

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

| | |
|---------------------|--------------------|
| Godkendelsesdato | 25. september 2019 |
| Ikrafttrædelsesdato | 25. september 2019 |
| Dokumentnummer | 57663 |
| Versionsnummer | 1.0 |

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

Indhold

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Lægemiddelinformationer..... | 4 |
| 2 | Medicinrådets konklusion..... | 4 |
| 3 | Forkortelser..... | 6 |
| 4 | Formål..... | 7 |
| 5 | Baggrund..... | 7 |
| 6 | Metode..... | 9 |
| 7 | Litteratursøgning..... | 9 |
| 8 | Databehandling..... | 10 |
| 9 | Lægemidlets værdi..... | 12 |
| 9.1 | Konklusion klinisk spørgsmål 1..... | 12 |
| 9.1.1 | Gennemgang af studier..... | 13 |
| 9.1.2 | Resultater og vurdering..... | 15 |
| 9.1.3 | Evidensens kvalitet..... | 17 |
| 9.2 | Konklusion klinisk spørgsmål 2..... | 18 |
| 9.2.1 | Gennemgang af studier..... | 21 |
| 9.2.2 | Resultater og vurdering..... | 24 |
| 9.2.3 | Evidensens kvalitet..... | 27 |
| 10 | Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau..... | 27 |
| 11 | Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau..... | 29 |
| 12 | Relation til eksisterende behandlingsvejledning..... | 29 |
| 13 | Referencer..... | 30 |
| 14 | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet..... | 32 |
| 15 | Versionslog..... | 33 |
| 16 | Bilag 1: GRADE-evidensprofiler..... | 34 |
| 16.1 | Cochrane Risk of Bias..... | 34 |
| 16.2 | GRADE-evaluering af evidenskvaliteten..... | 35 |

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at olaparib til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som ikke er kandidater til bevacizumab, giver en **lille merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af olaparib sammenlignet med bevacizumab til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som er kandidater til bevacizumab, **ikke kan kategoriseres**. Medicinrådet forventer dog, at effekten af olaparib samlet set er bedre, og vurderer, at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end for bevacizumab. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

3 Forkortelser

| | |
|----------|---|
| AE | Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>) |
| AR | Bivirkning (<i>adverse reaction</i>) |
| BRCA1/2: | <i>BReast CAncer1/2</i> |
| CI: | Konfidensinterval |
| CFI: | Det kemoterapifrie interval (<i>chemotherapy-free interval</i>) |
| CTCAE: | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> |
| DGCD: | Dansk Gynækologisk Cancer Database |
| EMA: | Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| FACT-O: | <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian cancer</i> |
| FIGO: | <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> |
| HGSC: | High-grade serøst adenokarcinom (<i>high-grade serous carcinoma</i>) |
| HR: | <i>Hazard ratio</i> |
| HRD: | Defekt homolog rekombination (<i>homologous recombination deficiency</i>) |
| ITT: | <i>Intention-to-treat</i> |
| KRIS: | Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin |
| MKRF: | Mindste klinisk relevante forskel |
| OR: | <i>Odds ratio</i> |
| OS: | Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>) |
| PARP: | Poly-ADP-Ribose-Polymeraser |
| PFS: | Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>) |
| PFS2: | Progressionsfri overlevelse 2 (<i>progression free survival 2</i>) |
| PICO: | Population, Intervention, Comparator and Outcome |
| PS | <i>Performance status</i> |
| RECIST: | <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> |
| RR: | Relativ risiko |
| TFST: | Tid til første efterfølgende behandling (<i>time to first subsequent treatment</i>) |
| TOI: | <i>Trial Outcome Index</i> |
| TSST: | Tid til anden efterfølgende behandling (<i>time to second subsequent treatment</i>) |
| VEGF: | <i>Vascular endothelial growth factor</i> |

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af olaparib til nydiagnosticeret avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om olaparib kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

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

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

Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år, og 80 % af patienterne er postmenopausale [1]. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde per år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen i Danmark [2]. Kræft i æggestokkene har den højeste dødelighed blandt de gynækologiske kræftsygdomme, dels fordi sygdommen oftest opdages sent (stadium III-IV) og dels på grund af høj frekvens af recidivudvikling (ca. 80 % af patienterne) [1].

Overlevelsen er blandt andet afhængig af sygdomsstadiet på diagnosepunktet. Ifølge Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD) ligger 5-års overlevelsen for patienter med kræft i æggestokkene i stadie I, II, III eller IV på henholdsvis 87 %, 70 %, 30 % og 15 % (tal fra 2005-2016) [1], og den samlede 5-års overlevelse er ca. 40 %.

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

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer er beskrevet, herunder spiller antal fødsler og brug af p-piller en væsentlig rolle i livstidsrisikoen [3]. Det anslås, at højst 20 % af HGSC er genetisk betinget, med *breast cancer* (BRCA) 1 eller 2 genmutationer (arvelige eller somatiske) som de mest kendte [1]. Forekomsten af BRCA-mutationer hos patienter med kræft i æggestokkene uanset histologisk undertype er 15-20 %, heraf udviser HGSC den højeste frekvens af mutation, mens andre typer af karcinomer (endometrioid adenokarcinom, clear cell adenokarcinom og carcinosarcom) udviser varierende lavere frekvenser [5]. BRCA1/2-mutation er associeret med bedre prognose hos patienter med kræft i æggestokkene uanset histologisk type [6]. Ifølge forslag til nationale guidelines anbefales tests for BRCA-mutationsstatus til alle patienter med kræft i æggestokkene enten ved diagnose eller recidiv [7]. Det skønnes, at ca. 110 af de i alt 550 nydiagnosticerede patienter er BRCA-muterede.

Nuværende behandling

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

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

Termen 'avanceret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller kræft i bughinden' refererer til patienter med kræft i stadium III og IV.

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

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

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

Fagudvalget tager i denne vurdering af olaparib stilling til patienter med nydiagnosticeret avanceret (FIGO-stadium III-IV) BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden. Olaparib gives i tabletform (2 tabletter á 150 mg, to gange dagligt) indtil progression. Fagudvalget skønner, at der i Danmark højst er 110 patienter per år, der er kandidater til behandling.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Den endelige ansøgning fra AstraZeneca blev modtaget den 4. september 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 26. juli 2019.

Ansøgningen indeholder en direkte sammenligning af olaparib og placebo (klinisk spørgsmål 1) og en narrativ gennemgang af data for olaparib og bevacizumab (klinisk spørgsmål 2). Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvæjer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har søgt litteratur som beskrevet i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning den 1. august 2019. Søgningen resulterede i identifikation af 9 publikationer fra 3 randomiserede dobbeltblindede kliniske studier, som opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kan anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål i protokollen. Publikationerne er listet nedenfor (tabel 1). Ansøger identificerede yderligere to publikationer fra to randomiserede dobbeltblindede kliniske studier (SOLO2/ENGOT-Ov21, GOG-252). Disse studier undersøger patienter med recidiverende sygdom, hvorfor de ikke kan anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål. Ansøger anvender i stedet disse studier i deres diskussion af data.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af olaparib

| Reference | Klinisk forsøg | NCT-nummer |
|--|---|----------------|
| Olaparib | | |
| Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. Moore et al. 2018. The New England Journal of Medicine [10]. | SOLO1 | NCT01844986 |
| Bevacizumab | | |
| Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. Burger et al. 2011. The New England Journal of Medicine [11]. | GOG-0218 | NCT00262847 |
| Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. Monk et al. 2013 Gynecologic Oncology [12]. | GOG-0218, opfølgning på livskvalitet | NCT00262847 |
| Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Norquist et al. 2018. Clinical Cancer Research [13]. | GOG-0218, HRR-mutation, rapporterer ikke på relevante effektmål | NCT00262847 |
| Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. Tewari et al. 2019. Journal of Clinical Oncology [14]. | GOG-0218, opfølgning på OS | NCT00262847 |
| A phase III trial in Ovarian Cancer. Perren et al. 2011. The New England Journal of Medicine [15]. | ICON7 | ISRCTN91273375 |
| Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. Stark et al. 2013. Lancet Oncology [16]. | ICON7, opfølgning på livskvalitet | ISRCTN91273375 |
| ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Oza et al. 2015. Lancet Oncology [17]. | ICON7, opfølgning på OS | ISRCTN91273375 |
| ICON7 investigators. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. González Martín et al. 2019. Gynecologic Oncology [13]. | ICON7, subgruppeanalyse | ISRCTN91273375 |

De ovennævnte primærstudier samt *European Product Assessment Report* (EPAR) og produktresumé for olaparib [18,19] og bevacizumab [20,21] udgør datagrundlaget for de analyser, der benyttes til besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Under hvert effektmål fremgår det, hvilke publikationer data er ekstraheret fra.

8 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor olaparib sammenlignes med placebo, har ansøger indsendt data fra den direkte sammenligning, der foreligger fra SOLO1. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Medicinrådet har dog foretaget supplerende beregninger af konfidensintervaller for absolutte effektforskelle for effektmålene 'behandlingsophør på grund af uønskede hændelser' og 'uønskede hændelser grad 3-4'. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- SOLO1 inkluderer patienter i stadium III-IV, både radikalt opererede og patienter med resttumor efter kirurgi. I studiet blev der opnået makroskopisk radikaloperation hos 76 % af patienterne. Ved rapportering af data for det primære og de sekundære effektmål skelnes der ikke mellem disse grupper. Fagudvalget finder, at data for den samlede population kan anvendes til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, som vedrører patienter, som ikke er kandidater til bevacizumab, det vil sige patienter, som ikke har makroskopisk resttumor efter kirurgi. Fagudvalget er opmærksomme på, at dette kan betyde, at effekten ikke estimeres helt korrekt i forhold til den danske population, som ønskes undersøgt.
- Ansøger har indsendt bivirkningsdata i form af uønskede hændelser (*adverse events* (AE'er)), som dækker over hændelser relateret til studiemedicinen (*adverse reactions* (AR'er)) og øvrige hændelser opstået under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil påvirke vurderingen af effektmålet.
- Ansøger har indsendt data for livskvalitet målt ved *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* (FACT-O) *Trial Outcome Index* (TOI)) og ikke for FACT-O, som efterspurgt i protokollen. Effektmålet er opgjort som forskellen i den gennemsnitlige ændring fra baseline og ikke som forskellen i andelen af patienter, som ikke oplever en klinisk relevant forværring. FACT-O TOI er et indekseret mål for FACT-O, som inkluderer fysisk og funktionelt velbefindende og centrale symptomer for kræft i æggestokkene. Fagudvalget finder derfor, at data kan anvendes i diskussionen af den samlede værdi af olaparib.

Klinisk spørgsmål 2

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2, hvor olaparib sammenlignes med bevacizumab, har ansøger foretaget en narrativ beskrivelse af data fra SOLO1, som undersøger olaparib, og data fra GOG-0218 og ICON7, som undersøger bevacizumab. Fagudvalget vurderer ligesom ansøger, at der grundet forskelle mellem studierne ikke foreligger et reelt grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning.

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

- I GOG-0218 og ICON-7 blev resultatet af kirurgi opgjort efter skalaen > 1 cm resttumor ≤ 1 cm resttumor, det vil sige, at antallet af makroradikalt opererede patienter ikke blev opgjort. De makroradikalt opererede er en undergruppe af patienterne, af ukendt størrelse, med ≤ 1 cm resttumor. I GOG-0218 har patienterne stadium III-IV og 66% har > 1 cm resttumor efter kirurgi eller har stadium IV-sygdom, mens ICON7 omfatter patienter i stadium I-IV, hvor 33 % af patienterne har > 1 cm resttumor efter kirurgi, er inoperable eller har stadium IV-sygdom. SOLO1 inkluderer patienter i stadium III-IV, som er enten radikalt opererede (76 %) eller har resttumor efter kirurgi > 0 mm (24 %). Prognosen for patienter med kræft i æggestokkene er væsentlig afhængig af stadium og resultatet efter kirurgi. Patienter i stadium I har bedre prognose end patienter i stadium IV. Patienter uden resttumor efter kirurgi har bedre prognose end patienter med resttumor efter kirurgi.
- BRCA1/2-mutationsstatus blev ikke analyseret i GOG-0218 og ICON7, og dermed er frekvensen af patienter med og uden BRCA1/2-mutation ukendt. Dette afviger fra SOLO1, som undersøger patienter med BRCA1/2-mutation. Patienter med BRCA-mutation har som udgangspunkt en bedre prognose end patienter med BRCA-vildtype.

- Behandling med bevacizumab gives *samtidigt* med kemoterapi efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling, mens olaparib gives som vedligeholdelsesbehandling *efter* endt kemoterapi.
- I alle studier modtager patienterne, som udgangspunkt, 6 serier platin og taxan kemoterapi. I GOG-0218 modtog patienterne op til 22 serier bevacizumab i begge arme (svarende til en behandlingsvarighed op til 69 uger), i ICON7 modtog patienterne op til 18 serier bevacizumab (svarende til en behandlingsvarighed op til 57 uger). I SOLO1 modtog patienterne 6 serier olaparib eller placebo i op til 104 uger.

9 Lægemedlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

Fagudvalget vurderer, at olaparib til patienter med nydiagnosticeret avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden giver en **lille merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Tablet 2: Kategorier og resultater

| Effektmål | Måleenhed | Vigtighed | Forskel i absolutte tal | | Forskel i relative tal | | Aggregeret værdi pr. effektmål |
|-----------------------------------|--|-----------|--|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| | | | Forskel (95 % CI) | Foreløbig værdi | Forskel (95 % CI) | Foreløbig værdi | |
| Samlet overlevelse (OS) | Median OS, mdr. | Kritisk | NR | Kan ikke kategoriseres | HR: 0,95 [0,60; 1,53] | Kan ikke kategoriseres | Kan ikke kategoriseres |
| | OS-rate ved 5 år | | NA | Kan ikke kategoriseres | | | |
| Progressionsfri overlevelse (PFS) | Median PFS, mdr. | Kritisk | Olaparib: NR Placebo: 13,8 mdr. | Kan ikke kategoriseres | HR: 0,30 [0,23; 0,41] | Stor værdi | Stor merværdi |
| | PFS-rate ved 2 år | | 39,0 %-point | Kan ikke kategoriseres | | | |
| Bivirkninger | Andel af patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser | Kritisk | 9,2 %-point [3,8; 13,9] | Negativ værdi | RR: 5,0 [1,56; 16,08] | Negativ værdi | Negativ |
| | Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser | | 20,7 %-point [11,2; 29,0] | Negativ værdi | | | |
| | Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne | | Narrativ beskrivelse | | | | |

| | | | | | | | |
|--|------------------------------|---------------------|----|------------------------|----|----|------------------------|
| Livskvalitet | Ændring i score fra baseline | Vigtig | NA | Kan ikke kategoriseres | NA | NA | Kan ikke kategoriseres |
| Samlet kategori for lægemidlets værdi | | Lille merværdi | | | | | |
| Kvalitet af den samlede evidens | | Lav evidenskvalitet | | | | | |

NA, not available; NR, not reported.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

SOLO1 (NCT01844986) er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase 3-studie. Det inkluderer 491 patienter med avanceret BRCA-muteret high-risk epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledere og primær kræft i bughinden. Efter endt behandling med platinbaseret kemoterapi blev patienterne randomiseret 2:1 til behandling med 300 mg olaparib (260 patienter) eller placebo (131 patienter) to gange dagligt. Patienterne blev stratificeret efter klinisk respons efter platinbaseret kemoterapi (komplet eller partielt).

Studiets primære effektmål er progressionsfri overlevelse (PFS). Studiets sekundære effektmål er anden progressionsfri overlevelse (PFS2), samlet overlevelse (OS), tiden fra randomisering til første efterfølgende terapi eller død og livskvalitet bestemt med FACT-O TOI. Patienter uden tegn på sygdom stoppede behandling efter 2 år, mens patienter med partielt respons efter 2 år fortsatte blindet behandling. Overkrydsning mellem grupper, efter progression, er ikke specificeret i protokollen.

Effektanalyser er udført på data fra *intention-to-treat* (ITT)-populationen. Analyse af det primære effektmål 'PFS' blev udført, da 191 hændelser havde fundet sted. Den mediane opfølgningstid var 40,7 måneder i olaparibgruppen og 41,2 måneder i placebogruppen. Resultatet for OS er baseret på en interimanalyse ved 3 år (datamodenhed, 21 %). Den endelig OS-analyse er planlagt at skulle udføres ved ca. 60 % datamodenhed, hvilket er forventet i 2023 ± 2 år. EMA har stillet krav om, at ansøger indsender opfølgende OS-data den 31. december 2023.

Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis (260 patienter behandlet med olaparib og 131 behandlet med placebo). Den mediane behandlingsvarighed var 24,6 måneder i olaparibgruppen og 13,9 måneder i placebogruppen.

Population

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i SOLO1.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i SOLO1.

| | Olaparib (n = 260) | Placebo (n = 131) |
|---|-------------------------------|------------------------------|
| Alder, år | | |
| Median | 53,0 | 53,0 |
| Range | 29-82 | 31-84 |
| Respons på seneste platinbaserede kemoterapi, n (%) | | |
| Komplet | 213 (82) | 107 (82) |
| Partiel | 47 (18) | 24 (18) |
| Antal cykler af kemoterapi, n (%) | | |
| 4 | 2 (1) | 0 |
| 5 | 2 (1) | 1 (1) |
| 6 | 198 (76) | 106 (81) |
| 7 | 17 (7) | 10 (8) |
| 8 | 18 (7) | 7 (5) |
| 9 | 23 (9) | 7 (5) |
| ECOG PS, n (%) | | |
| Normal aktivitet | 200 (77) | 105 (80) |
| Begrænset aktivitet | 60 (23) | 25 (19) |
| Ukendt | 0 | 1 (1) |
| Tumortype, n (%) | | |
| Æggestokke | 220 (85) | 113 (86) |
| Æggeleder | 22 (8) | 11 (8) |
| Bughinden | 15 (6) | 7 (5) |
| Andet/ukendt | 3 (1) | 0 |
| International FIGO stadium, n (%) | | |
| Stadie III | 220 (85) | 105 (80) |
| Stadie IV | 40 (15) | 26 (20) |
| CA-125 niveau, n (%) | | |
| ≤ ULN | 247 (95) | 123 (94) |
| > ULN | 13 (5) | 7 (5) |
| Ukendt | 0 | 1 (1) |
| Histologisk type, n (%) | | |
| Serøst | 246 (95) | 130 (99) |
| Endometrioid | 9 (3) | 0 |
| Blandet serøst og endometrioid | 5 (2) | 1 (1) |
| BRCA-mutation, n (%) | | |
| BRCA1 | 191 (73) | 91 (69) |
| BRCA2 | 66 (25) | 40 (31) |
| BRCA1 og BRCA2 | 3 (1) | 0 |
| Tidlig cytoreduktiv kirurgi, n (%) | | |
| Makroskopisk restsygdom | 37 (23) | 22 (26) |
| Ingen makroskopisk restsygdom | 123 (76) | 62 (73) |
| Ukendt | 1 (1) | 1 (1) |
| Interval cytoreduktiv kirurgi | | |
| Makroskopisk restsygdom | 18 (19) | 7 (16) |
| Ingen makroskopisk restsygdom | 76 (81) | 36 (84) |
| Ingen kirurgi | 4 (2) | 3 (2) |

Der er balance i baselinekarakteristika mellem olaparib og placeboarmen. Fagudvalget bemærker, at patienterne i studiet generelt er i god performance status (0-1), responderer på kemoterapi (18 % med partielt respons og 82 % med komplet respons) og er BRCA-muterede. Fagudvalget bemærker desuden, at der er en høj andel af makroradikalt opererede patienter (76 %). Patienterne har også lavt CA125, hvilket er associeret med et bedre respons. Alle ovenfor nævnte faktorer påvirker patienternes prognose i en positiv retning. Fagudvalget vurderer overordnet set, at studiepopulationen er sammenlignelig med en tilsvarende dansk patientpopulation. Dog påpeger fagudvalget, at patienternes etnicitet ikke er publiceret, hvorfor det ikke er muligt for fagudvalget at afgøre, om populationen i SOLO1 afviger fra den danske på denne parameter. Studiet finder sted i centre i Australien, Brasilien, Canada, Kina, Frankrig, Israel, Italien, Japan, Holland, Polen, Rusland, Sydkorea, Spanien, Storbritannien og USA.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Samlet overlevelse (kritisk)

Median OS er ikke nået for hverken olaparib- eller placebogruppen. OS-raten ved 5 år er ikke nået. Andelen af patienter i live ved 4 år er estimeret ud fra Kaplan-Meier-kurven. Efter 4 år var 75,2 % i live i olaparibgruppen, mens 74,8 % var i live i placebogruppen. Ved seneste data cut off (17. maj 2018) var 70,4 % i live i olaparibgruppen, mens 69,5 % var i live i placebogruppen. Da der ikke er tilgængelig evidens på de efterspurgte parametre, kan værdien af olaparib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'hazard ratio (HR)' er 0,95 [0,60; 1,53]. På grund af usikkerhed omkring den relative effektforskel kan værdien af olaparib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af olaparib sammenlignet med placebo **ikke kan kategoriseres**, hvad angår OS (lav evidenskvalitet).

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

Median PFS for gruppen behandlet med olaparib er ikke nået. Til sammenligning er median PFS for gruppen behandlet med placebo 13,8 måneder. Ved 2 år er 73,6 % progressionsfri i olaparibgruppen, mens 34,6 % er progressionsfri i placebogruppen, hvilket svarer til en forskel mellem grupperne på 39,0 %-point. Konfidensintervallet kan ikke beregnes. Da der ikke er tilgængelige usikkerhedsmål kan værdien af olaparib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel (HR = 0,30 [0,23; 0,41]) indplacerer olaparib i kategorien **stor merværdi**, da konfidensintervallets øvre grænse er mindre end 0,75 og risikoen er større end 5 % i de sammenlignende grupper [10,19]. Baseret på den relative effektforskel har olaparib foreløbigt en **stor merværdi**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at olaparib sammenlignet med placebo har en **stor merværdi**, hvad angår PFS (moderat evidenskvalitet). Fagudvalget lægger vægt på, at den relative effektforskel indplacerer olaparib i kategorien 'stor merværdi'. Desuden lægger fagudvalget vægt på størrelsesordenen af den absolutte forskel i PFS-rate efter 2 år. Fagudvalget finder det positivt, at median PFS ikke er nået med en opfølgningstid på 41 måneder.

Bivirkninger (kritisk)

Effektområdet vurderes samlet ud fra behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, uønskede hændelser grad 3-4 (CTC etc.) samt en kvalitativ gennemgang af bivirkningerne.

Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser

30 ud af 260 patienter (11,5 %) behandlet med olaparib og 3 ud af 131 patienter (2,3 %) behandlet med placebo ophørte på grund af uønskede hændelser [10]. Det svarer til en forskel på 9,2 %-point [3,8; 13,9] til fordel for placebo. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger dermed over den justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5 %-point. Baseret på den absolutte effektforskel har olaparib foreløbigt en **negativ værdi**.

Den relative effektforskel (relativ risiko (RR) = 5,00 [1,56; 16,08]) indplacerer olaparib i kategorien 'negativ værdi', da konfidensintervallets nedre grænse er større end 1,00. Da der er få hændelser, er der stor usikkerhed omkring estimatet, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval. Baseret på den relative effektforskel har olaparib foreløbigt en **negativ værdi**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at olaparib sammenlignet med placebo har en **negativ værdi**, hvad angår behandlingsophør på grund af uønskede hændelser (lav evidenskvalitet).

Uønskede hændelser grad 3-4

102 patienter ud af 260 (39,2 %) behandlet med olaparib og 24 ud af 131 patienter (18,5 %) behandlet med placebo oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4 [10]. Det svarer til en absolut forskel på 20,7 %-point [11,2; 29,0] til fordel for placebo. Fagudvalget bemærker, at dette er forventeligt i sammenligningen med en aktiv behandling med placebo. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger dermed over den justerede mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Baseret på den absolutte effektforskel har olaparib foreløbigt en **negativ værdi**.

Den relative effektforskel (RR = 2,13 [1,44; 3,14]) indplacerer olaparib i kategorien 'negativ værdi', da konfidensintervallets nedre grænse er større end 1,00. Baseret på den relative effektforskel har olaparib foreløbigt en **negativ værdi**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at olaparib sammenlignet med placebo har en **negativ værdi**, hvad angår uønskede hændelser grad 3-4 (lav evidenskvalitet).

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

Bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib er for størstedelen af let eller moderat sværhedsgrad (grad 1-2) og kræver i en del tilfælde dosisreduktion men generelt ikke afbrydelse af behandling [18].

De alvorligste bivirkninger (grad ≥ 3), som forekommer hos mindst 2 % af patienterne, er anæmi (16 %), neutropeni (6 %), træthed (13,9 %), leukopeni (3 %), trombocytopeni (2 %) og opkastning (2 %). De hyppigste bivirkninger, som ses hos mindst 10 % af patienterne, er kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi,

træthed, hovedpine, smagsforstyrrelser, nedsat appetit, svimmelhed, øvre abdominalsmerter, hoste, åndenød, anæmi, neutropeni, trombocytopeni og leukopeni [18].

Baseline-test efterfulgt af månedlig monitorering af komplette blodtal anbefales i de første 12 måneder af behandlingen og regelmæssigt efter dette tidspunkt for at monitorere for klinisk signifikante ændringer i en eller flere parametre under behandling, som kunne kræve afbrydelse af doseringen eller dosisreduktion og/eller understøttende behandling [18]. I SOLO1 er det angivet, at i olaparib- og placebogruppen ophørte henholdsvis 12 % og 2 % fuldstændigt behandlingen på grund af bivirkninger, 28 % og 3 % fik reduktion af dosis på grund af bivirkninger men fortsatte behandlingen, 52 % og 17 % havde midlertidig behandlingspause på grund af bivirkninger, som førte til én af tre handlinger: genoptagning i samme dosis, genoptagning i reduceret dosis eller dosisophør [19].

Samlet vurdering

Samlet vurderer fagudvalget, at olaparib har en **negativ værdi** sammenlignet med placebo, hvad angår bivirkninger. Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib generelt er reversible i klinisk praksis.

Livskvalitet (vigtig)

I SOLO1 blev livskvalitet vurderet ved hjælp af FACT-O TOI, som er et indekseret mål for FACT-O [22]. FACT-O TOI inkluderer fysisk og funktionelt velvære og centrale symptomer for kræft i æggestokkene (skala 0-104). FACT-O inkluderer desuden følelsesmæssigt og socialt velvære (skala 0-152), og giver dermed et indblik i flere områder af patienternes livskvalitet. Ansøger har ikke leveret data for livskvalitet målt ved FACT-O, som efterspurgt i protokollen. Baseret herpå kan værdien af olaparib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Fagudvalget bemærker dog, at der for FACT-O TOI ikke blev observeret en klinisk relevant ændring fra baseline for hverken olaparib- eller placebogruppen (10 % forskel i forhold til baseline) [23]. Baselinescore var 73,6 og 75,0 i henholdsvis olaparib- og placebogruppen. Ved 24 måneder var den gennemsnitlige forskel fra baseline 0,3 point [-0,72; 1,32] og 3,3 point [1,84; 4,76] i henholdsvis olaparib- og placebogruppen, svarende til en forskel på 3,00 point [1,2; 4,8] til fordel for placebo.

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af olaparib sammenlignet med bevacizumab **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer dog, at effekten af olaparib samlet set er bedre, og at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end bevacizumab.

I tabellen herunder fremgår effekten for hvert effektmål for hvert studie, som indgår i den narrative gennemgang samt den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Tabel 3: Kategorier og resultater

| Effekt mål | Måleenhed | Vigtighed | SOLO1 | GOG-218 | ICON7 |
|-----------------------------------|---|-----------|---|---|---|
| Samlet overlevelse (OS) | Median OS i antal måneder | Kritisk | Placebo: NR Olaparib: NR HR 0,95; 95 % CI 0,60-1,53 | Placebo: 39,3 Bevacizumab initiering: 38,7 Bevacizumab kontinuert: 39,7 Placebo vs. bevacizumab initiering: HR: 1,04; 95 % CI 0,83-1,30 Placebo vs. bevacizumab kontinuert: HR: 0,91; 95 % CI 0,73-1,15 | Standard: 58,6 Bevacizumab: 58,0 HR: 0,99; 95 % CI 0,85-1,14 Pt. med høj risiko for progression (n = 465) Standard: 34,5 Bevacizumab: 39,3 |
| | OS-rate ved 5 år | | NA | NA | NA |
| Progressionsfri overlevelse (PFS) | Median PFS i antal måneder | Kritisk | Samlede population: Placebo: 14,1 Olaparib: NR HR 0,28; 95 % CI 0,20-0,39 Pt. m. stadium IV-sygdom: Placebo: 11,3 Olaparib: 29,4 HR: 0,44; 95 % CI 0,25-0,77 | Placebo: 10,3 Bevacizumab initiering: 11,2 Bevacizumab kontinuert: 14,1 Placebo vs. bevacizumab initiering: HR: 0,91; 95 % CI 0,80-1,04 Placebo vs. bevacizumab kontinuert: HR: 0,72; 95 % CI 0,63-0,82 | Standard: 17,4 Bevacizumab: 19,8 HR 0,87; 95 % CI 0,77-0,99 Pt. med høj risiko for progression (n=465) Standard: 10,5 Bevacizumab: 16,0 HR: 0,73; 95 % CI 0,60-0,93 |
| | PFS-rate ved 2 år | | Samlede population: Placebo: 34,6 % Olaparib: 73,6 % Pt. m. stadium IV-sygdom: Placebo: N/A Olaparib: N/A | NA | NA |
| Bivirkninger | Andel af patienter, der ophører behandling pga. | Kritisk | Placebo: 2,3 % Olaparib: 11,5 % | Placebo: 11,1 % Bevacizumab: 25,2 % | Standard: NA Bevacizumab: 22 % |

| | | | | | |
|--|---|------------------------|---|---|---|
| | uønskede hændelser | | | | |
| | Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser | | Placebo: 18 % Olaparib: 39,2 % | Placebo: 20 % Bevacizumab: 52 % | Standard: 56 % Bevacizumab: 66 % |
| | Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne | | Narrativ beskrivelse | | |
| Livskvalitet | Andel patienter, der ikke viser klinisk signifikant forværring i livskvalitet | Vigtig | Opgjort ved FACT-O TOI. Baselinescore var 73,6 i olaparib-gruppen og 75,0 i placebogruppen. Der blev ikke observeret en klinisk relevant ændring fra baseline, eller forskel mellem olaparib- og placebogruppen | Opgjort ved FACT-O TOI. Scoren steg fra 67,4 til 77,8, 6 måneder efter kemoterapifasen. Der blev ikke observeret nogen forskel mellem bevacizumab og placebo i vedligeholdelsesfasen. | Opgjort ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-OV28. Baselinescore var 58,6 i standardgruppen og 55,1 i bevacizumabgruppen. Efter endt kemobehandling var den 64 vs. 59 mens den efter endt bevacizumab-behandling var 76 vs. 69. |
| Samlet kategori for lægemidlets værdi | | Kan ikke kategoriseres | | | |
| Kvalitet af den samlede evidens | | Kan ikke vurderes | | | |

9.2.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 anvendes data fra tre randomiserede dobbeltblindede kliniske studier, SOLO1, GOG-0218 og ICON7. Studie- og baselinekarakteristika for SOLO1 er beskrevet under afsnit 9.1.1. Nedenfor ses en kort opsummering af baselinekarakteristika for SOLO1 og en beskrivelse af studie- og baselinekarakteristika for GOG-0218 og ICON7.

SOLO1

Patienterne i SOLO1 er selekteret på baggrund af BRCA-mutationsstatus. Patienterne i studiet har stadium III-IV-sygdom. Ca. 76 % af patienterne er radikalt opererede (ingen resttumor), og 24 % har resttumor efter kirurgi > 0 mm. På denne parameter adskiller patienterne i studiet sig fra den danske population, som ønskes undersøgt; nemlig patienter med resttumor efter kirurgi.

GOG-0218

Karakteristika

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

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

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

Population

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i GOG-0218.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i GOG-0218

| Karakteristika | Bevacizumab-initiering (n = 625) | Bevacizumab kontinuert (n = 623) | Kontrolgruppe (n = 625) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Alder -år | | | |
| Median | 60 | 60 | 60 |
| Range | 24-88 | 22-89 | 25-86 |
| Race/etnisk gruppe, n (%)* | | | |
| <i>Non-Hispanic white</i> | 519 (83,0) | 521 (83,6) | 526 (84,2) |
| <i>Asian</i> | 37 (5,9) | 39 (6,3) | 41 (6,6) |
| <i>Non-Hispanic black</i> | 28 (4,5) | 27 (4,3) | 25 (4,0) |
| <i>Hispanic</i> | 28 (4,5) | 25 (4,0) | 21 (3,4) |
| <i>Andet eller ikke specificeret</i> | 13 (2,1) | 11 (1,8) | 12 (1,9) |
| GOG performance status, n (%)** | | | |
| 0 | 315 (50,4) | 305 (49,0) | 311 (49,8) |
| 1 | 270 (43,2) | 267 (42,9) | 272 (43,5) |
| 2 | 40 (6,4) | 51 (8,2) | 42 (6,7) |
| Stadium/debulking status, n (%) | | | |
| III (makroskopisk, ≤ 1 cm) | 205 (32,8) | 216 (34,7) | 218 (34,9) |
| III (> 1 cm) | 256 (41,0) | 242 (38,8) | 254 (40,6) |
| IV | 164 (26,2) | 165 (26,5) | 153 (24,5) |
| Histologisk type, n (%)§ | | | |
| Serøst adenokarcinom | 519 (83,0) | 524 (84,1) | 541 (86,6) |
| Endometrioidt adenokarcinom | 14 (2,2) | 24 (3,9) | 21 (3,4) |
| Clear celle adenokarcinom | 23 (3,7) | 20 (3,2) | 12 (1,9) |
| Mucinøst adenokarcinom | 5 (0,8) | 8 (1,3) | 6 (1,0) |
| Andet/ikke specificeret | 64 (10,2) | 47 (7,5) | 45 (7,2) |
| Tumor grad, n (%)§ | | | |
| 3 | 465 (74,4) | 460 (73,8) | 445 (71,2) |
| 2 | 86 (13,8) | 97 (15,6) | 102 (16,3) |
| 1 | 28 (4,5) | 18 (2,9) | 36 (5,8) |
| Ikke graderet | 46 (7,4) | 48 (7,7) | 42 (6,7) |

*Race/etnicitet er selvrapporteret, og betegnelserne stammer direkte fra studiet. **En Gynecologic Oncology Group (GOG) performance status score på 0 indikerer, at patienten er aktiv uden restriktioner, 1 indikerer, at patienten har nedsat fysisk formåen men ambulat, mens 2 indikerer, at patienten ikke er ambulant og ikke kan arbejde §Histologisk type og tumorgrad blev hentet fra den centrale GOG Pathology Committee revision opdateret i september 2010. Alle clear celle tumorer blev klassificeret som grad 3.

Der er balance i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen. Fagudvalget bemærker, at patienterne i studiet ikke er selekteret på baggrund af BRCA-mutationsstatus, hvorfor frekvensen af patienter med BRCA-mutation er uvis. På denne parameter afviger populationen fra den danske population, som ønskes undersøgt. Patienterne i GOG-0218 har stadium III- eller IV-sygdom. Henholdsvis 34 % og 40 % af patienterne i stadium III har ≤ 1 cm og > 1 cm resttumor efter kirurgi. Ca. 26 % af patienterne har stadium IV-sygdom. Populationen er på denne parameter sammenlignelig med den danske population, som ønskes undersøgt. Fagudvalget bemærker desuden, at patienterne er i bedre PS (0-1) sammenlignet med en tilsvarende dansk patientpopulation. Patienter med > 1 cm resttumor efter kirurgi eller stadium IV-sygdom vil i dansk kontekst være kandidater til bevacizumab. Bortset fra BRCA-mutationsstatus finder fagudvalget overordnet, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske patientpopulation, som ønskes undersøgt i klinisk spørgsmål 2.

Karakteristika

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

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

Effektanalyser udføres i ITT-populationen. Resultatet af analysen rapporteres mindst 12 måneder efter, at den sidste patient er blevet randomiseret til forsøget. Dette for at sikre, at alle patienter har afsluttet behandlingen i forsøget, før resultaterne offentliggøres. Cut off for analyser af PFS og OS var den 30. november 2010 efter en median opfølgningsperiode på 28 måneder og i alt 378 dødsfald.

Population

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i ICON7.

Table 5 Baselinekarakteristika for patienter i ICON7

| Karakteristika | Standardbehandling (n = 764) | Bevacizumab (n = 764) |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Alder, år | | |
| Median (range) | 57 (18-81) | 57 (24-82) |
| Race, n (%) | | |
| Kaukasier | 737 (96) | 730 (96) |
| Andet | 27 (4) | 34 (4) |
| ECOG PS, n (%) | | |
| 0 | 358 (47) | 334 (45) |
| 1 | 354 (47) | 366 (49) |
| 2 | 43 (6) | 45 (6) |
| Tumorudgangspunkt, n (%) | | |
| Æggestok (epitelial) | 667 (87) | 673 (88) |
| Æggeleder | 29 (4) | 27 (4) |
| Primær bughinde | 56 (7) | 50 (6) |
| Multiple | 12 (2) | 14 (2) |
| Histologi, n (%) | | |
| Serøst adenokarcinom | 529 (69) | 525 (69) |
| Mucinøst adenokarcinom | 15 (2) | 19 (2) |
| Endometrioidt adenokarcinom | 57 (7) | 60 (8) |
| Clear celle adenokarcinom | 60 (8) | 67 (9) |
| Mixed adenokarcinom | 48 (6) | 40 (5) |
| Andet | 55 (7) | 53 (7) |
| FIGO-stadium, n (%) | | |
| I/IIA | 75 (10) | 67 (9) |
| IIB/IIC | 70 (9) | 70 (9) |
| III | 14 (2) | 18 (2) |
| IIIA | 32 (4) | 22 (3) |
| IIIB | 44 (6) | 45 (6) |
| IIIC | 432 (57) | 438 (57) |
| IV | 97 (12) | 104 (13) |

| | | |
|--|----------|----------|
| Gradering, n (%) | | |
| Grad 1 -højt differentieret | 56 (7) | 41 (5) |
| Grad 2 -moderat differentieret | 142 (19) | 175 (23) |
| Grad 3 -lavt differentieret | 556 (74) | 538 (71) |
| Operabilitet/debulking, n (%) | | |
| Inoperabel | 17 (2) | 13 (2) |
| Residual tumor > 1 cm | 195 (26) | 192 (26) |
| Residual tumor ≤ 1 cm | 552 (74) | 559 (74) |
| Høj risiko for progression (FIGO >1cm/IV debulking), n (%) | | |
| Nej | 530 (69) | 533 (70) |
| Ja | 234 (31) | 231 (30) |
| GCIIG-gruppe, n (%) | | |
| ANZGOG (Australien & New Zealand) | 37 (5) | 39 (5) |
| AGO-OVAR (Tyskland) | 266 (35) | 267 (35) |
| GEICO (Spanien) | 19 (3) | 22 (3) |
| GINECO (Frankrig) | 98 (13) | 98 (13) |
| MRC/NCRI (UK) | 187 (24) | 188 (25) |
| NCIC CTG (Canada) | 61 (8) | 57 (7) |
| NSGO (DK/FIN/NOR/SVE) | 96 (12) | 93 (12) |
| FIGO og operations stadium, n (%) | | |
| FIGO I-III & residualsygdom ≤ 1 cm | 508 (66) | 518 (68) |
| FIGO I-III & residualsygdom > 1 cm | 150 (20) | 140 (18) |
| FIGO III inoperable og IV | 106 (14) | 106 (14) |
| Intention om start af kemoterapi efter operation, n (%) | | |
| ≤ 4 uger | 328 (43) | 326 (43) |
| > 4 uger | 436 (57) | 438 (57) |

Der er balance i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen. Fagudvalget bemærker, at patienterne i studiet ikke er selekteret på baggrund af BRCA-mutationsstatus, hvorfor frekvensen af patienter med BRCA-mutation er uvis. På denne parameter afviger population fra den danske population, som ønskes undersøgt. Patienterne i ICON7 har stadium I-IV-sygdom. Henholdsvis 67 % og 19 % af patienterne med stadium I-III har ≤ 1 cm og > 1 cm resttumor efter kirurgi. 14 % af patienterne er stadium III-inoperable eller stadium IV. Patienter med > 1 cm resttumor efter kirurgi eller stadium IV-sygdom vil i dansk kontekst være kandidater til bevacizumab. Dog adskiller populationen sig fra den danske, som ønskes undersøgt, idet den også inkluderer patienter i stadium I-II, som har en væsentlig bedre prognose. Fagudvalget bemærker desuden, at patienterne er i bedre PS (0-1) sammenlignet med en tilsvarende dansk patientpopulation. Bortset fra BRCA-mutationsstatus og inkludering af patienter med stadium I-II, finder fagudvalget, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske patientpopulation, som ønskes undersøgt i klinisk spørgsmål 2.

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Samlet overlevelse (kritisk)

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

Fagudvalget bemærker, at data for OS ikke er modne.

I GOG-0218 er median OS nået for alle grupper, men der er ikke rapporteret OS-rater. Median OS er 39,3 måneder, 38,7 måneder og 39,7 måneder for henholdsvis placebo-, bevacizumab initierings- og bevacizumab kontinuertgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er for placebogruppen vs. bevacizumab initieringsgruppen 1,04 [0,83; 1,30], mens HR for placebogruppen vs. bevacizumab kontinuertgruppen er 0,91 [0,73; 1,15] [24].

I ICON7 er median OS nået for alle grupper, men der er ikke rapporteret OS-rater. Median OS er 58,6 måneder og 58,0 måneder for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen. Den relative effektforskel (HR) er 0,99 [0,85; 1,14]. For en subgruppe af patienter med høj risiko for progression er median OS 34,5 måneder og 39,3 måneder for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen [17,25].

Fagudvalget vurderer, at værdien af olaparib sammenlignet med bevacizumab **ikke kan kategoriseres**, hvad angår OS.

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

I SOLO1 er median PFS for den samlede population i placebogruppen 14,1 måneder, mens den ikke er nået for olaparibgruppen. Den relative effektforskel, 'HR' er 0,28 [0,20-0,39]. PFS-raten for den samlede population ved 2 år er 34,6 % og 73,6 % for henholdsvis placebo- og olaparibgruppen. Median PFS for stadium IV-patienter er 11,3 og 29, 4 måneder i henholdsvis placebo- og olaparibgruppen, mens data for PFS-raten ved 2 år ikke er oplyst for denne undergruppe. Den relative effektforskel 'HR' er 0,44 [0,25; 0,77] [10,19].

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

I ICON7 er median PFS nået for alle grupper, men der er ikke rapporteret PFS-rater. Median PFS er 17,4 og 19,8 måneder for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,87 [0,77; 0,99]. For en subgruppe af patienter med høj risiko for progression er median PFS 10,5 og 16,0 måneder for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen. Den relative effektforskel 'HR' er 0,73 [0,60; 0,93] [20,25].

Fagudvalget vurderer, at værdien af olaparib sammenlignet med bevacizumab **ikke kan kategoriseres**, hvad angår PFS.

Bivirkninger (kritisk)

Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser

I SOLO1 er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser 2,3 % og 11,5 % i henholdsvis placebo- og olaparibgruppen [10,19].

I GOG-0218 er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser 11,1 % og 25,2 % i henholdsvis placebo- og bevacizumabgruppen [20].

I ICON7 er andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser 3 % og 16 % i henholdsvis standardbehandlingsgruppen (udelukkende behandlet med kemoterapi) og bevacizumabgruppen (både behandlet med kemoterapi og bevacizumab) [20,25].

Fagudvalget vurderer, at værdien af olaparib sammenlignet med bevacizumab **ikke kan kategoriseres**, hvad angår behandlingsophør på grund af uønskede hændelser.

Uønskede hændelser grad 3-4

I SOLO1 er andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser 18 % og 39,2 % i henholdsvis placebo- og olaparibgruppen [10,19].

I GOG-0218 er andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser 20 % og 52 % i henholdsvis placebo- og bevacizumabgruppen [20].

I ICON7 er andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser 56 % og 66 % i henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen [20,25].

Fagudvalget vurderer, at værdien af olaparib sammenlignet med bevacizumab **ikke kan kategoriseres**, hvad angår uønskede hændelser grad 3-4.

Kvalitative gennemgang af bivirkninger

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

De alvorligste bivirkninger forbundet med behandling med bevacizumab er gastrointestinale perforationer (hos ca. 2 % af patienterne) og fistler (hos ca. 2 % af patienterne), blødninger (op til 7 % af patienterne), arterielle (op til 3,8 % af patienterne) og venøse tromboembolier (op til 17 % af patienterne).

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

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

Samlet vurdering

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

Livskvalitet (vigtig)

I SOLO1 blev livskvaliteten vurderet ved hjælp af FACT-O TOI. Baselinescore var 73,6 i olaparibgruppen og 75,0 i placebogruppen. Der blev ikke observeret en klinisk relevant ændring fra baseline eller forskel mellem olaparib- og placebogruppen [10,19].

I GOG-0218 blev livskvaliteten vurderet ved hjælp af FACT-O TOI. 6 måneder efter kemoterapifasen steg scoren fra 67,4 til 77,8. Der blev ikke observeret nogen forskel mellem bevacizumab- og placebogruppen i vedligeholdelsesfasen [12].

I ICON7 blev livskvaliteten vurderet ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-OV28. Baselinescore var 58,6 i standardbehandlingsgruppen og 55,1 i bevacizumabgruppen. Efter endt kemobehandling var den 64 vs. 59, mens den efter endt bevacizumabbehandling var 76 vs. 69 for henholdsvis standardbehandlings- og bevacizumabgruppen [16]

Fagudvalget vurderer, at værdien af olaparib sammenlignet med bevacizumab **ikke kan kategoriseres**, hvad angår livskvalitet.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 kan ikke vurderes.

10 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at olaparib til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som ikke er kandidater til bevacizumab, giver en:

- **lille merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidens kvalitet).

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på, at olaparib på aggregeret niveau har en stor merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår PFS. Den relative effektforskel indplacerer olaparib i kategorien stor merværdi. Desuden lægger fagudvalget vægt på størrelsesordenen af den absolutte forskel i PFS-rate efter 2 år, og at median PFS ved behandling med olaparib ikke er nået med en opfølgningstid på 41 måneder. Ved

vedligeholdelsesbehandling afspejler PFS tiden til næste linje med platinbaseret kemoterapi. Længden af det platinfrie interval er bestemmende for valg af efterfølgende behandling, hvilket fagudvalget anser som en vigtig patientrelateret parameter. Derfor finder fagudvalget, at den markante forskel i PFS er af stor værdi for patienten og vægter det højt i den samlede vurdering.

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

Fagudvalget vurderer, at der er en negativ værdi af olaparib, hvad angår uønskede hændelser grad 3-4, men finder, at størstedelen af de uønskede hændelser er reversible ved dosisreduktion. Fagudvalget bemærker, at størrelsesordenen i forskellen af uønskede hændelser grad 3-4 er forventelig, når en aktiv behandling sammenlignes med placebo. Bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib er for størstedelen af let eller moderat sværhedsgrad (grad 1-2) og kræver i en del tilfælde dosisreduktion men generelt ikke afbrydelse af behandling.

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

Den markante forskel i PFS mellem de to arme i studiet og de præsenterede data på FACT-O-TOI med sammenlignelig livskvalitet mellem de to grupper affødte en faglig diskussion i fagudvalget om hvorvidt merværdien skulle kategoriseres som moderat eller lille. Der er ikke tale om skarpt adskilte kategorier og fagudvalget kom frem til 'lille merværdi.

Konklusion af klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget finder, at olaparib til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som er kandidater til bevacizumab:

- **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med bevacizumab (evidens kan ikke vurderes). Fagudvalget forventer dog, at effekten af olaparib samlet set er bedre, og vurderer, at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end for bevacizumab.

Som beskrevet i afsnit 8 er der væsentlige forskelle mellem populationerne i SOLO1, GOG-0218 og ICON7. Den samlede population i ICON7 omfatter patienter i stadium I-IV med resttumor efter kirurgi. Det faktum, at en andel af patienterne er i stadium I-II, gør, at prognosen for den samlede population som udgangspunkt er bedre end for populationerne i de øvrige to studier. Det kan bevirke en overestimering af effekten af bevacizumab. Den samlede population i GOG-0218 omfatter patienter i stadium III-IV med resttumor efter kirurgi, hvorfor prognosen for patienterne i dette studie som udgangspunkt er dårligere end for patienter i de øvrige to studier. Det kan bevirke en underestimering af effekten af bevacizumab. Den undersøgte population i SOLO1 omfatter patienter i stadium III-IV, som overvejende er uden resttumor efter kirurgi, hvorfor prognosen for patienterne i dette studie som udgangspunkt er mere favorabel end for patienter med resttumor efter kirurgi. Det kan bevirke en overestimering af effekten af olaparib. Datagrundlaget er for nuværende det eneste tilgængelige. Fagudvalget har derfor – på trods af forskelle i studierne – foretaget en sammenstilling af data.

Fagudvalget lægger vægt på, at de tilgængelige data for bevacizumab indikerer, at behandling med bevacizumab ikke resulterer i forlænget OS på trods af forlænget PFS. For olaparib er OS-data endnu ikke

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

Fagudvalget bemærker, at færre patienter behandlet med olaparib sammenlignet med bevacizumab ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser. Der rapporteres også færre uønskede hændelser af grad 3-4 hos patienter behandlet med olaparib. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib generelt er reversible i klinisk praksis blandt andet ved hjælp af dosisreduktion. Dette er ikke altid tilfældet for bevacizumab, hvor behandlingen ikke kan dosisreduceres eller pauseres. Dog kan de fleste tilfælde af hypertension reguleres medicinsk, og behandlingen kan fortsætte. De fleste tilfælde af venøse embolier kan også behandles uden mén for patienten, dog afbrydes behandlingen ofte. Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel på behandling med olaparib og bevacizumab, hvad angår livskvalitet, da de rapporterede data er indsamlet med forskellige redskaber. På trods af forskelle mellem studierne, vurderer fagudvalget, at sikkerhedsprofilen for olaparib ikke er dårligere end for bevacizumab.

11 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at olaparib til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som ikke er kandidater til bevacizumab, giver en **lille merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af olaparib sammenlignet med bevacizumab til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som er kandidater til bevacizumab, **ikke kan kategoriseres**. Medicinrådet forventer dog, at effekten af olaparib samlet set er bedre, og vurderer, at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end for bevacizumab. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

12 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ingen RADS-behandlingsvejledning for kræft i æggestokkene, æggeledeerne og primær kræft i bughinden. Medicinrådet vil i 2019 udarbejde en behandlingsvejledning på området.

Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anvendes sekventielt. Olaparib er også indiceret til behandling af patienter med BRCA-muteret recidiverende high-grade serøst adenokarcinom i æggestokkene, herunder æggeledeerne og primær kræft i bughinden. Hvis patienter med nydiagnosticeret avanceret BRCA-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden behandles med olaparib i 1. linje, kan de dermed ikke tilbydes denne behandling ved tilbagefald, da der ikke foreligger evidens for effekt af sekventiel behandling på nuværende tidspunkt.

Behandling af tilbagefald retter sig efter almindelige kliniske retningslinjer med kemoterapi og vedligeholdelse med bevacizumab, hvis dette ikke er givet før.

13 Referencer

1. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinier for visitation , diagnostik og kontrol af epitelial ovarie- , tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. 5. udgave. Dgcg. 2016;1–10.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=242&country=208>
3. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [internet]. 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555088>
4. Hare-bruun H. Dansk Gynækologisk Cancer Database Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. 2017;
5. Galic V, Coleman RL, Herzog TJ. Unmet Needs in Ovarian Cancer : Dividing Histologic Subtypes to Exploit Novel Targets and Pathways. 2013;698–707.
6. Huang Y. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis. An updated meta-analysis. 2017;
7. Charlotte Lautrup, Uffe Birk Jensen, Anders Bojesen, Mads Thomassen, Thomas van Overeem Hansen, Anne-Marie Gerdes, Jan Blaakær, Henrik Roed, Ulla Peen, Karina Dahl Steffensen, Bente Lund, Lotte Nedergaard Thomsen EH. Forslag til national guideline for genetisk udredning af patienter med ovariecancer . 2018. 1–4 sider.
8. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25. Tilgængelig fra: <http://www.dgcg.dk/>
9. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination. *J Med Chem*. 2015;58(8):3302–14.
10. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;2495–505.
11. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer for the Gynecologic Oncology Group*. Seattle Cancer Care Alliance, Seattle (BEG Minneap (MB); Harvard Med Sch Massachusetts General Hosp Bost (MJB). 2011;26(29):2473–83.
12. Monk, Bradley J.; Huang, Helen Q.; Burger, Robert S.; Mannel, Robert S.; Homesley, Howard D.; Fowler, Jeffrey; Greer, Benjamin E.; Boente, Matthew; Liang, Sharon X. and Wenzel L. Patient Reported Outcomes of a Randomized, Placebo- Controlled Trial of Bevacizumab in the Front-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* [internet]. 2013;128(3):573–8. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4099057/>
13. No Title.
14. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;JCO.19.01009.
15. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484–96.
16. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L SM, Hilpert F, Cervantes A, Brown J,

- Lanceley A, Velikova G, Sabate E PJ, Carey MS, Beale P, Qian W, Swart AM, Oza A PT. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2013;14(3):236–43. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596061/>
17. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2015;16(8):928–36. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515000868>
 18. European Medicines Agency EMA. Produktresumé - Lynparza. 2019.
 19. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment report - Lynparza. 2019.
 20. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment Report - Avastin [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 21. European Medicines Agency EMA. Produktresumé - Avastin [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf
 22. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol* [internet]. 2001 [citeret 16. april 2018];19(6):1809–17. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.6.1809>
 23. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Zee B, Tu D. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials : basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 2005;41:280–7.
 24. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;JCO.19.01009. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01009>
 25. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2011;365(26):2484–96. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1103799>

14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

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

Medicinrådets sekretariat

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

15 Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|--------------------|---------------------------|
| 1.0 | 25. september 2019 | Godkendt af Medicinrådet. |

16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias

| Risiko for bias – SOLO1 | Vurdering | Begrundelse |
|---|--|--|
| Random sequence generation (selection bias) | <ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias | Randomisering var udført centralt ved hjælp af blokke via et interaktivt web-baseret eller <i>voice responssystem</i> med et computer-genereret randomiseringsskema. Patienter blev stratificeret efter: |
| Allocation concealment (selection bias) | <ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias | <ul style="list-style-type: none"> respons ved platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel). <p>Patienter blev randomiseret 2:1 til olaparib- eller placeboarmen. Cross-over var ikke specificeret men tilladt.</p> |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | <ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias for OS and PFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål | <p>Både patienter og personale var blandede.</p> <p>Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.</p> |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | <ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias for OS and PFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål | <p>Behandlinger blev maskeret for de, der vurderede effektmålene (<i>site investigator</i>) og udførte analyser ved brug af unikke <i>identifiers</i> genereret ved randomisering.</p> <p>Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.</p> |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | <ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias | Alle effektmål blev analyseret i <i>intention-to-treat-population</i> og på prædefineret subgruppeniveau. |
| Selective reporting (reporting bias) | <ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias | De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet. |
| Other bias | - | - |

16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

Klinisk spørgsmål 1

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

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

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

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

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

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

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

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

Uønskede hændelser grad 3-4

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

livskvalitet

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

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

a. Der nedgraderes, da der kun er ét studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.

b. Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.

c. Der nedgraderes ikke, da CI ikke krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.