

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af niraparib til kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden

Handelsnavn	Zejula®
Generisk navn	Niraparib
Firma	Tesaro
ATC-kode	L01XX54
Virkningsmekanisme	Niraparib er en selektiv hæmmer af enzymet poly (adenosin disphosphat [ADP]-ribose) polymerase (PARP) 1/2, der deltager i DNA-reparation. Blokering af PARP 1/2 i tumorceller, som i forvejen har mange genomiske skader, inducerer celledød.
Administration/dosis	Per oral kapsel, 100 mg, 3 kapsler dagligt
EMA-indikation	Zejula is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum based chemotherapy.
Godkendelsesdato	18.05.2018
Offentliggørelsesdato	18.05.2018
Dokumentnummer	4412
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Niraparib.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2	7
3.3	Valg af effektmål.....	8
	Tidshorisont	9
3.3.1	Kritiske effektmål.....	9
3.3.2	Vigtige effektmål	10
3.3.3	Mindre vigtige effektmål	11
4	Litteratursøgning	11
5	Databehandling/analyse.....	13
6	Andre overvejelser	14
7	Referencer	15
8	Bilag 1: sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16

Forkortelser

AR:	Bivirkning (<i>Adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
BRCA1/2:	<i>BReast CAncer1/2</i> (tumor suppressorgen)
CFI:	Det kemoterapifrie interval (<i>chemotherapy-free interval</i>)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DGCD:	Dansk Gynækologisk Cancer Database
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HGSC:	high-grade serøst adenokarcinom (<i>high-grade serous carcinoma</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HRD:	defekt homolog rekombination (<i>homologous recombination deficiency</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
ORR:	Overordnet responsrate
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PFS2:	Progressionsfri overlevelse 2 (<i>Progression free survival 2</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
TFST:	Tid til første efterfølgende behandling (<i>time to first subsequent treatment</i>)
TSST:	Tid til efterfølgende behandling nummer 2 (<i>time to second subsequent treatment</i>)
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af niraparib som mulig standardbehandling af patienter med platin sensitiv, recidiverende high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) i æggestokkene, herunder kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden (peritoneal cancer). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende niraparib modtaget den 19. september 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af niraparib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem niraparib og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

HGSC i æggestokkene, herunder kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden, opstår i langt de fleste tilfælde (> 90 %) i epitelceller. Fremadrettet bliver de samlet kaldt for kræft i æggestokkene. Kræft i æggestokkene er en heterogen gruppe med forskellige histologiske undertyper. Dette gør subklassificering og dermed behandlingsvalg til en kompleks proces, der kræver tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer, billeddiagnostikere og kliniske onkologer [1,2]. Kræft i æggestokkene er den 4. hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år og 80 % af patienterne er postmenopausale [2]. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde pr. år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen i Danmark [3]. Kræft i æggestokkene har den højeste dødelighed blandt de gynækologiske kræftsygdomme, dels fordi kræften oftest bliver opdaget i stadium III-IV på grund af uspecifikke symptomer, hvor spredning udover æggestokkene allerede har fundet sted, men også på grund af høj frekvens af recidivudvikling (ca. 80 % af patienterne) [2]. Overlevelsen er bl.a. afhængig af sygdomsstadiet på diagnosepunktet. Ifølge Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD) ligger 5-års overlevelsen for patienter med kræft i æggestokkene i stadie II, III eller IV på henholdsvis 68 %, 36 % og 25 % (tal fra 2005-2014) [2].

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer har været beskrevet. Antal fødsler og brug af p-piller (beskyttende) spiller en væsentlig rolle i livstidsrisikoen for at udvikle kræft i æggestokkene [1]. Desuden menes ca. 30 % af HGSC-tilfældene at være genetisk betinget, med breast cancer (BRCA) 1 eller 2 genmutationer (arvelige eller somatiske) som de mest kendte [2].

2.1 Nuværende behandling

Det overordnede mål med behandling af kræft i æggestokkene er at forlænge overlevelsen og øge livskvaliteten. Den primære behandling er kirurgisk, hvor målet er at få fjernet alt synligt kræftvæv (makroskopisk radikal operation) samt korrekt stadieinddeling [2]. Næsten alle patienter, der opereres makroskopisk radikalt, tilbydes efterfølgende adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel (6 serier). Patienter med efterladt makroskopisk tumorvæv (og alle stadium IV-patienter) tilbydes samme slags kemoterapi i kombination med bevacizumab efter operation (se nedenfor)

[4]. Omkring 60-80 % af patienterne vil opnå komplet eller partielt respons efter 1.-linie behandling, men ca. 80 % af disse patienter vil få tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi [2]. Patienter med tilbagefald har generelt en dårlig prognose, og formålet med videre behandling er symptomlindring og levetidsforlængelse. Her er en af de vigtigste prognostiske faktorer det platinfrie interval, det vil sige tidsrummet fra afslutning af platinbaseret kombinationskemoterapi til recidiv. Dette tidsinterval er afgørende for valg af efterfølgende behandling [4]. Patienter, der primært blev makroskopisk radikalt opereret, vil også blive vurderet med henblik på mulighed for ny operation.

Patienter med recidiv \geq 6 måneder fra endt kemoterapi, som har haft primær effekt, betragtes som platinsensitive. For disse patienter anbefales der i 2.-linie behandling en platinbaseret kombinationskemoterapi i form af enten carboplatin og paclitaxel eller carboplatin og pegyleret liposomal doxorubicin. Behandlingen afhænger endvidere af patienternes BRCA1/2 mutationstatus:

Patienter med BRCA1/2-mutation (arvelige eller somatiske)

Til patienter med mutation i BRCA1/2 og platinsensitivt recidiv tilbydes vedligeholdelsesbehandling med poly (adenosin disphosphat [ADP]-ribose) polymerase (PARP)-hæmmeren olaparib, såfremt de har respons på 2.-linie platinbaseret kombinationskemoterapi [4].

Patienter uden BRCA1/2-mutation

Størstedelen af patienterne, der ikke fik bevacizumab i 1.-linie behandling, tilbydes bevacizumab i kombination med ovenstående platinbaserede kombinationskemoterapi i 2.-linie behandling, efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling der fortsættes i alt 15 måneder eller til progression. Bevacizumab gives kun en gang i patientens behandlingsforløb [4].

Hvis patienten oplever platinsensitivt tilbagefald efter 2.-linie behandling, introduceres en ny linie platinbaseret kemoterapi. Hvis patienten ikke har fået bevacizumab tidligere, kan det tilbydes som beskrevet ovenfor. Nuværende behandlingsalgoritme efter 1.-linie behandling for patienter med platinsensitiv, recidiverende kræft i æggestokkene er opsummeret i tabel 1 nedenfor.

2.2 Niraparib

Niraparib er en selektiv hæmmer af PARP 1/2. PARP 1/2 er cellekerneproteiner, der detekterer DNA-skader og fremmer deres reparation. Tumorceller har tit defekter i deres DNA-reparationsmekanismer, såsom BRCA-mutationer eller defekt homolog rekombination (*homologous recombination deficiency* (HRD)), hvilket resulterer i genomisk ustabilitet og akkumulering af mutationer. Rationalet er, at den celledræbende effekt af PARP-inhibition er særlig udtalt hos patienter med BRCA1/2-mutation eller positiv HRD. Celledøden sker primært i tumorcellerne, da normale celler ikke har samme mængder af genomiske skader som tumorceller [5].

Niraparib gives i kapselform, 100 mg, 3 kapsler dagligt, som vedligeholdelsesbehandling og administreres indtil tilbagefald af sygdommen eller intolerable bivirkninger måtte opstå.

Niraparib blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)) i 2017 som vedligeholdelsesbehandling til platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggelederne og primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kombinationskemoterapi (komplet eller partiel respons). Platinsensitivitet vurderes at være forbundet med PARP-hæmmer sensitivitet pga. høj prævalens af forandringer/mutationer i DNA-reparation mekanismer i platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene. Fagudvalget vurderer, at der i Danmark diagnosticeres omkring 250

patienter pr. år, der vil være egnet til behandling. Omkring 30 % af patienterne bærer en BRCA1/2-mutation. I tabel 1 er placering af niraparib i den nuværende behandlingsalgoritme indikeret med rødt. Fagudvalget vil gerne fremhæve, at indplacering af niraparib i behandlingsalgoritmen afhænger af anvendelse af bevacizumab. Bevacizumab kan gives i 1.-linie, 2.-linie eller senere i behandlingsforløbet. I klinisk praksis er valget baseret på en individuel vurdering i samarbejde med patienten.

Tabel 1. Behandlingsalgoritmen for patienter med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene efter 1.-linie behandling. Niraparibs placering i behandlingsalgoritmen er indikeret med rødt.

	Patienter med BRCA1/2-mutation	Patienter uden BRCA1/2 mutation	
2.-linie behandling*	Platinbaseret kombinationskemoterapi efterfulgt af olaparib eller niraparib vedligeholdelsesbehandling	Platinbaseret kombinationskemoterapi i kombination med bevacizumab efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling	Platinbaseret kombinationsterapi efterfulgt af niraparib vedligeholdelsesbehandling
Efterfølgende behandlingslinjer**	Ny linie platinbaseret kemoterapi		

*1.-linie behandling er typisk carboplatin og paclitaxel (6 serier), eventuelt i kombination med bevacizumab (patienter med efterladt makroskopisk tumorvæv og/eller stadium IV sygdom).

**Patienter kan få bevacizumab i forbindelse med deres platinbaseret kombinationskemoterapi, hvis de ikke har modtaget den før. Beslutningen er baseret på en individuel vurdering i samarbejde med patienten. Bevacizumab kan kun gives en gang.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål. Ved definitionen af de kliniske spørgsmål har fagudvalget taget udgangspunkt i de forskellige standardbehandlinger til patienter med BRCA1/2-mutation og patienter uden BRCA1/2-mutation. Da størstedelen af patienter uden BRCA1/2-mutation tilbydes bevacizumab på et tidspunkt i deres behandlingsforløb, og da beslutningen er baseret på en individuel vurdering i samarbejde med patienten, ønsker fagudvalget at sammenligne niraparib både med bevacizumab og placebo til denne patientpopulation.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med niraparib sammenlignet med olaparib hos patienter med BRCA1/2-mutation og platin sensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi

Population

Patienter med BRCA1/2-mutation og recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggeledeerne eller primær kræft i bughinden. Patienterne skal være platin sensitive, dvs. responderet (komplet eller partiel respons) på platinbaseret kemoterapi.

Intervention

Niraparib

Komparator
Olaparib

Effektmål

Tabel 2 i afsnit 3.4 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med niraparib sammenlignet med bevacizumab hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi

Population

Patienter uden BRCA1/2-mutation og med recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggeleder eller primær kræft i bughinden, som vurderes at være kandidater til bevacizumab. Patienterne skal være platinsensitive, dvs. responderet (komplet eller partiel respons) på platinbaseret kemoterapi.

Intervention

Niraparib¹

Komparator

Bevacizumab²

Effektmål

Tabel 2 i afsnit 3.4 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

3.3 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi tilbyder niraparib vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med placebo hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi

Population

Patienter uden BRCA1/2-mutation og med recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggeleder eller primær kræft i bughinden. Patienterne skal være platinsensitive, dvs. responderet (komplet eller partiel respons) på platinbaseret kemoterapi.

Intervention

Niraparib

Komparator

Placebo

¹ Data for intervention ønskes opgjort fra start af kemoterapi efterfulgt af niraparib vedligeholdelsesbehandling.

² Data for komparator ønskes opgjort fra start af kemoterapi i kombination med bevacizumab efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling.

Effektmål

Tabel 2 i afsnit 3.4 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

3.4 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger). Alle kritiske og vigtige effektmål skal besvares med en sammenlignende analyse af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	
				Pt. med BRCA1/2-mutation	Pt. uden BRCA1/2-mutation
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	En forskel på 3 måneder	En forskel på 3 måneder
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på 6 måneder	En forskel på 3 måneder
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger	En forskel på 5 %-point	
			Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på 10 %-point	
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering	
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Andel patienter der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet	En forskel på 10 %-point	
PFS2	Mindre vigtig				
Tid til første efterfølgende behandling (TFST)	Mindre vigtig				
Det kemoterapifrie interval (CFI)	Mindre vigtig				

Tid til sekundær efterfølgende behandling (TSST)	Mindre vigtig			
--	---------------	--	--	--

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Tidshorisont

Den samlede kliniske merværdi af niraparib ønskes baseret på en så lang opfølgningstid som muligt.

3.4.1 Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag. Fagudvalget vurderer OS som et kritisk effektmål, fordi æggestokkræft er en livstruende sygdom.

Fagudvalget vurderer, at en forskel i forbedring på 3 måneder på median OS mellem niraparib og komparator for både patienter med og uden BRCA1/2-mutation er klinisk relevant.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af behandlingseffekt og defineres som tiden fra start af behandling til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria i Solid Tumors (RECIST)-kriterierne [6] eller til død. Fagudvalget fremhæver, at PFS tillige med OS vælges som kritisk endepunkt, fordi PFS ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger på samme måde som OS. Desuden fremhæver fagudvalget, at PFS ved niraparib vedligeholdelsesbehandling også afspejler, at der går længere tid til næste linie med platinbaseret kemoterapi, som er forbundet med patientbelastende bivirkninger. Det understreges desuden, at de forskellige kategorier for OS og PFS på hhv. "dødelighed" og "alvorlige symptomer og bivirkninger" reflekterer, at der stilles højere krav til effekt på PFS end OS iht. til Medicinrådets væsentlighedskriterier [7].

Fagudvalget finder, at en forskel på 6 og 3 måneder for hhv. patienter med BRCA1/2 og patienter uden BRCA1/2-mutation på median PFS mellem niraparib og komparator er klinisk relevant. Forskellen i valg af mindste klinisk relevante forskel for de to patientpopulationer afspejler den bedre prædiktions for effekt med PARP-hæmmere for patienter med BRCA1/2-mutation sammenlignet med patienter uden BRCA1/2-mutation.

Bivirkninger

Fagudvalget finder det relevant at definere bivirkninger (adverse reactions (AR)) som et effektmål, da det belyser, hvorvidt niraparib tolereres sammenlignet med komparator. På den baggrund vurderer fagudvalget bivirkninger som et kritisk effektmål og ønsker data på nedenstående måleenheder.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Fagudvalget ønsker en opgørelse over forskellen i andel af patienter, som ophører med behandling grundet bivirkninger. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 5 %-point.

Bivirkninger grad 3/4

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 og/eller 4, i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [8], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point.

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

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af de konkrete bivirkninger forbundet med niraparib samt komparator med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed samt håndterbarhed af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt produktresuméet for lægemidlerne. Fagudvalget fremhæver, at de specifikt er interesserede i data vedrørende myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi. Ansøger bedes derfor fremsende deres nyeste data herom.

3.4.2 Vigtige effektmål

Livskvalitet

Ændring i livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som kan give indblik i, hvordan lægemidlets fordele og ulemper samlet set påvirker patienten. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål.

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som andel patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet. Livskvalitet kan for patienter med kræft i æggestokkene måles med forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget vurderer, at følgende validerede spørgeskemaer er relevante, i prioriteret rækkefølge; Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) [9], FACT Ovarian Symptom Index (FOSI) og EQ-5D [10]. Hvis der foreligger data fra flere spørgeskemaer for både niraparib og komparator, vil vurderingen baseres på det instrument med højest prioritet. Nedenfor omtales de ovennævnte spørgeskemaer:

FACT-O: FACT-O er et sygdomsspecifikt spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kræft i æggestokkene. Spørgeskemaet består af fem domæner (fysisk velvære, social velvære, følelsesmæssig velvære, funktionel velvære og øvrige bekymringer) som scores på en 5-point Likertskala fra 0 (ingen) til 4 (rigtig meget) [9]. En høj samlet score repræsenterer høj livskvalitet.

FOSI: FOSI er et valideret 8-spørgsmåls måleinstrument omhandlende sygdomsrelaterede symptomer. Spørgsmålene er taget fra FACT-O spørgeskemaet. Scoreskalaen går fra 0 (alvorlige symptomer) til 32 (ingen symptomer).

EQ-5D: EQ-5D spørgeskemaet er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group) [10]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der får fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred).

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andel patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet mellem niraparib og komparator, er klinisk relevant.

3.4.3 Mindre vigtige effektmål

Under udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget vurderet, at nedenstående effektmål er mindre vigtige set i forhold til effektmålene i kategorierne "Kritiske effektmål" og "Vigtige effektmål". Disse effektmål vil ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2)

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

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

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

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

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

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

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>[Niraparib, ZEJULA]</p> <p>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</p>	<p>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</p>	<p>[Kræft i æggestokkene]</p> <p>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</p>		
<p>[Olaparib, LYNPARZA]</p> <p>Termer for de(t) generiske navn(e), handelsnavn(e), alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</p>		
<p>[Bevacizumab, AVASTIN]</p> <p>Termer for de(t) generiske navn(e), handelsnavn(e), alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</p>		

Udover termer for det generiske navn skal handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved kombinationsformuleringer. Det samme gælder for indikationen, inkl. alternative stavemåder.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I- og fase IIa-studier ekskluderes. Derudover ekskluderes studier med andre populationer end de valgte og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier.

Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

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

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

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

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderligere overvejelser.

7 Referencer

1. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
2. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinier for visitation , diagnostik og kontrol af epitelia ovarie- , tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. 5. udgave. DgCG. 2016;1–10.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer. 2017.
4. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25.
5. 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.
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
7. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2017;
8. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
9. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1809–17.
10. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208.

8 Bilag 1: sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jørn Herrstedt <i>Forskningsleder, professor, overlæge, dr.med.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Mette Hæe <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Gabor Liposits <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Troels K. Bergmann <i>Overlæge, Klinisk lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Maria Kaaberbøl Thorberg <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birthe Lemley	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>Ekspert</i>	
Bente Lund <i>Overlæge</i>	

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Aglá Fridriksdóttir (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Lauge Neimann Rasmussen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder)