-polymerase
PARPi:	Poly-ADP-ribose-polymerase hæmmer (<i>Poly-ADP-ribose-polymerase inhibitor</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PFS2:	Progressionsfri overlevelse efter næste behandlingslinje er påbegyndt
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	<i>Standard deviation</i> (standardafvigelse)
TFST:	<i>Time to first subsequent therapy</i>
TTD:	<i>Time-to-treatment discontinuation</i>
VAS:	<i>Visual Analog Scale</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet rucaparib som vedligeholdelsesbehandling til voksne HRD+ patienter med avanceret ovarie-, æggeleder- eller primær peritonealcancer uden BRCA-mutation, som har opnået komplet eller delvist respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi (videre omtalt som kræft i æggestokkene).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostninger og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden GHN Pharma.

GHN Pharma fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 30. november 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende Gynækologisk kræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kræft i æggestokkene

Kræft i æggestokkene udgør i alt 2,8 % af alle kræfttilfælde hos kvinder, og livstidsrisikoen for at udvikle sygdommen er ca. 2 % [4,5]. Medianalder for diagnosen er 70 år [3]. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde om året, og i 2023 levede ca. 5.075 kvinder med sygdommen [2]. Omkring 90 % af tilfældene er epiteliale karcinomer, og heraf er størstedelen af typen high-grade serøst adenokarcinom (HGSC). I årene 2020 til 2022 blev der diagnosticeret mellem 308 og 333 patienter med HGSC [5].

Tidlige stadier af sygdommen er ofte asymptomatiske på grund af æggestokkenes frie beliggenhed i det lille bækken [1]. Således har ca. 70 % af patienter med kræft i æggestokkene på diagnosetidspunktet lokal spredning eller avanceret sygdom (FIGO stadium III-IV) [5]. Overlevelsen er afhængig af alder ved diagnosen samt sygdomsstadiet (FIGO-stadium, herfra blot benævnt stadium). 5-års overlevelsen i Danmark spænder fra 91 % for patienter med stadie I til 19 % i patienter med stadie IV.

Mutationer i BRCA 1- eller 2-genet er en væsentlig arvelig risikofaktor for udviklingen af kræft i æggestokkene. Patienter med BRCA1/2-mutation har generelt en bedre prognose end patienter med BRCA-vildtype (BRCAwt), fordi mutationerne er forbundet med bedre respons på både platinbaseret kemoterapi og PARP-hæmmere [6–8]. Ved kræft i æggestokkene er der tilfælde, hvor tumorcellerne ikke længere er i stand til at reparere DNA-skader, dette betegnes som HRD+ kræftsygdom. Ca. 60 % af HRD+ patienter har BRCA-mutation [8–12]. Alle BRCA-mutation patienter klassificeres som HRD+. Det anslås at 25-40 % af tilfældene af kræft i æggestokkene er genetisk betingede, men i en dansk undersøgelse er der kun påvist mutationer i BRCA 1- eller 2-genet hos 5,8 % af patienterne [1]. Foruden HRD- og BRCA-status inddeles patienter ofte efter risikostatus (lav- og højrisiko).



Lavrisikopatienter defineres som patienter i stadie III uden makroskopisk restsygdom efter radikal operation, mens højriskopatienter omfatter patienter i stadie IV samt patienter i stadie III med makroskopisk restsygdom [13,14].

1.3 Rucaparib

Rucaparib (Rubraca) er en PARP-hæmmer, som spiller en rolle i reparationen af beskadiget DNA både i normale celler og i kræftceller. Når PARP-proteiner blokeres, kan det beskadigede DNA i kræftcellerne ikke repareres, og cellerne dør som følge heraf [15].

Rucaparib gives oralt i tabletform og har indikation som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med avanceret (FIGO-stadie III og IV), *high-grade* epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne og primær kræft i bughinden, som reagerer helt eller delvist på 1. linje platinbaseret kemoterapi [15].

Den relevante indikation for denne vurdering er en delmængde af den oprindelige indikation og er begrænset til HRD+ patienter BRCAwt. For patienter med somatisk BRCA mutation blev rucaparib indplaceret i Medicinrådets lægemiddelrekommandation i august 2025 [16]. Rucaparib er ikke klassificeret som orphan drug og har ikke været igennem *accelerated assessment* hos EMA.

1.4 Nuværende behandling

Primær behandling

Nydiagnosticerede patienter med avanceret kræft i æggestokkene tilbydes kirurgi, hvis det vurderes muligt, efterfulgt af adjuverende kemoterapi. Der gives op til seks behandlingsserier kombinationskemoterapi med carboplatin og taxan (paclitaxel eller docetaxel), uanset om patienten er blevet opereret forudgående [17].

Mellem 60–80 % af patienterne opnår komplet eller partielt respons på kirurgi og kemoterapi. Uden vedligeholdelsesbehandling vil ca. 80 % få tilbagefald inden for to år efter afsluttet kemoterapi [1].

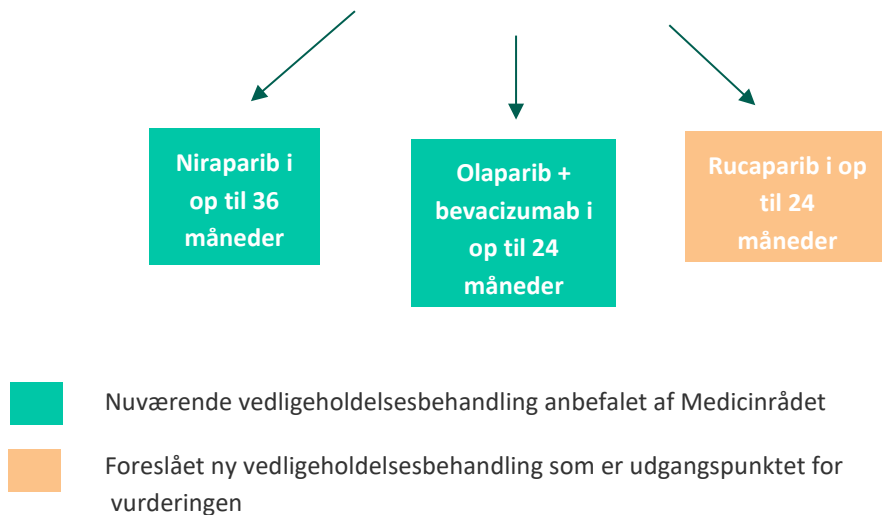
Vedligeholdelsesbehandling (1. linje)

Efter afsluttet primær behandling tilbydes patienter med komplet eller delvist respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi vedligeholdelsesbehandling med en PARP-hæmmer og/eller bevacizumab, afhængigt af BRCA- og HRD-status:

- Ved arvelig BRCA-mutation: olaparib i op til 24 måneder [16]
- Ved somatisk BRCA-mutation: rucaparib i op til 24 måneder [16]
- Uden BRCA-mutation, HRD+: niraparib i op til 36 måneder eller olaparib i kombination med bevacizumab i henholdsvis op til 24 måneder og 15 måneder [15]. (Se Figur 1)
- Uden BRCA-mutation, HRD-: kemoterapi i kombination med bevacizumab indledningsvist efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab som monoterapi i op til 15 måneder i alt [15].



Nydiagnosticerede HRD+ BRCAwt patienter med avanceret kræft i æggestokkene efter kirurgi og som responderer på platinbaseret kemoterapi



Figur 1. Nuværende behandling og mulig indplacering for rucaparib til nydiagnosticerede HRD+ BRCAwt patienter med avanceret kræft i æggestokkene efter kirurgi og som responderer på platinbaseret kemoterapi

Tidligere vurderinger og evidensgrundlag for vedligeholdelsesbehandling til patienter med HRD+ BRCAwt

Medicinrådet har tidligere vurderet niraparib og olaparib + bevacizumab som ligeværdige behandlingsalternativer til patienter med HRD+ BRCAwt kræft i æggestokkene.

Niraparib blev første gang anbefalet af Medicinrådet til denne indikation den 23. juni 2021 på baggrund af PFS-data fra PRIMA-studiet [18]. Olaparib i kombination med bevacizumab blev efterfølgende anbefalet den 24. april 2024 som et ligeværdigt behandlingsalternativ til niraparib, baseret på en indirekte sammenligning af PFS-data fra de bagvedliggende studier PAOLA-1 og PRIMA [19]. Selvom de to behandlinger vurderes at være ligeværdige, adskiller de sig i klinisk anvendelse, og både praktiske forhold og patientpræferencer har betydning for behandlingsvalget i dansk klinisk praksis.

PARP-hæmmerne olaparib og niraparib administreres begge oralt som tabletbehandling. Tillæg af bevacizumab kræver imidlertid intravenøs administration, hvilket medfører ambulante besøg hver tredje uge. Bevacizumab er desuden forbundet med en række kontraindikationer, som – sammenholdt med erfaringer fra dansk klinisk praksis – medfører en vis tilbageholdenhed i anvendelsen hos udvalgte patientgrupper. Særligt risikoen for udvikling af hypertension tillægges betydning i behandlingsvalget. Omvendt kan tillægget af bevacizumab være en fordel for patienter med symptomer på ascites eller pleuraeffusion [20,21].



Derudover adskiller behandlingerne sig i behandlingsvarighed, idet niraparib kan gives i op til 36 måneder, mens behandling med olaparib + bevacizumab er begrænset til maksimalt 24 måneder. Ca. 90 % af patienterne i nuværende dansk klinisk praksis opstartes i behandling med niraparib, mens ca. 10 % modtager olaparib i kombination med bevacizumab.

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Ansøger har på baggrund af data fra ATHENA-MONO og PRIMA indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, hvor rucaparib og niraparib betragtes som ligeværdige behandlinger til HRD+ BRCAwt patienter med avanceret kræft i æggestokkene, som har opnået komplet eller delvis respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype, da der på baggrund af det tilgængelige datagrundlag ikke er identificeret væsentlige forskelle i effekt og sikkerhed mellem rucaparib og niraparib som 1. linje vedligeholdelsesbehandling til patienter med HRD+ BRCAwt kræft i æggestokkene, se afsnit 3.4, 3.5 og 5.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den anvendte tidshorisont er fire år. Der fremskrives ikke udover fire år, da ansøger vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkelig til at opfange alle relevante forskelle i omkostninger mellem de to behandlingsarme.

Ansøger anvender en cykluslængde på én måned, og anvender halvcykluskorrektion. Ansøger har anvendt en årlig diskonteringsrate på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Det er ikke nødvendigt at justere for baggrunds dødelighed, idet OS-data viser en højere dødelighed end baggrundsbefolkningen inden for modellens tidshorisont.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser og er enige i ansøgers betragtninger om tidshorisonten, men justerer denne til tre år, jf. afsnit 2.4. Derudover fjernes halvcykluskorrektion af lægemiddelomkostninger, da omkostningerne falder i starten af hver cyklus og dermed afspejler den forventede udleveringsfrekvens i dansk klinisk praksis.



2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

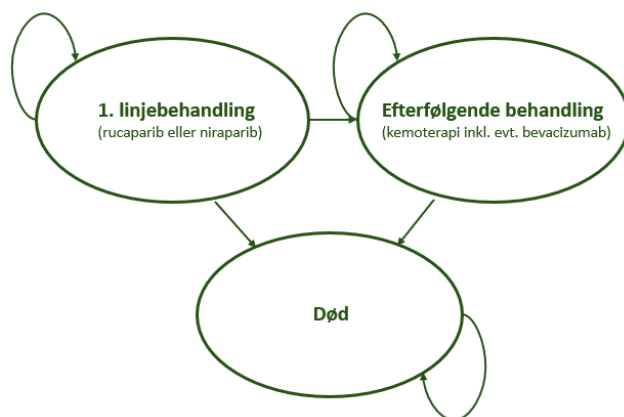
Analysen er baseret på HRD+ BRCAwt patienter i ATHENA-MONO-studiet. Fra ATHENA-MONO anvendes data på behandlingsvarighed (TTD) og OS, se afsnit 3.4.4 og 4.1.1.

Medicinerådets vurdering af datagrundlag

Medicinerådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en *partitioned survival model* med tre helbredsstadier til at afspejle sygdomsforløbet for HRD+ BRCAwt patienter. De tre helbredsstadier er 1. linje vedligeholdelsesbehandling med rucaparib (maks. to år) eller niraparib (maks. tre år), efterfølgende behandling med kemoterapi og evt. bevacizumab og død.



Figur 2. Modelstruktur.

Alle patienter starter i 1. linje vedligeholdelsesbehandling, hvor behandlingsvarigheden er estimeret ud fra fremskrevne TTD-data fra ATHENA-MONO. Overgangen til efterfølgende behandling bestemmes af andelen af patienter, der har ophørt 1. linje behandling, men fortsat er i live baseret på fremskrevne OS-data fra ATHENA-MONO. Efterfølgende behandling er modelleret som en månedlig omkostning, der tilskrives de patienter, som i modellen er i live efter ophør af 1. linjebehandling.

For en nærmere beskrivelse af ansøgers modellering af efterfølgende behandling og fremskrivning af OS-data henvises til ansøgningen. Fremskrivning af TTD-data er beskrevet i afsnit 4.1.1.

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis først vil modtage efterfølgende behandling ved progression. Da progressionsfri overlevelse vurderes ens i begge behandlingsarme (se afsnit 3.4.3), forventes der ikke forskelle i omkostninger til efterfølgende behandling mellem rucaparib og niraparib. På denne baggrund anvender Medicinerådet udelukkende TTD-data i modellen og inkluderer således ikke OS-data.



Ansøger giver mulighed for at nedjustere tidshorizonten. Da efterfølgende behandling ikke indgår i Medicinrådets model, justerer Medicinrådet tidshorizonten til tre år, svarende til den maksimale behandlingsvarighed for niraparib.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk søgning i PubMed og Cochrane Library. Der er blevet identificeret 80 relevante publikationer baseret på 10 studier, der alle inkluderer patienter med lokal avanceret eller metastatisk kræft i æggestokkene, æggelederne eller i bughinden og som har været platinfølsomme og responderet på 1. linje platinbaseret kemoterapi. Af de identificerede publikationer er der yderligere selekteret på relevans af studiepopulation og intervention. Vurderingen af effekt og sikkerhed tager udgangspunkt i ansøgers analyse baseret på de to studier ATHENA-MONO og PRIMA (se Tabel 1), idet de (sammen med PAOLA-1) bedst repræsenterer henholdsvis intervention og nuværende standardbehandling for patienter med HRD+ BRCAwt-status i dansk klinisk praksis.

Da der ikke foreligger direkte sammenligninger mellem rucaparib, niraparib og olaparib + bevacizumab, baseres den samlede vurdering på indirekte analyser (MAIC) på tværs af studierne. Disse analyser er behæftet med metodiske begrænsninger som følge af forskelle i studiedesign, men konklusionerne for analyserne rucaparib versus niraparib og rucaparib versus olaparib + bevacizumab er overordnet konsistente.

Medicinrådet har valgt at fokusere på sammenligningen mellem rucaparib og niraparib baseret på ATHENA-MONO- og PRIMA-studierne, idet niraparib udgør det primære behandlingsvalg i dansk klinisk praksis. Denne tilgang muliggør derudover en forankret MAIC-analyse baseret på HRD+-populationerne i PRIMA- og ATHENA-MONO-studierne, da begge studier anvender placebo som komparator. For en detaljeret analyse af rucaparib sammenlignet med olaparib + bevacizumab henvises der til ansøgningsmaterialet.



3.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier. I vurderingen her er der alene taget udgangspunkt i ATHENA-MONO og PRIMA. Se ansøgningsmaterialet for detaljer vedrørende PAOLA-1.

Tabel 1. Oversigt over studier inkluderet i sammenligningen af BRCA-vildtype, HRD+

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ATHENA-MONO, NCT03522246 [21, 22]	Voksne patienter med kræft i æggestokkene, som har opnået investigator-assessed respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi.	Oral rucaparib 600 mg to gange per dag plus intravenøs placebo 1 gang hver 4. uge i op til 24 måneder, progression af sygdom, død eller uacceptabel toksicitet.	Matchet placebo administreret oralt to gange per dag plus intravenøs placebo 1 gang hver 4. uge i op til 24 måneder.	Det primære effektmål er PFS vurderet af investigator. Sekundære effektmål er BICR-vurderet: PFS, OS, ORR og DOR. Eksplorative effektmål var PFS2, FACTO, EQ-5D-5L, CFI, TFST og TTD. Det præspecificerede DCO for ATHENA-MONO var 23. march 2022. Et års yderligere follow-up præsenteret for EMA for OS, TFST og TTD med et DCO 9. march 2023. De nyeste ad-hoc analyser for PFS (vurderet af investigator) og PFS2 er dateret til 17. maj 2024.	TTD-data.
PRIMA, NCT02655016 [24–26]	Voksne patienter med kræft i æggestokkene, som har opnået investigator-assessed respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi.	Oral niraparib 300 mg (or 200 mg hvis vægt <77 kg og/eller antallet af trombocytter <150,000 cm ³) én gang per dag i op til 36 måneder eller indtil progression af sygdom.	Matchet placebo administreret oralt én gang per dag i op til 36 måneder.	Det primære effektmål er BICR-vurderet PFS. Sekundære effektmål var OS, TFST, PFS2, pharmacokinetic analyses, FACT-O, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30/OV28. Det præspecificerede DCO for PRIMA var 17. maj 2019. Den endelige OS analyse havde DCO 8. april 2024 (median follow-up 73,9 måneder).	Ikke relevant, da TTD-data fra ATHENA-MONO anvendes i begge arme.



3.2.1 ATHENA-MONO

ATHENA [22] er et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, dobbelt placebokontrolleret, fire-armet fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af rucaparib og nivolumab som monoterapi og i kombination som vedligeholdelsesbehandling efter respons på 1. linjebehandling (kirurgi og platinbaseret kemoterapi) hos nydiagnosticerede patienter med kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær peritoneal cancer.

I denne vurdering indgår alene de to behandlingsarme med rucaparib monoterapi og placebo (ATHENA-MONO). En subpopulation af patienter var HRD+, hvoraf ca. halvdelen havde BRCAwt [22].

Inklusionskriterierne omfatter:

- Kvinder \geq 18 år
- FIGO stadie III eller IV
- Cytoreduktiv kirurgi (R0/komplet respons tilladt) før kemoterapi eller som neoadjuverende kemoterapi
- Gennemført 4–8 serier af 1. linje platin-dublet behandling, inkl. minimum fire serier med platin/taxan kombination
- Bevacizumab tilladt under kemoterapi, men ikke under vedligeholdelsesbehandling
- ECOG-performance status 0–1
- Normal organfunktion

Eksklusions-kriterierne omfatter:

- Tumorer, der ikke stammer fra epitelet
- Tidligere behandling udover 1. linje platinbaseret kemoterapi
- Anden aktiv malign sygdom (fatal)
- Metastaser til CNS eller tegn på anden aktiv sygdom

I alt er 538 patienter randomiseret i perioden fra oktober 2018 til september 2020 fordelt på 200 klinikker i 24 lande, inklusiv Danmark.

Patienterne er randomiserede i forholdet 4:1 til enten oral rucaparib kombineret med intravenøs placebo (n = 427; HRD-subpopulation: n = 185) eller oral placebo kombineret med intravenøs placebo (n = 111; HRD-subpopulation: n = 49). Tre patienter udgik inden første dosering: to fra interventionsarmen og én fra kontrolarmen.

Patienterne er behandlet med enten 600 mg rucaparib eller placebo oralt to gange dagligt fra dag 1 i den første behandlingsserie samt intravenøs placebo hver fjerde uge startende fra dag 1 i den anden serie. Hver serie er med en varighed på 28 dage. Behandlingen forløber i op til 24 måneder efter start af intravenøs placebo eller indtil sygdomsprogression, død eller uacceptabel toksicitet. Overkrydsning mellem behandlingsarmene er ikke muligt.



Randomiseringen er stratificeret efter HRD-status (BRCAm, BRCAwt med høj eller lav LOH (*loss of heterozygosity*) samt ukendt LOH-status), sygdomsstatus efter kemoterapi (ingen residual sygdom versus residual sygdom) og tidspunkt for kirurgi (primær debulking versus interval debulking). Tumor HRD-status (inklusive BRCA mutationer og LOH) bestemmes ved FoundationOne CDx next-generation sequencing assay (Foundation Medicine Inc, Cambridge, MA).

Studiets primære endepunkt er PFS, defineret som tiden fra randomisering til objektiv sygdomsprogression vurderet ved billeddiagnostik i henhold til RECIST version 1.1. Sekundære endepunkter omfatter OS, objektiv responsrate, varighed af respons, sikkerhed og livskvalitet.

Studiet rapporterer resultater for PFS og OS i *intention-to-treat-populationen* (ITT) og HRD+. Til vurdering af sikkerhed indgår studiets sikkerhedspopulation dvs. alle patienter der har modtaget mindst én dosis af enten rucaparib eller placebo. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) er evalueret for ITT-populationen og for HRD-populationen. Seneste publicerede data-cut er fra 5. maj 2025 med en median opfølgningstid på 59 måneder. Dog er seneste data-cut for OS fra 9. marts 2023. Ansøger inddrager derudover data fra 23. marts 2022 til bl.a. evaluering af sikkerhed og HRQoL.

3.2.2 PRIMA

PRIMA er et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af PARP-hæmmeren niraparib sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling hos patienter med stadie III-IV kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær peritoneal cancer, som har responderet på 1. linje platinbaseret kemoterapi. Studiet inkluderer en subpopulation af patienter med HRD+, hvoraf cirka 40 % har BRCAwt.

Inklusionskriterierne omfatter:

- Kvinder over 18 år
- FIGO stadie III eller IV (med krav om tilbageværende sygdom efter operation for stadie III)
- Platin-sensitiv sygdom (mindst partielt respons)
- Normal organ- og knoglemarvsfunktion baseret på blodprøveværdier

Eksklusionskriterierne omfatter:

- Tidligere behandling med PARP-hæmmere
- Patienter uden tumorrestvæv efter operation (lav risiko)
- Tumorer, der ikke stammer fra epitelet (fx germinalcelletumorer)
- Tegn på anden aktiv sygdom



Der stilles ikke krav til HRD- eller BRCA-status ved inklusion. I alt er 733 patienter randomiseret i perioden juli 2016 til juni 2018 rekrutteret fra 181 klinikker i 20 lande, herunder Danmark. Patienterne er randomiseret i forholdet 2:1 til enten niraparib (n = 487; HRD-subpopulation: n = 247) eller placebo (n = 246; HRD+: n = 126). Tre patienter i interventionsarmen og to i kontrolarmen er udgået inden første dosering. Behandlingen gives dagligt i serier af 28 dage og fortsætter indtil progression i maksimalt 36 måneder. Ifølge den oprindelige protokol vil alle patienter få en fast dosis på 300 mg én gang dagligt. Undervejs er der lavet en protokolændring, så patienter med kropsvægt under 77 kg, trombocytaltal under 150.000 pr. mm³ eller begge dele kan starte med 200 mg dagligt. Behandlingen påbegyndes inden for 12 uger efter sidste dosis kemoterapi. Efter ophør kan patienterne modtage anden behandling efter investigators valg. Overkrydsning fra placebo til niraparib var ikke tilladt.

Randomiseringen stratificeres efter klinisk respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi (komplet eller delvist), anvendelse af neoadjuverende kemoterapi (ja eller nej) og HRD-status (positiv, negativ eller ikke bestemt). Uønskede hændelser opgøres efter CTCAE version 4.03. Patienterne CT- eller MR-scannes ved baseline og derefter hver 12. uge. Tumor HRD-status bestemmes ved myChoice HRD Plus assay (Myriad Genetic Laboratories), hvor en HRD-score på ≥ 42 betragtes som positiv og en score under 42 som negativ. Patienter uden HRD-test kan også indgå i studiet.

Det primære endepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet efter RECIST 1.1 ved blinded independent central review (BICR). Sekundære endepunkter omfatter samlet overlevelse (OS), PFS2, tid til efterfølgende behandling eller død. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) evalueres ved EORTC-QLQ-C30, *Functional Assessment of Cancer Therapy Score* (FOSI) og EQ-5D-5L ved baseline, under behandling og 4, 8, 12 og 24 uger efter sidste dosis.

Vurderingens estimater for helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed er primært baseret på data cut fra 17. maj 2019 med en median opfølgningstid på 13,8 måneder [25]. Dertil er der for PFS og OS suppleret med de endelige data-cut fra 8. april 2024 (median opfølgningstid på 73,9 måneder for niraparib-armen og 73,8 måneder for placebo-armen) [24].

Resultaterne for effektmålene PFS og OS er baseret på data fra patienter uden BRCA-mutation. Til vurdering af sikkerhed indgår studiets sikkerhedspopulationen dvs. alle patienter der har modtaget mindst én dosis af enten niraparib eller placebo. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) er evalueret for ITT-populationen og for HRD-populationen.



3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Nydiagnosticerede HRD+ patienter, uafhængigt af BRCA-status, med kræft i æggestokkene, som har responderet på platinholdig kemoterapi.	Subpopulationen med BRCAwt forventes at svare til de patienter, som kandiderer til behandlingen i dansk klinisk praksis.	Samme population som i sammenligning af klinisk effekt og sikkerhed.
Intervention	Rucaparib Se dosering i afsnit 3.2.2.	Ved anbefaling vil dosering i dansk klinisk praksis være i overensstemmelse med dosering i ATHENA-MONO.	Samme dosis som i ATHENA-MONO.
Komparator	Niraparib Se dosering i afsnit 3.2.3.	Dosis svarer til dansk klinisk praksis, og er i overensstemmelse med dosering i PRIMA.	Samme dosis som i dansk klinisk praksis.
Effektmål	OS, PFS, PFS2 livskvalitet og sikkerhed.	De nævnte effekt- og sikkerhedsdata, udover PFS2, er inddraget i vurderingen.	Behandlingsvarighed (TTD) fra ATHENA-MONO.

3.3.1 Population

ATHENA-MONO og PRIMA inkluderer begge patienter uafhængigt af HRD- og BRCA-status. Vurderingen fokuserer på subpopulationer med HRD+ status for at evaluere effekt og sikkerhed af rucaparib sammenlignet med niraparib. Ansøger anfører, at det ikke er muligt at frasortere patienter med BRCA-mutation, da baselinekarakteristika for denne population ikke er tilgængelige i PRIMA, og fordi stikprøvestørrelsen i ATHENA-MONO – særligt i placeboarmen – ville blive for lille, hvis patienter med BRCA-mutation ekskluderes. Baseline karakteristika for HRD+ populationerne fra ATHENA-MONO og PRIMA fremgår af Tabel 3 både ujusteret samt justeret efter ansøgers MAIC som er nærmere beskrevet i afsnit 3.3.1.



Tabel 3. Baseline karakteristika for HRD+ populationerne fra ATHENA-MONO og PRIMA inkluderet i den sammenlignende analyse for effekt og sikkerhed

Variable (%)	Rucaparib arm, ATHENA-MONO (n=185)	Vægtet rucaparib arm, ATHENA-MONO (ESS= [redacted])	Niraparib arm, PRIMA (n=247)	Placebo arm, ATHENA-MONO (n=49)	Vægtet placebo arm, ATHENA-MONO (ESS= [redacted])	Placebo arm, PRIMA (n=126)
Risiko status: høj	71,9 %	[redacted]	100,0 %	73,5 %	[redacted]	100,0 %
Alder: ≤58 år (medianen i PRIMA)	51,9 %	[redacted]	50,0 %	46,9 %	[redacted]	50,0 %
ECOG PS: 0	71,4 %	[redacted]	73,7 %	79,6 %	[redacted]	77,0 %
ECOG PS: 1	28,6 %	[redacted]	26,3 %	20,4 %	[redacted]	23,0 %
FIGO stadie: III	73,5 %	[redacted]	65,2 %	63,3 %	[redacted]	61,9 %
FIGO stadie: IV	26,5 %	[redacted]	34,8 %	36,7 %	[redacted]	38,1 %
Neoadjuverende kemoterapi: ja	43,8 %	[redacted]	63,2 %	44,9 %	[redacted]	63,5 %
Neoadjuverende kemoterapi: nej	56,2 %	[redacted]	36,8 %	55,1 %	[redacted]	36,5 %
Respons efter kemoterapi: NED eller CR	68,1 %	[redacted]	74,9 %	69,4 %	[redacted]	73,8 %
Respons efter kemoterapi: PR	17,8 %	[redacted]	25,1 %	18,4 %	[redacted]	26,2 %
Respons efter kemoterapi: ikke evalueret	14,1 %	[redacted]	0,0 %	12,2 %	[redacted]	0,0 %
6 serier af platin-baseret kemoterapi:	63,8 %	[redacted]	76,0 %	63,3 %	[redacted]	75,0 %
≥7 serier af platin-baseret kemoterapi:	36,2 %	[redacted]	24,0 %	36,7 %	[redacted]	25,0 %
CA-125: ≤ ULN	87,0 %	[redacted]	96,3 %	93,9 %	[redacted]	96,0 %
CA-125: ≥ ULN	13,0 %	[redacted]	3,7 %	6,1 %	[redacted]	4,0 %
BRCA-mutation status: Ja	49,2 %	[redacted]	61,5 %	49,0 %	[redacted]	56,3 %
BRCA-mutation status: Nej	50,8 %	[redacted]	38,5 %	51,0 %	[redacted]	43,7 %



Medicinrådets vurdering af population

Sammenligningsgrundlaget for vurderingen udgøres af subpopulationer fra de to studier ATHENA-MONO og PRIMA. Patienter med HRD+ status udgør ca. 50 % af de samlede patientpopulationer i begge studier og ca. 40-50 % af disse er BRCAwt. Andelen af studiepopulationerne, der reelt kandiderer til den søgte indikation, udgør således ca. 20-30 % af ITT-populationerne i både ATHENA-MONO og PRIMA, hvilket vurderes at være svarende til dansk klinisk praksis.

Den mest markante forskel i baselinekarakteristika mellem ATHENA-MONO og PRIMA før matching er andelen af højrisikopatienter, som udgør 71,9 % i ATHENA-MONO mod 100 % i PRIMA. Derudover er andelen af patienter, der har modtaget neoadjuverende kemoterapi, lavere i ATHENA-MONO (43,8 %) sammenlignet med PRIMA (63,2 %). FIGO-stadiefordelingen adskiller sig også, idet ATHENA-MONO har flere patienter i stadie III (73,5 % versus 65,2 %), hvilket også er forventet, idet PRIMA alene inkluderer højrisiko patienter. Andelen af patienter med BRCA-mutation er lavere i ATHENA-MONO (49,2 %) end i PRIMA (61,5 %). Det vurderes dog, at en patientandel med BRCAm på 50-60 %, også er realistisk i dansk klinisk praksis.

3.3.2 Intervention

Den anbefalede dosis for rucaparib er 600 mg to gange dagligt i op til 24 måneder eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosis svarende til dosis i ATHENA-MONO [22].

Ansøger angiver, at der ved uønskede hændelser kan foretages dosisreduktion til 500 mg, 400 mg eller 300 mg to gange dagligt. Den sundhedsøkonomiske analyse tager derfor udgangspunkt i en gennemsnitlig relativ dosisintensitet (RDI) på 82 %.

For en nærmere beskrivelse af ansøgers opgørelse af lægemiddelomkostninger henvises til afsnit 6.1.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelser er i overensstemmelse med de forventede forhold ved implementering af interventionen i dansk klinisk praksis, men baserer opgørelsen af lægemiddelomkostninger på dosisfordelingerne fra ATHENA-MONO, og justerer ansøgers antagelser vedrørende lægemiddelpild. En detaljeret beskrivelse af disse ændringer fremgår af afsnit 6.1.

3.3.3 Komparator

Ansøger tager for niraparib udgangspunkt i en median dosis på 181 mg/dag for at afspejle dansk klinisk praksis (som det fremgik af tidligere vurdering [19]). I PRIMA lød startdoseringen i interventionsarmen på:

- For patienter < 77 kg eller blodpladeniveau < 150.000 pr. mL: 200 mg/dag.
- For patienter ≥ 77 kg og blodpladeniveau ≥ 150.000 pr. mL: 300 mg/dag.

Behandlingen med niraparib fortsætter i op til 36 måneder eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.



Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at ansøgers anførte niraparib-dosis på 181 mg/dag er i overensstemmelse med erfaringerne fra dansk klinisk praksis. I praksis startes de fleste patienter på 200 mg/dag – ofte også patienter over 77 kg – af hensyn til bivirkningsprofilen. Hos nogle patienter er det nødvendigt at reducere dosis til 100 mg/dag. På nogle afdelinger opstartes enkelte patienter undtagelsesvist på 100 mg/dag, fx patienter med lav kropsvægt (< 58 kg) eller patienter, der har haft betydelige bivirkninger under tidligere kemoterapi.

Der er, som beskrevet i EPAR, en vis usikkerhed om, hvorvidt reduceret dosis kan påvirke behandlingseffekten [27]. I dansk klinisk praksis ses derfor en tilgang, hvor enkelte patienter, der får nedjusteret dosis pga. bivirkninger, kan få øget dosis igen, hvis behandlingen tolereres uden væsentlige bivirkninger.

Medicinrådet tager i opgørelsen af lægemiddelomkostninger udgangspunkt i dosisfordelingerne fra PRIMA. En detaljeret beskrivelse fremgår af afsnit 6.1.

3.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for PFS, PFS2, OS, HRQoL og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet anser OS, PFS, HRQoL og sikkerhedsdata som dækkende for evalueringen af rucaparib. PFS2 indgår ikke som standard i Medicinrådets vurderinger, men fremgår af bilag 13.2.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Da effekten af rucaparib ikke er blevet sammenlignet direkte med niraparib har ansøger udført en indirekte sammenligning.

For både ATHENA-MONO og PRIMA udgør HRD+ patienter ca. 50 % af de respektive studiepopulationer. Ansøger har i de sammenlignende analyser for OS og PFS taget udgangspunkt i hele HRD+ populationerne, både for at undgå at patientgrupperne ikke bliver for små (gælder særligt for placeboarmen i ATHENA-MONO), og fordi patientkarakteristika ikke var tilgængelige for HRD+ BRCAwt populationen for PRIMA. Det er derfor ikke muligt at frasortere de ca. 50-60 % af HRD+ populationerne med BRCAm i sammenligningerne.

Ansøger har anvendt en forankret MAIC som gør det muligt at sammenligne data fra to studiearme i forskellige studier, forbundet af en fælles komparator, som er tilfældet her.



Formålet med en forankret MAIC er at justere for alle forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne påvirke den relative effekt af interventionen (*effect modifiers*). Analysen forudsætter, at der er data på individniveau tilgængeligt fra mindst det ene studie – i dette tilfælde ATHENA-MONO. Patienterne matches i analysen på følgende potentielle *effect modifiers* der vurderes relevante på patientgruppen: Risikostatus, ECOG-performance status, FIGO stadie, tidligere behandling med neoadjuvant kemoterapi (NACT), respons efter kemoterapi, CA-125 niveau og mutation status (HRD og BRCA). Baselinekarakteristika for HRD+ populationer fremgår af Tabel 3 i afsnit 3.3.1, både før og efter justering baseret på relevante *effect modifiers*. Justeringen medfører en reduktion i den effektive stikprøvestørrelse (ESS) fra 185 til [REDACTED] i rucaparib-armen og fra 49 til [REDACTED] i placeboarmen.

For sikkerhed og HRQoL er sammenligningen begrænset til en naiv narrativ sammenligning.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Det er en svaghed ved ansøgers analyse, at alle sammenligninger er indirekte, og at der kun findes et enkelt studie for hver af de undersøgte behandlinger. I PRIMA er der desuden kun inkluderet patienter med højrisikostatus, og det har derfor ikke været muligt at sammenligne resultater for patienter med lavrisikostatus, selvom de også indgår i indikationen. Det udgør endvidere en usikkerhed, at det ikke har været muligt at udelukke patienter med BRCA-mutation fra sammenligningen. Det bemærkes også, at den korrekte tilgang til justering for risikostatus er først at ekskludere lavrisikopatienterne fra ATHENA-MONO, før øvrige justeringer foretages, i modsætning til ansøgers metode, hvor dette gøres samtidig.

Medicinrådet vurderer, at de medtagne parametre i MAIC-analysen, der er anvendt til sammenligningen mellem PFS og OS, både er relevante og klinisk meningsfulde. MAIC-vægtningen (se Tabel 3) vurderes at have udlignet betydende forskelle mellem ATHENA-MONO og PRIMA, men der er fortsat en mindre forskel i antallet af platin-serier, og der er en mindre restforskul i alder (se Tabel 3). Det bemærkes, at vægtningen medfører, at ESS i rucaparib-armen udgør [REDACTED] % af stikprøvestørrelsen før vægtningen (fra n=185 til ESS=[REDACTED]), hvilket påvirker præcisionen af den indirekte sammenligning. Den betydelige reduktion i ESS efter justeringen indikerer at der i udgangspunkt er forskel på studiepopulationerne. Den indirekte analyse udgør en strukturel usikkerhed som der ikke kan justeres for i den sundhedsøkonomiske analyse.

3.4.2 Oversigt over effektestimater

Af Tabel 4 fremgår den mediane PFS og OS for HRD+ populationen i hver behandlingsarm i ATHENA-MONO og PRIMA. Derudover fremgår resultatet fra MAIC-analysen. MAIC-analysen blev udført med data fra ATHENA-MONO baseret på data-cut d. 17. maj 2024 for PFS og 9. marts 2023 for OS. Fra PRIMA er alle data i MAIC-analysen baseret på data-cut d. 8. april 2024. Histogrammer for matching samt PFS- og OS-kurver før og efter matching fremgår af bilag 13.1.



Tabel 4. Opsummering af OS og PFS for HRD+ populationen i hver behandlingsarm fra ATHENA-MONO og PRIMA, samt resultatet af MAIC-analysen for rucaparib versus niraparib

Effektmål	ATHENA-MONO			PRIMA		MAIC-analyse	
	Data-cut	Rucaparib	Placebo	Data-cut	Niraparib		Placebo
PFS (investigator), median måneder (95 % CI)	17. maj 2024, mediant ~47 måneder	31,4 (23-44,2)	12,0 (9,1-22,1)	8. April 2024, mediant ~74 måneder	24,5	11,2	■
OS, median måneder (95 % CI)	9. marts 2023, mediant ~33 måneder	NR (NR-NR)	NR (41,0-NR)	8. April 2024, mediant ~74 måneder	71,9	69,8	■

3.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

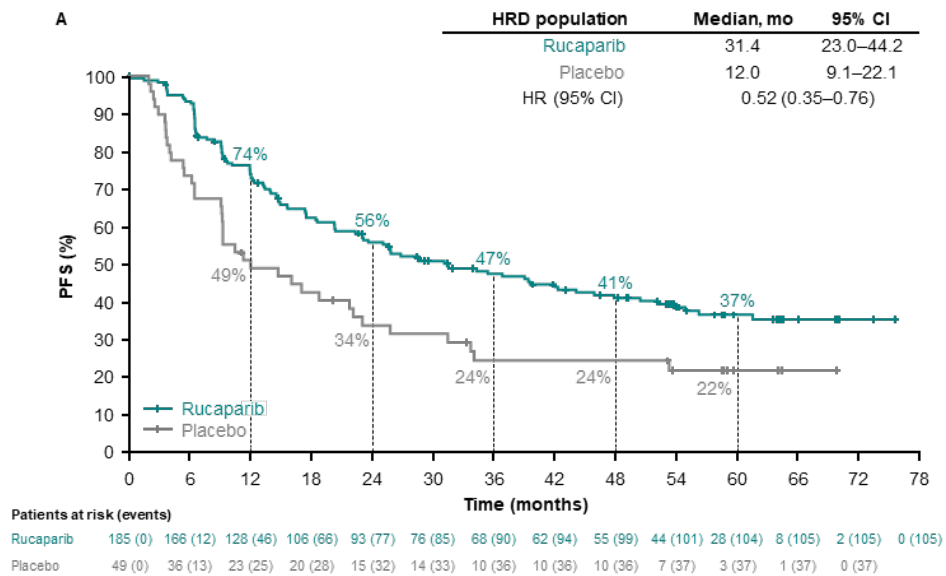
Tabel 5 opsummerer PFS resultaterne (ujusteret) fra hvert af studierne ATHENA-MONO og PRIMA for den samlede HRD+ population samt subgruppen med HRD+ BRCAwt. Kaplan-Meier data for HRD+ populationerne fra ATHENA-MONO og PRIMA fremgår af henholdsvis Figur 3 og Figur 4.

Tabel 5. PFS-estimer (vurderet af investigator) for intervention og komparator ved seneste data-cut

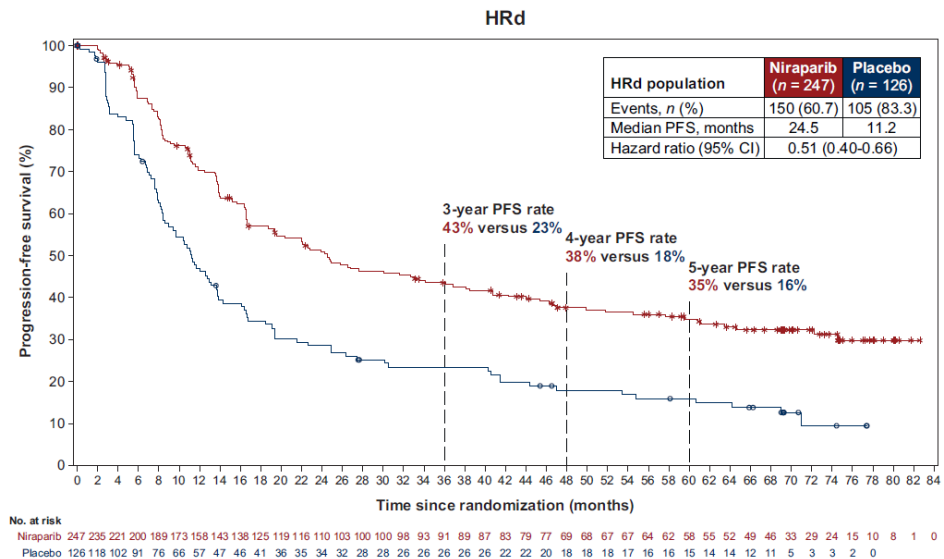
	ATHENA-MONO, data-cut 5. maj 2025		PRIMA, data-cut 8. april 2024	
	Rucaparib	Placebo	Niraparib	Placebo
HRD+				
Population (n)	185	49	247	126
PFS events	-	-	150 (60,7)	105 (83,3)
Median PFS, måneder (95 % CI)	31,4 (23-44,2)	12,0 (9,1-22,1)	24,5	11,2
5-års PFS-rate, %	37	22	35	16
HR (95 % CI)	0,52 (0,35-0,76)		0,51 (0,40-0,66)	
HRD+, BRCAwt				
Population (n)	94	25	94	55
PFS-events	-	-	59 (62,8%)	45 (81,8%)
Median PFS, måneder	22,3 (■)	9,2 (■)	19,4	10,4



	ATHENA-MONO, data-cut 5. maj 2025		PRIMA, data-cut 8. april 2024	
5-års PFS-rate	-	-	30 %	18 %
HR (95 % CI)	0,58 (0,35 – 0,96)		0,67 (0,45-1,00)	



Figur 3. Progressionsfri overlevelse (PFS) Kaplan-Meier data for HRD+ populationen fra ATHENA-MONO. Data-cut d. 5. maj 2025 [23]

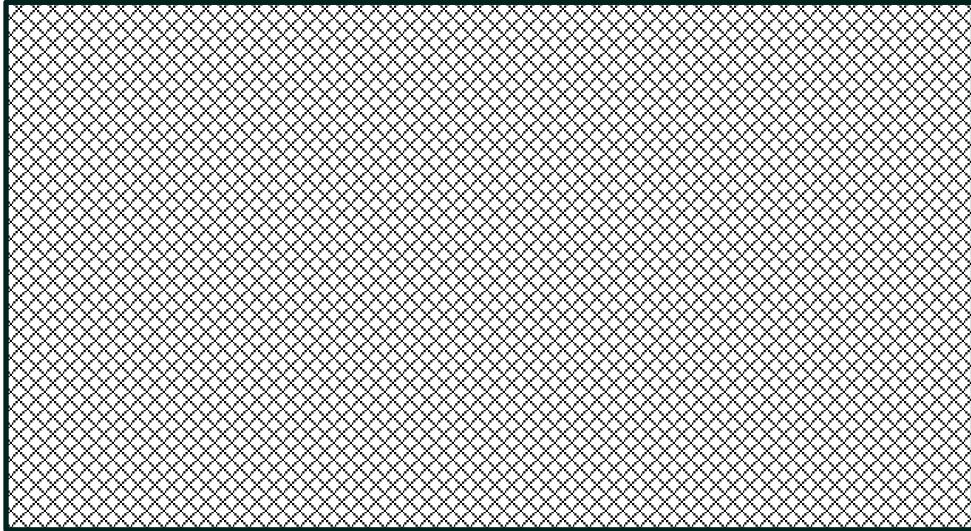


Figur 4. Progressionsfri overlevelse (PFS) Kaplan-Meier data for HRD+ populationen fra PRIMA. Data-cut d. 8. april 2024 [24]

Til vurdering af PFS for rucaparib versus niraparib har ansøger taget udgangspunkt i en forankret MAIC-analyse for HRD+ populationerne og med PFS vurderet af investigator for



henholdsvis ATHENA-MONO og PRIMA (uanset BRCA-status) og justeret som beskrevet i afsnit 3.3.1. Resultatet fra MAIC-analysen giver en HR: [REDACTED] som det fremgår af Tabel 4. De observerede og justerede PFS Kaplan-Meier data fremgår af Figur 5.



Figur 5. De observerede og justerede PFS Kaplan-Meier data fra ansøgers MAIC-analyse mellem rucaparib og placebo fra ATHENA-MONO versus niraparib og placebo fra PRIMA. A) viser PFS-data for interventionsarmene (her benævnt "Active arm") mens B) viser studierne placebo-arm (her benævnt "Anchor arm") fra henholdsvis ATHENA-MONO og PRIMA. De observerede ujusterede PFS-data fra ATHENA-MONO er navngivet *Index observed* (blå kurve). De MAIC justerede data fra ATHENA-MONO er navngivet *Index adjusted* (lilla kurve). Data fra PRIMA er navngivet *Comparator* (grøn kurve).

Medicinerådets vurdering af PFS

Data fra seneste data-cut fra både ATHENA-MONO og PRIMA viser, at vedligeholdelsesbehandling med henholdsvis rucaparib og niraparib medfører en statistisk signifikant forlængelse af PFS sammenlignet med placebo. Dette gælder både for den samlede HRD+-population og for HRD+ BRCAwt-subgruppen, om end datamængden for sidstnævnte er mere begrænset og derfor behæftet med øget usikkerhed.

Den indirekte sammenligning mellem rucaparib og niraparib via MAIC-analysen viser, at der ikke kan påvises en statistisk signifikant forskel i PFS mellem de to behandlinger (HR: [REDACTED]). Punktestimatet ligger under 1, hvilket numerisk favoriserer rucaparib, men konfidensintervallet er bredt og inkluderer 1, hvorfor effekten er forbundet med betydelig usikkerhed. Det skal understreges, at MAIC-metoden alene kan justerer for kovariater rapporteret i begge studier. Det har ikke været muligt at ekskludere BRCAm-patienter fra MAIC-analysen, hvilket indebærer en afvigelse fra den population, som indgår i Medicinerådets vurderingsgrundlag.

Der ses desuden forskelle i de observerede PFS-estimer mellem BRCAm og BRCAwt. I ATHENA-MONO er den mediane PFS for rucaparib 31,4 måneder i den samlede HRD+-



population og 22,3 måneder blandt HRD+ BRCAwt. I PRIMA-studiet er de tilsvarende estimater for niraparib 24,5 og 19,4 måneder. Da det ikke er muligt at sammenligne den relevante subpopulation med BRCAwt alene bidrager dette forhold yderligere til usikkerheden ved sammenligningen.

Dertil kommer en forskel i median opfølgningstid mellem studierne (47-59 måneder i ATHENA-MONO versus 74 måneder i PRIMA), hvilket begrænser direkte sammenlignelighed og kan påvirke estimaternes modenhed.

Ansøger har lavet en indirekte sammenligning mellem rucaparib og komparatoren olaparib + bevacizumab som fremgår af ansøgers materiale. Her når ansøger i MAIC-analysen frem til en HR: [REDACTED] for rucaparib versus olaparib + bevacizumab. Her ligger punkttestimatet over et, hvilket indikerer en numerisk fordel for olaparib + bevacizumab. Konfidensintervallet inkluderer et, så heller ikke her er der vist en statistisk signifikant forskel. Det vurderes, at der ikke er forskel mellem rucaparib og olaparib + bevacizumab i forhold til PFS, da ingen af analyserne påviser klinisk relevante forskelle mellem behandlingerne.

Ansøger har ligeledes indsendt data for PFS2 (investigator evalueret), der defineres som tiden fra randomisering til den næste objektive dokumenterede progression efter 1. linjebehandling eller død, afhængigt af hvad der indtræder først. Endepunktet omfatter således både progression på initial behandling (PFS) samt progression på efterfølgende behandling, og giver dermed et mål for, om en initial behandling påvirker det efterfølgende sygdomsforløb negativt eller positivt. Se bilag 13.2 for en beskrivelse af PFS2 data fra ATHENA-MONO og PRIMA.

3.4.4 Samlet overlevelse (OS)

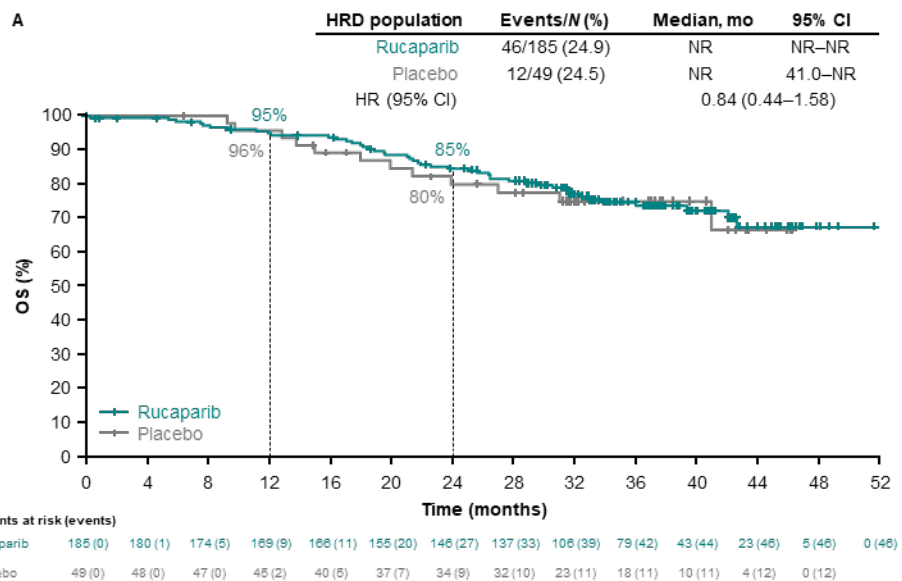
OS resultaterne (ujusteret) fra hvert af studierne ATHENA-MONO og PRIMA er opsummeret for den samlede HRD+ population samt subgruppen HRD+ BRCAwt i Tabel 6. Kaplan-Meier data for HRD+ populationerne fra ATHENA-MONO og PRIMA fremgår af henholdsvis Figur 6 og Figur 7.

Tabel 6. OS-estimater for intervention og komparator ved seneste data-cut.

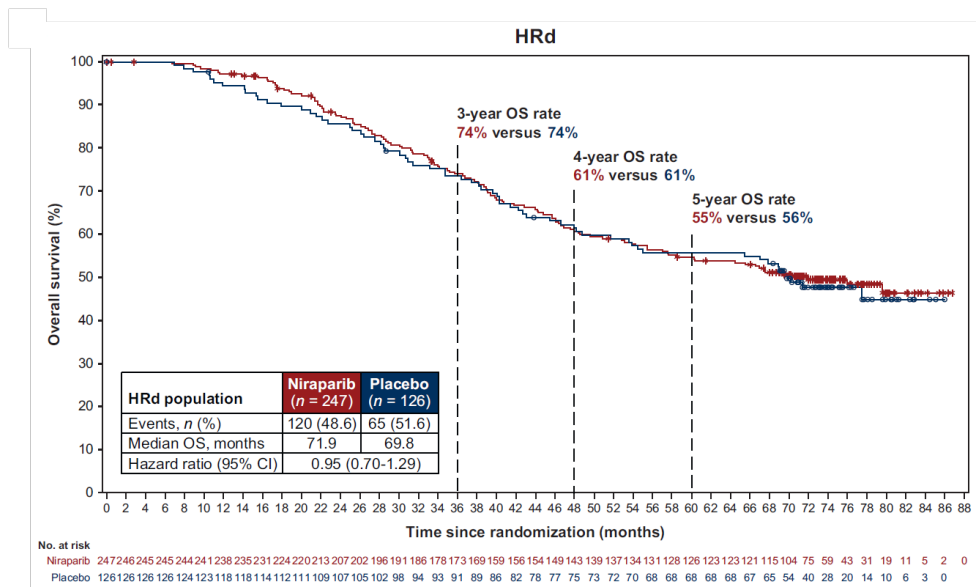
	ATHENA-MONO, data-cut d. 9. marts 2023		PRIMA, data-cut d. 8. april 2024	
HRD+	Rucaparib	Placebo	Niraparib	Placebo
Population (n)	185	49	247	126
OS hændelser	46 (24,9 %)	12 (24,5 %)	120 (48,6 %)	65 (51,6 %)
Median OS, måneder (95 % CI)	NR	41,0	71,9	69,8



		ATHENA-MONO, data-cut d. 9. marts 2023		PRIMA, data-cut d. 8. april 2024	
HR (95 % CI)		0,84 (0,44-1,58)		0,95 (0,70-1,29)	
HRD+, BRCAwt		Rucaparib	Placebo	Niraparib	Placebo
Population (n)		94	25	94	55
OS-events		-	-	49(52,1 %)	30 (54,5 %)
Median OS, måneder		NR	NR	-	-
HR (95 % CI)		0,61 (0,29-1,30)		0,97 (0,69-1,26)	

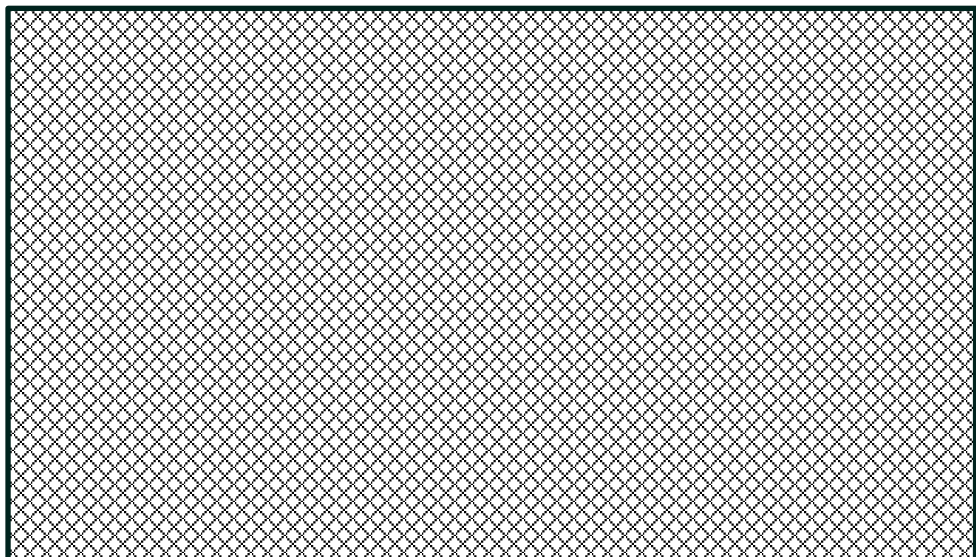


Figur 6. Samlet Overlevelse (OS) Kaplan-Meier data for HRD+ populationen fra ATHENA-MONO baseret på seneste data-cut d. 9. marts 2023 [23]



Figur 7. Samlet Overlevelse (OS) Kaplan-Meier data for HRD+ populationen fra PRIMA baseret på seneste data-cut d. 8. april 2024 [24]

Til vurdering af OS for rucaparib versus niraparib har ansøger taget udgangspunkt i en forankret MAIC-analyse for HRD+ populationerne fra henholdsvis ATHENA-MONO og PRIMA (uanset BRCA-status) som beskrevet i afsnit 3.2.1. Resultatet fra MAIC-analysen giver en HR: [redacted] som det fremgår af Tabel 4. De observerede og justerede PFS Kaplan-Meier data fremgår af Figur 8.



Figur 8. De observerede og justerede OS Kaplan-Meier data fra ansøgers MAIC-analyse. A) viser OS-data for interventionsarmene (her benævnt "Active arm") mens B) viser studierens placebo-arm (her benævnt "Anchor arm") fra henholdsvis ATHENA-MONO og PRIMA. De observerede ujusterede OS-data fra ATHENA-MONO er navngivet *index observed* (blå kurve). De MAIC justerede data fra ATHENA-MONO er navngivet *index adjusted* (lilla kurve). Data fra PRIMA er navngivet *Comparator* (grøn kurve).



Medicinerådets vurdering af OS

Data fra både ATHENA-MONO og PRIMA viser, at der ikke er påvist en statistisk signifikant effekt af hverken rucaparib eller niraparib på OS sammenlignet med placebo. Dette gælder både for den samlede HRD+-population og for HRD+ BRCAwt-subgruppen, om end datagrundlaget for sidstnævnte er begrænset og derfor behæftet med betydelig usikkerhed. Det bemærkes dog at OS for placebo-armen for begge studier er længere end forventet. I PRIMA, hvor de endelige data er tilgængelige, blev der for HRD populationen observeret en OS for placeboarmen på median 69,8 måneder [24,28]. En forklaring kan være at patienterne havde mulighed for at få PARP-hæmmer i efterfølgende behandlingslinjer. I PRIMA modtog 37,8 % og 11,7 % i henholdsvis placebo- og niraparib-armen i ITT-populationen PARP-hæmmer i efterfølgende linjer [24,28].

Resultatet af MAIC-analysen, der sammenligner rucaparib og niraparib indirekte, viser ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingerne (HR: [REDACTED]). Ligesom for PFS bemærkes det, at MAIC-metoden er afhængig af tilgængelige kovariater, og da BRCAm-status ikke kan ekskluderes fra analysen, er estimatet forbundet med metodiske begrænsninger.

Den mediane opfølgningstid for OS adskiller sig væsentligt mellem studierne: ca. 33 måneder i ATHENA-MONO og 74 måneder i PRIMA. En forskel i opfølgningstid på ca. 40 måneder mellem studierne kan have betydning for modenheden af OS-data og begrænser dermed den direkte sammenlignelighed af overlevelsesresultater. Det bemærkes endvidere, at den mediane opfølgningstid for OS i ATHENA-MONO er mere end ét år kortere end den mediane opfølgningstid for PFS, hvilket indikerer, at OS-data fortsat er umodne. Dette kan vanskeliggøre påvisning af en eventuel effekt på samlet overlevelse på det nuværende tidspunkt [23].

Samlet vurderes det, på baggrund af de foreliggende OS-data, rimeligt at antage, at rucaparib og niraparib er behandlinger med sammenlignelig effekt på OS. Denne vurdering understøttes af, at en tilsvarende indirekte sammenligning mellem rucaparib og komparatoren olaparib + bevacizumab fører til samme overordnede konklusion med en HR: [REDACTED], som præsenteret i ansøgers materiale. Det bemærkes dog, at der i PAOLA-1-studiet er påvist en statistisk signifikant OS-gevinst for olaparib + bevacizumab sammenlignet med bevacizumab + placebo i HRD+ patientpopulationen ([REDACTED]), mens den tilsvarende trend mod en overlevelsesgevinst ikke var statistisk signifikant for HRD+ BRCAwt patienter ([REDACTED]) [29].

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsprofilen for rucaparib og niraparib er alene sammenlignet deskriptivt. Ansøger har taget udgangspunkt i sikkerhedspopulationerne fra ATHENA-MONO og PRIMA. Det vil sige alle studiedeltagere i de respektive studier, der har modtaget mindst én dosis af studiemedicin.



For ATHENA-MONO er der taget udgangspunkt i data-cut fra 23. marts 2022, den mediane behandlingsvarighed var da 14,7 (spænd: 0,1-32,7) måneder for rucaparib-armen og 9,9 (spænd: 0,9-25,9) måneder for placebo-armen. For PRIMA er der taget udgangspunkt i data-cut fra 17. maj 2019 (den mediane behandlingsvarighed er ikke tilgængelig).

En samlet oversigt over de rapporterede sikkerhedsdata fremgår af Tabel 7. På tværs af begge studier oplevede mere end 90 % af patienterne mindst én uønsket hændelse, uanset behandlingsarm. Patientandelen med hændelser grad ≥ 3 var 60,5 % i rucaparib-armen i ATHENA-MONO mod 70 % patienter for niraparib-armen i PRIMA. I ATHENA-MONO lå andelen af patienter som blev dosisreduceret på 49,4 % mod 70,9 % i PRIMA.

Tabel 7. Oversigt over sikkerhedsdata fra ATHENA-MONO (Data-cut 23. marts 2022) og PRIMA (Data-cut 17. maj 2019)

	ATHENA-MONO		PRIMA	
	Rucaparib (n=425)	Placebo (n=110)	Niraparib (n=484)	Placebo (n=244)
Uønskede hændelser uanset årsag (AE), n (%)	411 (96,7 %)	102 (92,7 %)	478 (98,8 %)	224 (91,8 %)
Alvorlige uønskede hændelser (SAE), n (%)	90 (21,2 %)	7 (6,4 %)	156 (32,2 %)	32 (13,1 %)
Grad ≥ 3 hændelser*, n (%)	257 (60,5 %)	25 (22,7 %)	341 (70,5 %)	46 (18,9 %)
Dosisreduktion som følge af uønskede hændelser, n (%)	210 (49,4 %)	9 (8,2 %)	343 (70,9 %)	20 (8,2 %)
Behandlingsophør uanset årsag, n (%)	271 (63,8 %)	89 (80,9 %)	307 (63,4 %)	175 (71,7 %)
Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser, n (%)	50 (11,8 %)	6 (5,5 %)	58 (12,0 %)	6 (2,5 %)

Note: Klassificeret efter Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser (uanset sværhedsgrad) ved behandling med både rucaparib og niraparib er kvalme og træthed. Derudover er en stor andel af de uønskede hændelser hæmatologiske [27,30]. I Tabel 8 ses en oversigt over alvorlige uønskede hændelser som blev registeret hos ≥ 1 % i en behandlingsarm fra enten ATHENA-MONO eller PRIMA [22, 26]. Af tabellen fremgår det, at en patientandel på 21,2 % i rucaparib-armen i ATHENA-MONO oplevede alvorlige uønskede hændelser, mens andelen var 32,2 % i niraparib-armen i PRIMA. Patientandelen i placebo-armen med alvorlige uønskede hændelser var ligeledes lavere i ATHENA-MONO (6,4 %) sammenlignet med PRIMA (13,1 %). Anæmi var den hyppigst rapporterede alvorlige uønskede hændelse i rucaparib-armen (4,0 %) i ATHENA-MONO. Anæmi var ligeledes blandt de mest hyppige alvorlige hændelser i niraparib-armen i PRIMA (5,6 %) sammen med trombocytopeni (12,2 %)/nedsat trombocytal (4,1 %) [27,30].



Tabel 8. Oversigt over alvorlige behandlingsrelateret uønskede hændelser af hændelsestyper rapporteret i ATHENA-MONO [30] eller i en af behandlingsarmene for $\geq 2\%$ i PRIMA ifølge EPAR [27]

Hændelser	ATHENA-MONO		PRIMA	
	Rucaparib (n=425)	Placebo (n=110)	Niraparib (n=484)	Placebo (n=244)
Alvorlige uønskede hændelser (SAE), n (%)	90 (21,2)	7 (6,4)	156 (32,2)	32 (13,1)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser, n (%)	34 (8,0)	1 (0,9)	118 (24,4)	6 (2,5)
Anæmi, n (%)	17 (4,0)	0	27 (5,6)	0
Neutropeni, n (%)	6 (1,4)	0	-	-
Trombocytopeni	4 (0,9)	0	59 (12,2)	0
Nedsat trombocytal (<i>Platelet count decreased</i>), n (%)	-	-	20 (4,1)	0
Hypertension, n (%)	■	■	0	0
Mavesmerter, n (%)	3 (0,7)	0	-	-
Forstoppelse, n (%)	4 (0,9)	0	14 (2,9)	5 (2,0)
Opkast, n (%)	3 (0,7)	0	-	-
Lungeemboli, n (%)	■	■	-	-
Myokardieinfarkt, n (%)	■	■	-	-

Myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut leukæmi (AML) er uønskede hændelser af særlig interesse for patienter i behandling med PARP-hæmmere [31]. I ATHENA-MONO er der ved seneste data-cut (5. maj 2025, median opfølgningstid på 59 måneder) registreret 6 MDS/AML-tilfælde i rucaparib-armen og 1 i placebo-armen. I PRIMA er der ved det endelige data-cut (8. april 2024, median opfølgningstid på 74 måneder) registreret 11 (2,3 %) tilfælde MDS/AML i niraparib-armen og 4 (1,6 %) tilfælde i placeboarmen.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at de metodiske usikkerheder forbundet med den indirekte og naive sammenligning af den kliniske effekt mellem rucaparib og niraparib ligeledes gør sig gældende ved vurderingen af behandlingernes sikkerhedsprofiler.

Der er generelt bekymring for en øget risiko for udvikling af MDS/AML ved behandling med PARP-hæmmere [31].



Det bemærkes dog, at incidensen af MDS/AML er lav for både rucaparib (1,6 %) og niraparib (2,3 %) i henholdsvis ATHENA-MONO og PRIMA (med forbehold for, at sammenligning af tallene vanskeliggøres af forskelle i opfølgningstid).

På tværs af det tilgængelige datagrundlag fremstår hæmatologiske uønskede hændelser som relativt hyppigere ved behandling med niraparib end ved rucaparib. Dette gælder særligt anæmi, trombocytopeni og neutropeni, som i PRIMA rapporteres med højere frekvens af alvorlig grad end i de tilsvarende sikkerhedsdata fra ATHENA-MONO. Forskellene bør dog fortolkes med forbehold for variationer i studiedesign, populationer, behandlingsvarighed og monitoreringsstrategier.

Fraværet af direkte, randomiserede head-to-head-studier begrænser mulighederne for at drage robuste konklusioner om relative toksicitetsforskelle. På baggrund af det tilgængelige datagrundlag ses der dog ikke indikationer på væsentlige forskelle mellem behandlingerne.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er betydelig usikkerhed forbundet med sammenligningen af den kliniske effekt og sikkerhed af rucaparib versus niraparib til behandling af kræft i æggestokkene hos HRD+ BRCAwt-patienter. Usikkerheden skyldes primært forskelle mellem studiepopulationerne i de to centrale studier. Studierne ATHENA-MONO og PRIMA er begge designet så den relevante subpopulation med HRD+ BRCAwt alene udgør 20–30 % af ITT-populationerne. Den relativt lille patientandel gør resultaterne mere følsomme over for forskelle i baseline-karakteristika og studiedesign.

Ansøger har forsøgt at reducere forskelle mellem patientpopulationerne i analyserne af PFS og OS ved at anvende en forankret MAIC-analyse, hvor populationen fra ATHENA-MONO vægtes, så den i højere grad matcher patientpopulationen i PRIMA, jf. metodebeskrivelsen i afsnit 3.4.1. Metoden muliggør en vurdering af, om der kan identificeres klinisk relevante forskelle efter justering for centrale parametre der formodes at påvirke behandlingseffekten. Det har som nævnt ikke været muligt at ekskludere BRCAm-patienter fra MAIC-analysen, hvilket indebærer en afvigelse fra den population, som indgår i Medicinrådets vurderingsgrundlag. Dette metodiske forbehold reducerer analysens overførbarhed til klinisk praksis i Danmark og bidrager til den samlede usikkerhed.

Medicinrådet vurderer samlet set, at rucaparib ikke adskiller sig væsentligt fra niraparib i HRD+ BRCAwt-populationen baseret på effektmålene PFS og OS (se afsnit 3.3), helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) (se afsnit 5) og sikkerhed (se afsnit 3.4). Virkningsmekanismerne er ligeledes sammenlignelige, og denne vurdering er i tråd med Medicinrådets tidligere lægemiddelrekommandation for vedligeholdelsesbehandling til BRCAm-patienter [16]. Ansøger har desuden fremlagt en tilsvarende indirekte sammenligning af rucaparib versus olaparib + bevacizumab med samme overordnede konklusion (se ansøgning for detaljer).



Det bemærkes, at der i dansk klinisk praksis er en række forhold ud over effekt og sikkerhed, som påvirker behandlingsvalget mellem de nuværende behandlinger niraparib og olaparib + bevacizumab til den søgte indikation (se afsnit 1.4). For nogle patienter vurderes det som en ulempe at tillægge bevacizumab, som kræver ambulant IV-administration og er forbundet med øget toksicitet, herunder en høj risiko for hypertension. Omvendt er olaparib + bevacizumab den eneste af de tre relevante behandlinger, som har vist effekt på OS [14], og tillæg af bevacizumab kan være fordelagtigt for patienter med ascites eller pleuraeffusion [28, 29].

Også rucaparib giver anledning til fordele og ulemper sammenlignet med niraparib. For rucaparib er den kliniske erfaring, at dosis og doseringsinterval gør det lettere at ramme en dosis, som patienterne tolererer, sammenlignet med niraparib. Omvendt er den maksimale behandlingstid ved rucaparib begrænset til 24 måneder. I klinisk praksis vurderes det at være en fordel at have mulighed for at fortsætte behandlingen op til 36 måneder hos udvalgte patienter (afhængigt af bl.a. risikostatus, histologisk fænotype og alder), hvilket niraparib muliggør.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

I dette afsnit beskrives fremskrivning af behandlingsvarigheden i de to behandlingsarme. Da ATHENA-MONO er det eneste studie, der indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, baseres behandlingsvarigheder for patienter i niraparib-armen på ekstrapoleret data for rucaparib.

4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

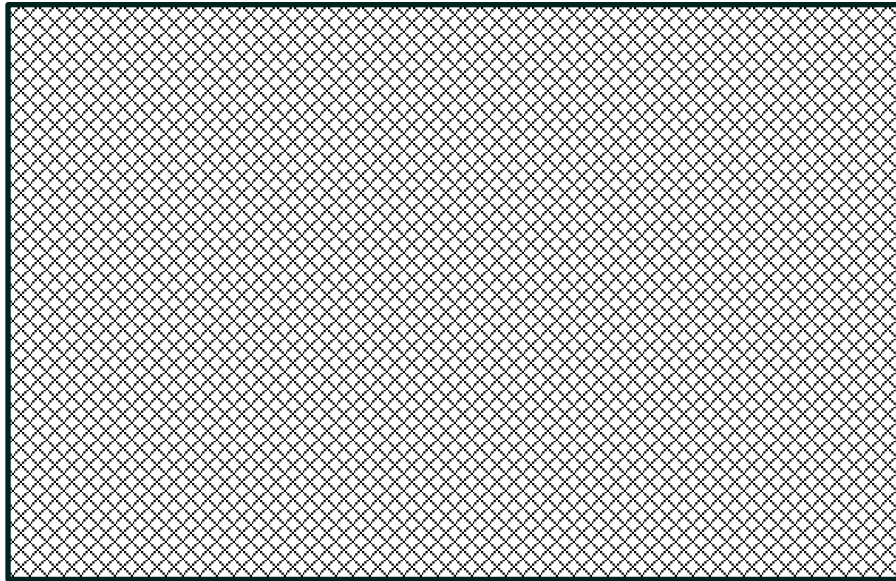
For at estimere de forventede omkostninger forbundet med at anvende rucaparib sammenlignet med niraparib, er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for TTD (tid til behandlingsophør). For at sikre konsistens på tværs af armene anvender ansøger det ekstrapolerede TTD-data for behandlingsvarighed for både rucaparib (frem til år to) og niraparib (frem til år tre).

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive TTD-data med en eksponentiel fordeling. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for eksponentiel-fordelingen fremstår omtrent konstant over tid.



Ansøger har sammenlignet eksponentiel-fordelingen med seks andre parametriske fordelinger (log-normal-fordelingen, generaliseret gamma, gamma, log-logistisk, Weibull og Gompertz), og der er kun mindre forskelle i raterne på tværs af de parametriske fordelinger.

Ved valg af eksponentiel-fordelingen er ét-års raten ■ % og tre-års raten ■ %. De modellerede TTD-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 9.

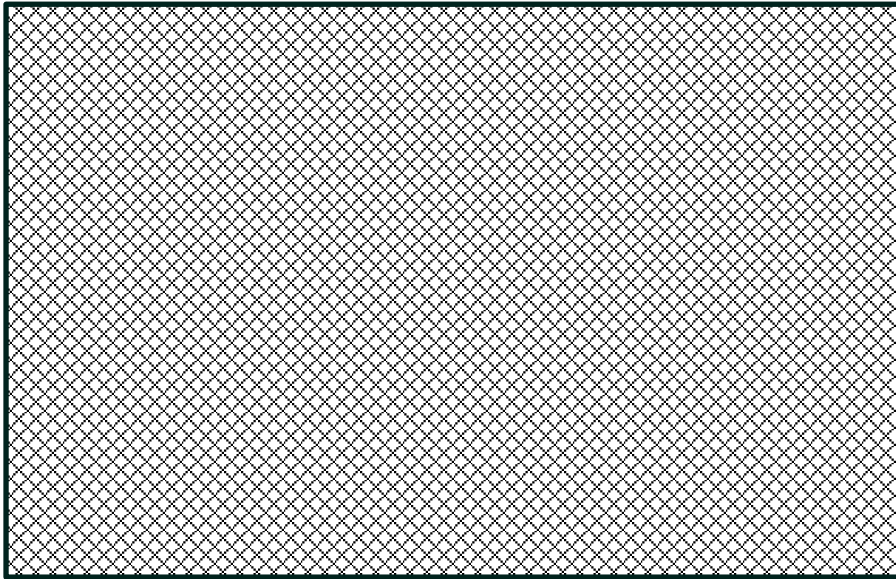


Figur 9. Mulige parametriske modeller af tid til behandlingsophør (TTD) for rucaparib og niraparib fra ATHENA-MONO-studiet

Medicinerådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Medicinerådet vurderer samlet set, at der kun er mindre usikkerhed forbundet med at anvende TTD-data for rucaparib som proxy for behandlingsvarighed for niraparib. TTD ekstrapoleres kun frem til år tre, og niveauerne frem til år to vurderes klinisk plausible og i overensstemmelse med estimaterne fra Medicinerådets tidligere sundhedsøkonomiske afrapportering af niraparib til HRD+ BRCAwt-patienter [19].

Af Figur 10 og Tabel 9 fremgår den modellerede behandlingsvarighed i Medicinerådets analyse. Til at kvalificere de gennemsnitlige modellerede behandlingsvarigheder og årlige rater har Medicinerådet inddraget den tidligere sundhedsøkonomiske vurdering af niraparib til HRD+ BRCAwt, hvor de årlige rater var henholdsvis ■ % i år to og ■ % i år tre.



Figur 10. Observerede og ekstrapolerede kurver for TTD for rucaparib og niraparib fra ATHENA-MONO-studiet

Tabel 9. Estimerede TTD-rater ved udvalgte tidspunkter

	Median mdr. (år)	Rucaparib gns. mdr. (år)	Niraparib gns. mdr. (år)	1 år	2 år	3 år (kun niraparib)
Eksponentiel-fordeling	■	■	■	■	■	■

4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Medicinerådets anvender samme antagelser som ansøger vedrørende fremskrivning af patientforløb.

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed for rucaparib og niraparib fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Medicinerådets analyse: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, ikke-diskonteret.

	Varighed i måneder	Varighed i år	Stopregel
Rucaparib	■	■	24 mdr. (2 år)
Niraparib*	■	■	36 mdr. (3 år)

Note: *Ansøger oplyser, at der ikke er TTD-data tilgængeligt fra PRIMA, hvorfor ATHENA-MONO-data anvendes for niraparib.



5. Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) fra de forskellige instrumenter der bliver anvendt i ATHENA-MONO og PRIMA. Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, hvorfor nytteværdier ikke indgår.

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

HRQoL er evalueret med forskellige instrumenter i ATHENA-MONO- og PRIMA-studiet. Ansøger har i ansøgningen inkluderet instrumenterne som fremgår af Tabel 11. Dertil er der fra PRIMA publiceret yderligere data fra blandt andet EQ-5D-5L fra data-cut 17. maj 2019 (median opfølgning 13,8 måneder [26]. Da EQ-5D-5L er det eneste instrument som er benyttet i både ATHENA-MONO-studiet og PRIMA-studiet vil Medicinrådets gennemgang kun omfatte EQ-5D-5L. For gennemgang af de øvrige instrumenter henvises til ansøgers ansøgning.

Tabel 11. Ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid (data-cut)	Anvendelse	Kilde
EQ-5D-5L	~21 måneder (23. marts 2022)	Beskrivelse af HRQoL resultater for rucaparib	ATHENA-MONO (ikke publiceret)
FACT-O TOI	~21 måneder (23. marts 2022)	Beskrivelse af HRQoL resultater for rucaparib	ATHENA-MONO (ikke publiceret)
EORTC QLQ-C30	13,8 måneder (17. maj 2019)	Beskrivelse af HRQoL resultater for niraparib	PRIMA [26]
FOSI	13,8 måneder (17. maj 2019)	Beskrivelse af HRQoL resultater for niraparib	PRIMA [26]
EORTC QLQ-OV28	13,8 måneder (17. maj 2019)	Beskrivelse af HRQoL resultater for niraparib	PRIMA [26]

Note: EQ-5D-5L = EuroQol 5 Dimension 5 Level; HRQoL = helbredsrelateret livskvalitet (health-related quality of life); FACT-O TOI = functional assessment of cancer therapy – Ovarian Trial Outcome Index; EORTC QLQ = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FOSI = Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index.



5.1.1 EQ-5D-5L instrument og studiedesign

EQ-5D-5L var et eksplorativt effektmål i ATHENA-MONO-studiet såvel som i PRIMA-studiet.

Patienterne udfyldte i begge studier EQ-5D-5L enten elektronisk eller på papir før andre planlagte studieprocedurer blev udført.

5.2 EQ-5D-5L i ATHENA-MONO

5.2.1.1 Dataindsamling

Ansøger har indsendt data fra EQ-5D-5L, der blev indsamlet ved screening, på dag 1 (cyklus 1 til 3 og cyklus 5), derefter hver 12. uge indtil behandlingsophør eller indtil besøgs-cut-off-datoen for den primære analyse, alt efter hvad der kom først.

Patienter, der ikke havde både en baseline-måling og mindst én måling efter baseline, blev ekskluderet. Der er ikke korrigeret for manglende besvarelser i de præsenterede data.

I ATHENA-MONO er frafaldet sammenligneligt i behandlingsarmene, og i cyklus 20 er besvarelsesprocenten ca. [redacted] % af de tilbageværende patienter "at risk". Se overblik over besvarelser i Tabel 20 og Tabel 21 i bilag 13.3.

5.2.1.2 Resultater

Alle opgjorte EQ-5D-5L indeks-værdierne (baseret på britiske præferencevægte) mellem rucaparib-armen og placebo-armen i ATHENA MONO-studiet ligger stabilt mellem [redacted] for begge behandlingsarme. Forskellen mellem indeksværdierne for begge behandlingsarme er desuden tæt på [redacted]. Der er således ikke indikation for klinisk relevant forskel i EQ-5D-5L indeksværdierne mellem behandlingsarmene i ATHENA-MONO, se Tabel 12.

Tabel 12. EQ-5D-5L indeks-værdier (baseret på britiske præferencevægte) i ATHENA-MONO

Tidspunkt	Rucaparib		Placebo		Forskel
	N	Gennemsnit (SD)	N	Gennemsnit (SD)	
Baseline	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 2 Dag 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 3 Dag 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 5 Dag 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 8 Dag 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Tidspunkt	Rucaparib	Placebo	Forskel
Cyklus 11 Dag 1	■	■	■
Cyklus 14 Dag 1	■	■	■
Cyklus 17 Dag 1	■	■	■
Cyklus 20 Dag 1	■	■	■
Cyklus 23 Dag 1	■	■	■
Cyklus 26 Dag 1	■	■	■
Sidste besøg under behandling	■	■	■

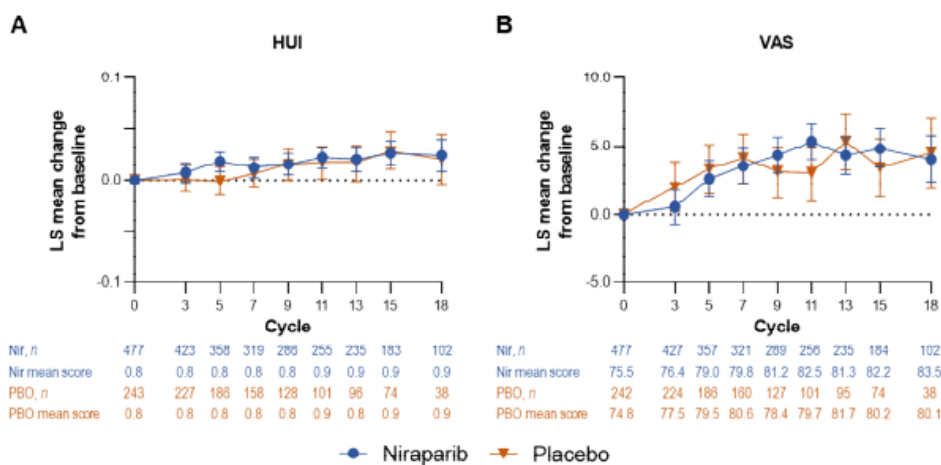
5.2.2 EQ-5D-5L i PRIMA

5.2.2.1 Dataindsamling

EQ-5D-5L blev i PRIMA indsamlet hver 8. uge i 56 uger og derefter hver 12. uge, så længe patienterne var i behandling. Resultaterne er rapporteret gennem 18 cyklusser svarende til en median opfølgningstid på 13,8 måneder (for den samlede population). De præcise tal på besvarelsesandele er ikke tilgængelige. Besvarelsesprocenten var dog > 80 % af patienter "at risk" ved et givent måletidspunkt for begge behandlingsarme ved alle målte tidspunkter i løbet af behandlingen, som det fremgår af Figur 13 i bilag 13.3 [21].

5.2.2.2 Resultater

De tilgængelige EQ-5D-5L resultater fra PRIMA er begrænsede. Ved baseline blev *health utility index* (HUI) til 0,8 (SD 0,1) (med udgangspunkt i amerikanske præferencevægte) for begge behandlingsarme og VAS blev opgjort til 75,5 (SD 17,2) for niraparib-armen og 74,8 (SD 17,1) for placebo-armen i ITT-populationen [21]. Figur 11 viser ændringen fra baseline for ITT-populationen og til cyklus 18 opgjort både ved HUI og VAS.



Figur 11. Ændring i LS mean fra baseline i EQ-5D-5L-score i både niraparib-armen og placebo-armen i PRIMA (ITT-populationen). A viser ændringen i *health utility index* (HUI) baseret på amerikanske præferencevægte og B i *visual analog scale* (VAS) score [21].

5.2.3 Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at forskelle i studiedesign (herunder inklusionskriterierne for højrisikopatienter) samt begrænsede oplysninger vedr. besvarelsesandele og resultater fra PRIMA gør det vanskeligt at sammenligne livskvaliteten for rucaparib og niraparib.

Data er ikke opgjort for HRD+ BRCAwt subpopulationen i hverken ATHENA-MONO eller PRIMA. De afrapporterede ITT-data viser dog, at hverken rucaparib eller niraparib medfører en systematisk forværring af EQ-5D-5L over tid. Der er således ingen indikation for, at hverken niraparib eller rucaparib påvirker HRQoL evalueret ved EQ-5D-5L.

6. Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderes lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, da disse vurderes at være ens for rucaparib og nivolumab, se afsnit 3.5. Ansøger har heller ikke inkluderet administrationsomkostninger, da begge lægemidler administreres oralt.

Omkostninger til efterfølgende behandling ekskluderes, da disse forventes at være ens i begge behandlingsarme, idet efterfølgende behandling først gives ved progression, og PFS vurderes ens, jf. afsnit 3.4.3.

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).



Dosis af rucaparib er baseret på SmPC'et, dvs. 600 mg to gange dagligt (total 1.200 mg dagligt). Denne dosis er herefter justeret for den gennemsnitlige relative dosisintensitet (RDI) på 82 % fra ATHENA-MONO, som er beregnet som den totale faktiske dosis divideret med den planlagte dosis. Dette giver en beregnet gennemsnitlig daglig dosis på 984 mg.

For niraparib er dosis baseret på den individuelle startdosis på enten 200 mg eller 300 mg én gang dagligt. Ifølge SmPC'et er den anbefalede startdosis 200 mg/dag for patienter med kropsvægt < 77 kg og trombocytal < 150.000/ μ l, og 300 mg/dag for patienter med kropsvægt \geq 77 kg og trombocytal \geq 150.000/ μ l, se afsnit 3.3.3.

Ansøger har taget udgangspunkt i de rapporterede mediane doseringsdata fra PRIMA. Den mediane faktiske dosis på 181,3 mg/dag anvendes i modellen for at afspejle, at patienterne blev dosisreduceret ift. den planlagte mediane dosis på 289,6 mg/dag (Tabel 13).

Tabel 13. Dosis og behandlingsfrekvens i ansøgers hovedanalyse

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Form
Rucaparib	600 mg	82,0 % (984 mg)	To gange dagligt	Oral
Niraparib	200 el. 300 mg	62,6 % (181,3 mg)	Én gang dagligt	Oral

Ved administration af rucaparib og niraparib antager ansøger, at der vil være et lægemiddelspild. Ansøger oplyser, at data for udleverede pakninger ikke var tilgængelige fra hverken ATHENA-MONO eller PRIMA, og har derfor estimeret lægemiddelspild baseret på dosisfordelingerne fra studierne ITT-population, se bilag 13.4.

Ansøger antager en udleveringsfrekvens på 30 dage og beregner, hvor mange pakninger der skal anvendes for at dække tabletbehovet ved de relevante doser for niraparib (300 mg, 200 mg og 100 mg) og rucaparib (1.200 mg, 1.000 mg, 800 mg og 600 mg).

Lægemiddelspildet beregnes ved først at identificere det antal hele pakninger, der kræves for at dække et månedsforbrug, og derefter fratække det antal tabletter, der svarer til en halv måneds forbrug. Lægemiddelspildet bliver udregnet som forskellen mellem udleverede hele pakninger hver måned og en halv måneds forbrug. Disse omkostninger for spild tilskrives alle patienter i hver cyklus i modellen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at den beregnede daglige dosis på 181,3 mg for niraparib er i tråd med Medicinrådets tidligere vurdering for samme patientpopulation, hvor der blev anvendt en gennemsnitlig dosis på 180 mg/dag baseret på en fordeling med 10 % af patienterne på 300 mg, 60 % på 200 mg og 30 % på 100 mg. Dosisniveauet vurderes derfor at være i overensstemmelse med tidligere praksis.



I nærværende vurdering tager Medicinrådet imidlertid udelukkende udgangspunkt i dosisfordelingerne observeret i ATHENA-MONO og PRIMA, og beregner lægemiddelomkostninger ud fra nødvendige pakninger til at dække tabletbehovet ved de relevante doser, se bilag 13.4. Medicinrådet tilskriver lægemiddelomkostningerne i starten af hver måned for at afspejle den forventede udleveringsfrekvens i dansk klinisk praksis. På den måde vil det spild, der opstår, når patienterne stopper behandlingen, være opfanget ved, at den fulde omkostning indgår ved udleveringstidspunktet.

Udlevering vil ofte kunne tilpasses ved, at patientens resterende tabletbeholdning afklares forud for ny udlevering, hvilket reducerer mængden af overskydende tabletter ved behandlingsophør. Eventuelt spild som følge af pausering, fx ved toksicitet og kassation af overskydende tabletter fra ny udleverede pakninger, vurderes at være minimal. Medicinrådet vurderer derfor, at eventuelt spild ved tabletbehandling overvejende vil være begrænset og i vid udstrækning være afspejlet i dosisfordelingerne og det deraf følgende pakningsbehov. Ansøgers beregning af spild fjernes derfor fra analysen.

Medicinrådet vurderer, at der i dansk klinisk praksis kun ses begrænsede dosisreduktioner efter 3-6 måneder. I PRIMA stemmer dette med dosisfordelingerne for patienter med startdosis 200 mg/dag, mens patienter med startdosis 300 mg/dag reduceres betydeligt fra 300 mg/dag til 200 mg/dag fra omkring 6. måned og frem (se bilag 13.4). Medicinrådet vurderer, at dosisfordelingerne ved 6. måned for patienter med startdosis 300 mg/dag fortsætter frem til behandlingsophør. Da kun ca. 22 % af patienterne opstarter på 300 mg/dag, har dette begrænset betydning for de inkrementelle lægemiddelomkostninger, og Medicinrådet anvender derfor de observerede dosisfordelinger fra PRIMA uændret i analysen. Derudover bemærker Medicinrådet, at enkelte patienter i dansk klinisk praksis opstartes på 100 mg/dag, som ikke er afspejlet i dosisfordelingerne fra PRIMA. Da dette gælder meget få patienter, og praksis varierer på tværs af regioner, vurderes usikkerheden som lille.

Endelig bemærkes det, at dosisfordelingerne er baseret på ITT-populationen og ikke specifikt på HRD+ BRCAwt-patienter, som er subpopulationen i den aktuelle vurdering. Medicinrådet vurderer dog, at de rapporterede dosisfordelinger overordnet stemmer med dansk klinisk praksis og derfor kun er forbundet med begrænset usikkerhed.

Medicinrådet bemærker endvidere, at rucaparib i dansk klinisk praksis kan have en praktisk fordel i relation til dosisjustering, idet der findes flere styrker, som kan understøtte mere finjusterede dosisreduktioner. For niraparib er den laveste dosis 100 mg, og dosisjusteringer kan have betydning for behandlingseffekten, se afsnit 3.3.3.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 14.



Tabel 14. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (januar, 2026)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Rucaparib	200	60	■	Amgros
Rucaparib	250	60	■	Amgros
Rucaparib	300	60	■	Amgros
Niraparib	100	56	■	Amgros
Nirapaib	100	84	■	Amgros

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Behandlingsmonitorering

Omkostninger til behandlingsmonitorering er inkluderet for patienter i behandling med 1. linje vedligeholdelsesbehandling med rucaparib eller niraparib.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Besøg hos onkolog	Hver måned	Frem til behandlingsophør	MDC131	DRG 2025: 13MA09	1.411
Monitorering sbesøg (kun for niraparib)	Hver uge	Første måned	MDC131	DRG 2025: 13MA09	1.411

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet vurderer, at monitoreringsfrekvensen for niraparib kan variere i dansk klinisk praksis, men at monitoreringsbehovet ikke adskiller sig fra patienter i behandling med rucaparib. Analysen justeres derfor, så samme monitoreringsfrekvens anvendes for begge behandlingsarme, således ugentlige monitoreringsbesøg i den første behandlingsmåned ligeledes indgår i rucaparib-armen.

Monitoreringsomkostningerne forventes at være lidt højere for niraparib end for rucaparib, da behandlingsvarigheden er længere, se afsnit 4.1.1. Patienterne monitoreres også efter behandlingsophør, men denne monitorering vurderes mindre omfattende end under behandling.



Ansøger inkluderer ikke forløbsomkostninger frem til død, hvilket betyder, at evt. forskelle i monitoreringsomkostninger efter behandlingsophør ikke medregnes. Samlet vurderer Medicinrådet, at dette har mindre betydning for de inkrementelle omkostninger, og anvender derfor samme tilgang som ansøger. Dette understøttes af Medicinrådets tidligere vurdering af olaparib + bevacizumab sammenlignet med niraparib, hvor forskelle i monitoreringsomkostninger ved en ti-årig tidshorizont på tværs af scenarier var 10.000-25.000 kr. [19].

6.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til behandlingsmonitorering til 1. linje vedligeholdelsesbehandling. Patientomkostningerne omfatter både patientens effektive tid på hospitalet og transporttid i forbindelse med hospitalsbesøg.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 151,6 DKK pr. besøg. Ansøger antager, at et besøg i forbindelse med behandlingsmonitorering består af 80 minutters transporttid og 20 minutters konsultationstid, i alt 100 minutter pr. besøg. Dette svarer til en samlet patienttid omkostning på 313 DKK pr. besøg.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Enhedsomkostningen for patienttid justeres dog til 200 DKK pr. time, transporttiden justeres til 90 minutter og konsultationstiden justeres til 30 minutter i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 16.



Table 16. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Dosisberegning	Beregner lægemiddelomkostninger ud fra mg/dag. Rucaparib: 984 mg/dag. Niraparib: 181,3 mg/dag.	Anvender udelukkende dosisfordelingerne fra studierne og beregner lægemiddelomkostninger ud fra nødvendige pakninger.	Afsnit 6.1
Lægemiddelspild	Tillægger særskilt lægemiddelspild ved ophør midt i en 30-dages udleveringscyklus.	Vurderer spild som minimalt. Pakningsbehovet afspejler reelt spild i praksis.	Afsnit 6.1
Behandlingsmonitorering	Antager ugentlig monitorering for niraparib-armen den første måned i behandling.	Antager ugentlig monitorering den første måned i behandling for både niraparib-armen og rucaparib-armen.	Afsnit 6.2.1
Patientomkostninger	Anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK/time og antager 80 min transporttid og 20 min konsultationstid.	Anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK/time, transporttid på 90 min og konsultationstid på 30 min.	Afsnit 6.3

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem rucaparib og niraparib er ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 45.000 DKK. Forskellen drives primært af lægemiddelomkostningerne, som er omkring [REDACTED] DKK højere for niraparib, da behandlingsvarigheden er længere, se afsnit 4.1.1.



Hertil er monitorerings- og patientomkostningerne også lavere for rucaparib, da patienter i niraparib-armen behandles i længere tid og dermed har flere besøg, se Tabel 17.

Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

	Rucaparib	Niraparib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Monitoreringsomkostninger	■	■	■
Patientomkostninger	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Da den sundhedsøkonomiske analyse kun indeholder mindre usikkerheder, vurderer Medicinrådet, at det ikke er nødvendigt at gennemføre deterministiske følsomhedsanalyser.

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Medicinrådet vurderer, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af rucaparib og niraparib til HRD+ patienter uden BRCA-mutation med avanceret kræft i æggestokkene, som har opnået komplet eller delvis respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Der er ingen væsentlige usikkerheder, der påvirker resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse. Datagrundlaget er baseret på en indirekte sammenligning mellem ATHENA-MONO og PRIMA, hvor der er forskelle i patientkarakteristika, herunder risikostatus og opfølgningstid. Derudover er det ikke muligt at frasortere de ca. 50 % HRD+ patienter med BRCA-mutation, som ikke indgår i den vurderede indikation. Dette udgør en strukturel usikkerhed, der ikke kan belyses med følsomhedsanalyser.



9. Referencer

1. DGCG. Ovariecancer - epidemiologi, arvelige faktorer, screening, sygdomsforløb, stadietindeling og overlevelse. Version 1.2 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dgcg/ovarie/dgcg_epidemiologi_c_ovarii_v1.2_admgodk_220524.pdf
2. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer Registries. Æggestok, æggeleder mv.
3. DGCD. National Årsrapport 2024 - Dansk Gynækologisk Cancer Database. 2024.
4. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer Registries – Kræftstatistik: Nøgletal Og Figurer; Danmark – Æggestok, Æggeleder mv. 2022.
5. DGCD. National Årsrapport 2021/2022 - Dansk Gynækologisk Cancer Database. 2022;
6. Huang Y-W. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(2):e9380.
7. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(7):704–13.
8. 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.
9. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15.
10. Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1148–59.
11. Mirza MR, Ávall Lundqvist E, Birrer MJ, dePont Christensen R, Nyvang G-B, Malander S, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):1409–19.
12. Takaya H, Nakai H, Takamatsu S, Mandai M, Matsumura N. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep [internet]*. 2020 [citeret 9. juli 2025];10(1). Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-59671-3>
13. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391–402.



14. Lorusso D, Mouret-Reynier M-A, Harter P, Cropet C, Caballero C, Wolfrum-Ristau P, et al. Updated progression-free survival and final overall survival with maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2024;34(4):550–8.
15. European Medicines Agency. Rubraca produktresumé [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_da.pdf
16. Medicinraadet.dk. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. lægemidler til BRCA muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden [internet]. 2025 [citeret 29. september 2025]. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/3ryiqnyv/medicinradets-laegemiddelrekommandation-vedr-laegemidler-til-brca-muteret-kraeft-i-aeggestokkene-aeggeledeerne-eller-primar-kraeft-i-bughinden-vers-2-0.pdf>
17. DMCG. Ovariecancer - medicinsk behandling af primær ovariecancer stadiellb-IV [internet]. 2025. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/gynakologisk-cancer/ovariecancer/behandling/dgcg_med_beh_c_ovarie-iiib-iv_v.-2.0_admgodk_100125.pdf
18. Medicinraadet.dk. Medicinrådets anbefaling vedrørende niraparib til 1. linje vedligeholdelses behandling af avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/n/niraparib-zejula-kraeft-i-aeggestokkene>. 2021.
19. Medicinraadet.dk. Medicinrådets anbefaling vedr. olaparib i kombination med bevacizumab til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af avanceret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/olaparib-lynparza-i-komb-med-bevacizumab-kraeft-i-aeggestokkene>. 2024.
20. Bevacizumab for malignant pleural effusion in ovarian clear cell carcinoma: a case report. *EJGO*. 2021;42(3):587.
21. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Walker JL, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: An NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):17–22.
22. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA–MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *JCO*. 2022;40(34):3952–64.
23. Kristeleit RS, Ghamande S, Lisyanskaya A, Oaknin A, Prendergast E, Kim YB, et al. Rucaparib maintenance for newly diagnosed advanced ovarian cancer: interim overall survival, progression-free survival, and safety at 5 years of follow-up from the phase III ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45. *Annals of Oncology*. 2025;S0923753425049506.



24. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Annals of Oncology*. 2024;35(11):981–92.
25. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *European Journal of Cancer* [internet]. 2023 [citeret 9. januar 2024];189. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.024>
26. Pothuri B, Han S, Chase DM, Heitz F, Burger RA, Gaba L, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer treated with niraparib vs placebo: Results from the phase 3 randomized PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Gynecologic Oncology*. 2024;184:168–77.
27. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Niraparib (Zejula): Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004249/II/0019. 2020.
28. Gouveia MC, Leis LV, de Mello Graziano L, Scaranti M. The intriguing overall survival results of the PRIMA trial. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2025;35(7):101837.
29. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol*. 2023;34(8):681–92.
30. pharma& GmbH. Rucaparib (Rubraca): Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004272/II/0036. 2023.
31. Morice P-M, Leary A, Dolladille C, Chrétien B, Poulain L, González-Martín A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *The Lancet Haematology*. 2021;8(2):e122–34.
32. O'Malley DM, Monk BJ, Lim MC, Pradera JF, Buscema J, Wilson MK, et al. Final safety results from ATHENA–MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45), a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial evaluating rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):5554–5554.
33. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–28.



10. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft

Forperson

Trine Zeeberg Iversen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi samt udpeget som
fagudvalgsmedlem af Dansk Selskab for Klinisk
Onkologi

Medlemmer

Anne Krejbjerg Motavaf
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Kristina Bak Kristoffersen
Speciallæge

Region Midtjylland

Trine Lembrecht Jørgensen
(næstforperson)
Overlæge

Region Syddanmark

Dejan Labudovic
Overlæge

Region Sjælland

Hanne Mathiesen
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Henrik Horwitz
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dorthe Long
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Gitte Plambek
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



11. Versionslog

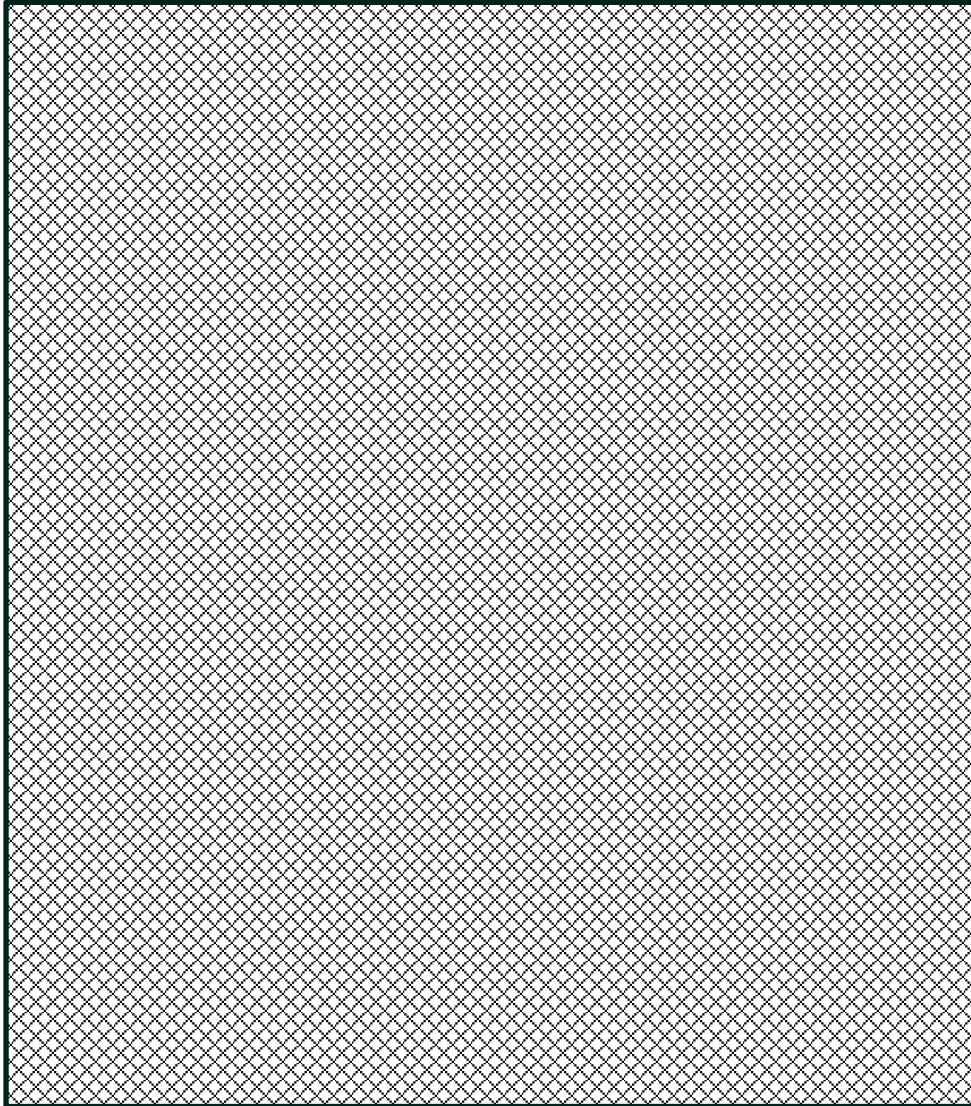
Version	Dato	Ændring
1.0	29. april 2026	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

12.1 MAIC histogrammer og justerede PFS- og OS-kurver

Histogrammer for ATHENA-MONO versus PRIMA.



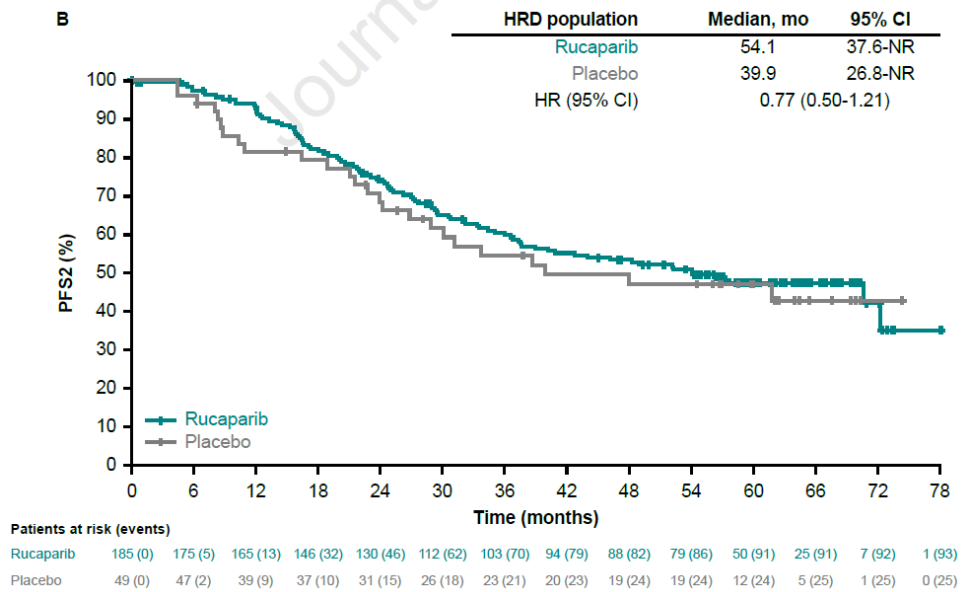


12.2 Tid fra randomisering til anden progression eller død (PFS2)

Ansøger har indsendt data for PFS2 (investigator evalueret), der defineres som tiden fra randomisering til den næste objektive dokumenterede progression efter 1. linjebehandling eller død, afhængigt af hvad der indtræder først. Endepunktet omfatter således både progression på initial behandling (PFS) samt progression på efterfølgende behandling, og giver dermed et mål for, om en initial behandling påvirker det efterfølgende sygdomsforløb negativt eller positivt. PFS2 data fra ATHENA-MONO og PRIMA er opsummeret i Tabel 18. Ansøger har taget udgangspunkt i data fra ATHENA-MONO med data-cut 23. marts 2022, som også er udgangspunktet for ansøgers MAIC analyse. Resultatet af MAIC analysen fremgår af Tabel 19. For ATHENA-MONO er der siden publiceret Kaplan-Meier data med data-cut 5. maj 2025 som fremgår af Figur 12.

Tabel 18. PFS2-estimer (vurderet af investigator) for intervention og komparator. Data fra ATHENA-MONO med data-cut d. 23. marts 2022 [22] og fra PRIMA med data-cut 8. april 2024 [24]

	ATHENA-MONO		PRIMA	
HRD+	Rucaparib	Placebo	Niraparib	Placebo
Population (n)	185	49	247	126
Median PFS, måneder (95 % CI)	57,3	39,9	43,4	39,3
HR (95 % CI)	0,74 (0,47-1,17)		0,87 (0,66 -1,17)	
HRD+, BRCAwt	Rucaparib	Placebo	Niraparib	Placebo
Population (n)	94	25	94	55
Median PFS, måneder	■	■	38,0	34,1
HR (95 % CI)	0,86 (0,47-1,58)		0,88 (0,57-1,36)	



Figur 12. PFS2 Kaplan-Meier data for HRD+ populationen fra ATHENA-MONO. Data-cut 5. maj 2025 [23]

Tabel 19. Opsummering af PFS2 for HRD+ populationen i hver behandlingsarm fra ATHENA-MONO og PRIMA samt resultatet af MAIC analysen for rucaparib vs. niraparib

Effektmål	ATHENA-MONO		PRIMA		MAIC analyse		
	Data-cut	Rucaparib	Placebo	Data-cut	Niraparib	Placebo	Resultat
PFS2, median måneder (95 % CI)	23. marts 2022, mediant ~21 måneder	57,3	39,9	8. April 2024, mediant ~74 måneder	43,4	39,3	

Medicinerådet vurderer, at data fra både ATHENA-MONO og PRIMA viser, at vedligeholdelsesbehandling med henholdsvis rucaparib og niraparib medfører en numerisk – men ikke statistisk signifikant – forlængelse af PFS2 sammenlignet med placebo. Dette gør sig gældende både for den samlede HRD+-population og for HRD+ BRCAwt-subgruppen.

Effekten af PARP-hæmmerne rucaparib og niraparib på PFS2 fremstår i henholdsvis ATHENA-MONO og PRIMA mindre udtalt end effekten på PFS sammenlignet med placebo. Dette vurderes at afspejle, at patienter i placeboarmene i begge studier blev tilbudt behandling med en PARP-hæmmer efter første progression. Den efterfølgende behandling ser ud til at have en udlignende effekt på forskellene mellem behandlingsarmene. Resultaterne indikerer, at den initiale PFS-gevinst ved rucaparib og niraparib ikke forværrer prognosen efter progression, men at gevinsten heller ikke fuldt ud videreføres sammenlignet med placebo med PARP-hæmmer i senere behandlingslinje. MAIC-analysen indikerer, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem rucaparib og niraparib for PFS2 (HR



██████████). Punktestimatet ligger under 1, hvilket numerisk favoriserer rucaparib, men konfidensintervallet er bredt og inkluderer 1, hvorfor effekten er forbundet med betydelig usikkerhed. Ansøgers MAIC-analyse af rucaparib vs. olaparib + bevacizumab viser ligeledes ingen statistisk signifikant forskel i PFS2 (HR ██████████). Her ligger punktestimatet tæt på 1, hvilket indikerer minimal numerisk forskel mellem behandlingerne, og konfidensintervallet inkluderer også 1.

12.3 EQ-5D-5L dataindsamling i ATHENA-MONO og PRIMA

Tabel 20. Overblik over besvarelser af EQ-5D-5L i rucaparib-armen i ATHENA-MONO

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering** *
Baseline	████	████	████	████
Cyklus 2 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 3 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 5 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 8 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 11 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 14 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 17 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 20 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 23 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 26 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 29 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 32 Dag 1	████	████	████	████
Cyklus 35 Dag 1	████	████	████	████

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.



**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

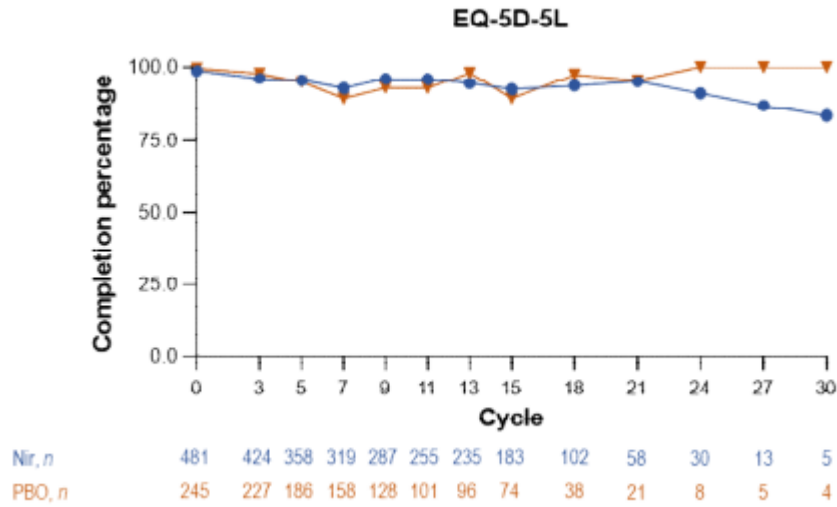
Tabel 21. Overblik over besvarelser af EQ-5D-5L i placebo-armen i ATHENA-MONO

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering** *
Baseline	█	█	█	█
Cyklus 2 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 3 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 5 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 8 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 11 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 14 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 17 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 20 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 23 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 26 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 29 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 32 Dag 1	█	█	█	█
Cyklus 35 Dag 1	█	█	█	█

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

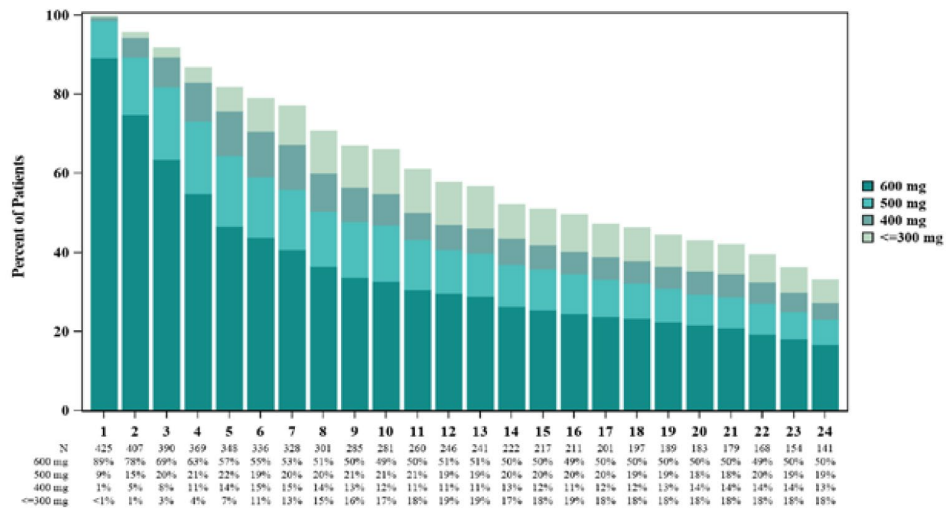


Figur 13. Besvarelsesprocent for patienter "at risk" EQ-5D-5L i PRIMA. Besvarelsesprocenten for hver cyklus er reporteret for hver behandlingsarm. (Fra supplementary [21]).

12.4 Dosisfordeling i ATHENA-MONO og PRIMA

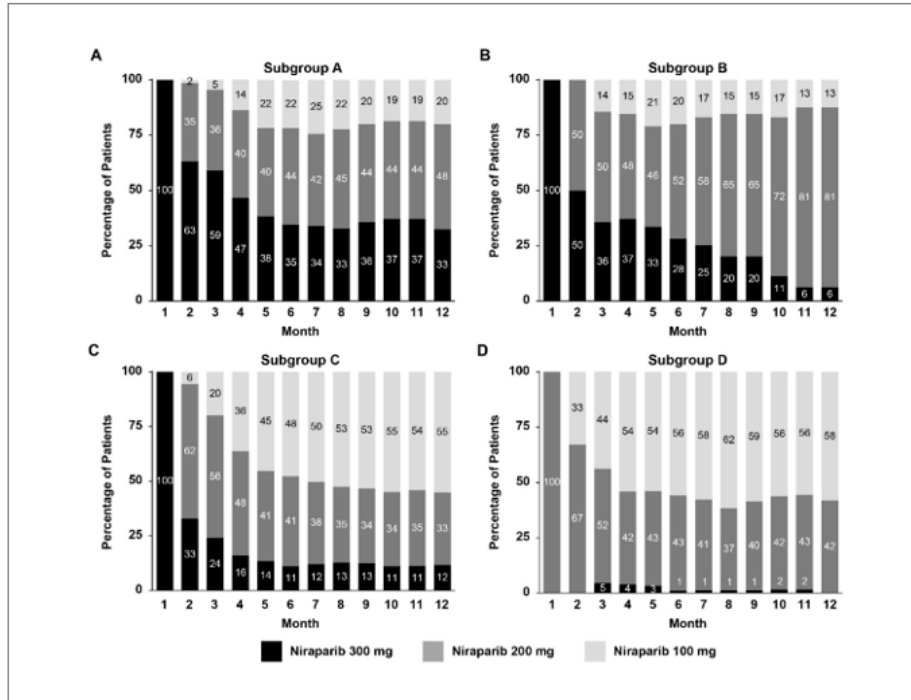
Dosisfordeling for rucaparib i ATHENA-MONO (øverst) [32] og niraparib i PRIMA (nederst)[33].

Figure 6. Percentage of Patients at Each Rucaparib Dose by Month^a





SUPPORTING FIGURE 2. Percentage of Patients at Niraparib Dose Level by Month, by Dose Subgroups



SUPPORTING FIGURE 2. Percentage of patients at niraparib dose level by month. Percentages may not total 100 because of rounding. (A) Subgroup A: 300-mg FSD, baseline BW ≥ 77 kg and PC $\geq 150,000/\mu\text{L}$ (n = 72). (B) Subgroup B: 300-mg ISD, baseline BW ≥ 77 kg and PC $\geq 150,000/\mu\text{L}$ (n = 34). (C) Subgroup C: 300-mg FSD, baseline BW < 77 kg or PC $< 150,000/\mu\text{L}$ (n = 243). (D) Subgroup D: 200-mg ISD (n = 122). Data cutoff date: May 17, 2019. BW indicates body weight; FSD, fixed starting dose; ISD, individualized starting dose; PC, platelet count.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk