

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

### Om Medicinrådet

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

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

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

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

### Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	59189
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. oktober 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi .....	5
6	Høring.....	5
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog.....	7
11	Bilag.....	8

## 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 anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** olaparib som mulig standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden. Anbefalingen gælder patienter, som ikke er kandidater til behandling med bevacizumab.

Medicinrådet **anbefaler** olaparib som mulig standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden. Anbefalingen gælder patienter, som er kandidater til behandling med bevacizumab.

Medicinrådet anbefaler, at der ikke behandles med PARP-hæmmere (olaparib eller niraparib) i flere på hinanden følgende behandlingslinjer, da der for nuværende ikke foreligger klinisk dokumentation.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

*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?*

### 3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende olaparib som mulig standardbehandling til nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde per år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen.

Kræft i æggestokkene er en heterogen gruppe med forskellige histologiske undertyper, hvor ca. 90 % af alle tilfælde er af epitelial type (karcinomer) svarende til ca. 500 af de i alt 550 nye patienter om året. Histologisk skelnes mellem low- og high-grade epitelialt karcinom, hvor sidstnævnte har den dårligste prognose.

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer er beskrevet, herunder genetiske, hvor breast cancer (BRCA) 1 eller 2 genmutationer (arvelige eller somatiske) er de mest kendte. Forekomsten af BRCA-mutationer ved kræft i æggestokkene er 15-20 % uanset histologisk undertype. BRCA1/2-mutation er associeret med bedre prognose hos patienter med kræft i æggestokkene. Det skønnes, at højst 110 af de i alt 550 nydiagnosticerede patienter er BRCA-muterede.

Den primære behandling er kirurgisk. Næsten alle patienter, der opereres makroskopisk radikalt, tilbydes efterfølgende adjuverende kemoterapi. Patienter med efterladt makroskopisk tumorvæv (ikke-radikalt opererede, stadium-IV og inoperable patienter) tilbydes 1. linjebehandling med kemoterapi enten som monoterapi eller i kombination og/eller efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab.

Olaparib er EMA-godkendt i 2017 til vedligeholdelsesbehandling til patienter med recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene uafhængigt af BRCA-mutationsstatus og histologisk undertype. I Danmark er olaparib kun anbefalet som mulig standardbehandling til patienter med BRCA-muteret recidiverende high-grade serøst adenokarcinom i æggestokkene, som responderer på platinbaseret kemoterapi (KRIS 2015). Denne anbefaling omfatter en indikationsudvidelse for behandling med olaparib til patienter med nydiagnosticeret avanceret (FIGO-stadium III-IV) BRCA-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden.

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning vedrørende olaparib fra Astra Zeneca A/S den 16. august 2019 (bilag 5). Vurdering af klinisk merværdi blev præsenteret og godkendt på rådsmødet den 25. september 2019. Medicinrådet har gennemført vurderingen af olaparib til behandling af nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden på 9 uger og 5 dage.

## 5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

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.

## 6 Høring

Ansøger har den 2. oktober 2019 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til at revurdere Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

## 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

I Amgros' sundhedsøkonomiske analyse estimeres meromkostninger og budgetkonsekvenser forbundet med behandling med olaparib til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, sammenlignet med placebo og bevacizumab.

Analysen viser, at behandling med olaparib er forbundet med meromkostninger sammenlignet med både placebo og bevacizumab. De samlede budgetkonsekvenser er, forudsat at der ikke behandles med PARP-hæmmere i flere på hinanden følgende behandlingslinjer, begrænsede.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomisk analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Trine Jakobi Nøttrup Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig) Anne Sofie Gram (projektdeltager) Tina Klitmøller Sørensen Agander (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.



## 11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af olaparib til behandling af nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af olaparib til behandling af nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin sensitiv recidiverende BRCA-muteret (gemline og/eller somatisk) high-grade serøs epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer (fuldstændigt eller delvist) på platinbaseret kemoterapi. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	23-10-2019
Firma	AstraZeneca (ansøger)
Lægemiddel	Olaparib (Lynparza)
Indikation	Monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin sensitiv recidiverende BRCA-muteret (gemline og/eller somatisk) high-grade serøs epitelial kræft i æggestokke, æggeleder eller primær kræft i bughinden, som er i respons (fuldstændigt eller delvist) efter fuldført 1. linje platinbaseret kemoterapi

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for olaparib (Lynparza) som mulig standardbehandling til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt kræft i æggestokkene, herunder æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som ikke er kandidater til bevacizumab
- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for olaparib (Lynparza) som mulig standardbehandling til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt kræft i æggestokkene, herunder æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som vurderes at være kandidater til bevacizumab

## Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo giver **lille klinisk merværdi**.

Behandling med olaparib (Lynparza) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med placebo til den nævnte indikation. Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for olaparib (Lynparza), sammenlignet med behandling placebo. Meromkostninger drives primært af prisen for olaparib (Lynparza) samt hospitalsomkostninger.

Medicinerådet har vurderet, at olaparib (Lynparza) sammenlignet med bevacizumab **ikke kan kategoriseres**.

Behandling med olaparib (Lynparza) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med bevacizumab til den nævnte indikation. Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for olaparib (Lynparza), sammenlignet med behandling bevacizumab. Meromkostninger drives primært af prisen for olaparib (Lynparza).

## Andre overvejelser

Olaparib (Lynparza) er i dag godkendt til behandling af patienter i 2. linje. Fagudvalget beskriver i merværdirapporten, at patienter der tilbydes olaparib (Lynparza) i 1. linje, ikke vil blive behandlet med en PARP-hæmmer (niraparib eller olaparib) i 2. linje ved sygdomstilbagefald, da der ikke er evidens der understøtter sekventiel behandling på nuværende tidspunkt. Dette er afspejlet i budgetkonsekvensanalysen, og medfører de meget begrænsede budgetkonsekvenser ved sammenligning med bevacizumab (P2).



## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP).

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
<b>P1:</b> Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som ikke er kandidater til bevacizumab	Placebo	Lille klinisk merværdi	Lav evidens kvalitet	Ikke rimeligt
<b>P2:</b> Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som vurderes at være kandidater til bevacizumab	Bevacizumab	Kan ikke kategoriseres	Evidens kvalitet kan ikke vurderes	Ikke rimeligt

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

### *Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient*

Behandling med olaparib (Lynparza) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo.

I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for olaparib (Lynparza) og placebo.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo på ca. [REDACTED]

Tabel 2: Resultat af Amgros hovedanalyse for olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo, DKK, SAIP.

Omkostningselement	Olaparib (Lynparza)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	191.765	46.241	145.524
Patientomkostninger	34.512	27.526	6.986
Bivirkninger	735	94	641
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo ca. 992.000 DKK. Lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza) er 839.000 DKK i AIP.

Behandling med olaparib (Lynparza) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med bevacizumab.

I tabel 3 ses de inkrementelle omkostninger for olaparib (Lynparza) og bevacizumab.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med bevacizumab på ca. [REDACTED]

Tabel 3: Resultat af Amgros hovedanalyse for olaparib (Lynparza) sammenlignet med bevacizumab, DKK, SAIP.

Omkostningselement	Olaparib (Lynparza)	Bevacizumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	191.765	210.819	-19.054
Patientomkostninger	34.512	33.018	1.494
Bivirkninger	735	387	348
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo ca. 525.000 DKK. Lægemedelomkostningerne for olaparib (Lynparza) er 839.000 DKK i AIP.

### ***Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser***

Amgros vurderer at anbefaling af olaparib (Lynparza) som mulig standardbehandling ved sammenligning med placebo, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, vil budgetkonsekvenserne være på ca. 14 mio. DKK i år 5.

Amgros vurderer at anbefaling af olaparib (Lynparza) som mulig standardbehandling ved sammenligning med bevacizumab, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, vil budgetkonsekvenserne være på ca. 1 mio. DKK i år 5.

---

# OLAPARIB (LYNPARZA)

---

KRÆFT I ÆGGESTOKKENE, ÆGGELEDERNE ELLER  
PRIMÆR KRÆFT I BUGHINDEN

# OPSUMMERING

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo (P1) og bevacizumab (P2) som vedligeholdelsesbehandling af patienter med BRCA1/2-mutation i 1. linje efterfølgende kemoterapi.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo og bevacizumab. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo på ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza) ca. 839.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 992.000 DKK per patient.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med bevacizumab på ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza) ca. 839.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 525.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af olaparib (Lynparza) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] i år 5, ved sammenligning med placebo. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 14 mio. DKK i år 5.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af olaparib (Lynparza) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] i år 5, ved sammenligning med bevacizumab. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 1 mio. DKK i år 5.

## Konklusion

Behandling med olaparib (Lynparza) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza).



## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HGSC	High-Grade serøst adenokarcinom
BRCA	Breast cancer
gBRCAmut	Patienter med BRCA-mutation
non-gBRCAmut	Patienter uden BRCA-mutation
PFS-kurve	Progressionsfri overlevelseskurve
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.3 Behandling med olaparib (Lynparza)	7
1.3.1 Komparator	8
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>9</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
Administrationsomkostninger	11
2.2 Følsomhedsanalyser	15

---

<b>3 Resultater</b>	<b>16</b>
3.2 Ansøgers hovedanalyse	16
3.1 Amgros' hovedanalyse	17

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>19</b>
4.1 Ansøgers estimater	19
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	19
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	19
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	20

---

<b>Diskussion</b>	<b>21</b>
-------------------	-----------

<b>6 referencer</b>	<b>22</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	AstraZeneca
Handelsnavn:	Lynparza
Generisk navn:	Olaparib
Indikation:	Monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitiv recidiverende BRCA-muteret (gemline og/eller somatisk) high-grade serøs epitelial kræft i æggestokke, æggeleder eller primær kræft i bughinden, som er i respons (fuldstændigt eller delvist) efter fuldført 1. linje platinbaseret kemoterapi
ATC-kode:	L01XX46

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	04-09-2019
Endelig rapport færdig:	09-10-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	35 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Pernille Winther Johansen</b> Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Mark Friborg

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Olaparib (Lynparza) er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin-sensitiv recidiverende BRCA-muteret (gemline og/eller somatisk) high-grade serøs epithelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som er i respons (fuldstændigt eller delvist) efter fuldført 1. linje platinbaseret kemo-terapi. AstraZeneca (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af olaparib (Lynparza) og har den 04.09.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af olaparib (Lynparza) som stan- dardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af olaparib (Lynparza) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med olaparib (Lynparza) med be- handling med placebo og bevacizumab.

## 1.2 Patientpopulation

Kræft i æggestokkene, kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden benævnes fremadrettet kræft i ægge- stokkene. Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde per år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen i Danmark (1).

Omkring 90 % af alle tilfælde af kræft i æggestokkene er af epithelial type (karcinomer) svarende til ca. 500 nye patienter om året. Non-epitheliale kræftformer udgør resten svarende til ca. 50 nye patienter om året. Den epi- teliale type er en heterogen gruppe med stor variation, hvorfor der findes mange histologiske undertyper. Den histologiske variation gør subklassificering og dermed behandlingsvalg til en kompleks proces, der kræver tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer, billeddiagnostikere og kliniske onkologer (2,3). Histologisk skelnes mellem low- og high-grade epithelialt karcinom, hvor sidstnævnte har den dårligste prognose. Serøst adenokarci- nom er den hyppigst forekomne epitheliale undertype (52 %), hvoraf hovedparten er high-grade serøst adenokar- cinom (HGSC). HGSC udgør ca. 75 % af de samlede high-grade epitheliale karcinomer svarende til 290 nye patient- ter 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 (2). Forekomsten af BRCA-mutationer hos patienter med kræft i æggestokkene uanset histologisk undertype er 15- 20 %, heraf udviser HGSC den højeste frekvens af mutation, mens andre typer af karcinomer (endometroid adenokarcinom, clear cell adenokarcinom og carcinosarcom) udviser varierende lavere frekvenser (5). BRCA1/2- mutation er associeret med bedre prognose hos patienter med kræft i æggestokkene uanset histologisk type (6). Ifølge forslag til nationale guidelines anbefales tests for BRCA-mutationsstatus til alle patienter med kræft i æg- gestokkene enten ved diagnose eller recidiv (7). Det skønnes, at ca. 110 af de i alt 550 nydiagnosticerede patient- ter er BRCA-muterede.

## 1.3 Nuværende behandling

Det overordnede mål med behandling af kræft i æggestokkene er helbredelse, alternativt at forlænge overlevel- sen og øge livskvaliteten.

Den primære behandling er kirurgisk, hvor målet er at fjerne alt synligt kræftvæv (makroskopisk radikal opera- tion) 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 tumorstuvæv 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 tumorstuvæv efter operation. Sidstnævnte gruppe (< 10 mm) får ikke tilbudt vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab.

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

## 1.4 Behandling med olaparib (Lynparza)

### Indikation

Olaparib (Lynparza) er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin-sensitiv recidiverende BRCA-muteret (gemline og/eller somatisk) high-grade serøst epitelial kræft i æggestokkene, som er i respons (fuldstændigt eller delvist) efter fuldført 1. linje platinbaseret kemoterapi.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har godkendt olaparib i tabletform til:

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

Olaparib er i Danmark anbefalet som mulig standardbehandling til patienter med BRCA1/2-mutation og recidiverende high-grade serøst adenokarcinom i æggestokkene, som responderer på platinbaseret kemoterapi.

### Virkningsmekanisme

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).

### Dosering

Olaparib gives i tabletform (2 tabletter á 150 mg, to gange dagligt) indtil uacceptabel toksicitet eller i op til 2 år, hvis der ikke er sygdomsprogression.

### 1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret placebo og bevacizumab som komparatorer for hhv. P1 og P2, se tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
<b>P1:</b> Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som ikke er kandidater til bevacizumab	Placebo
<b>P2:</b> Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og som vurderes at være kandidater til bevacizumab	Bevacizumab

### 1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af olaparib (Lynparza) som vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvad er værdien af vedligeholdelsesbehandling med olaparib sammenlignet med placebo hos nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, som ikke er kandidater til bevacizumab?
- **P2:** Hvad er værdien af vedligeholdelsesbehandling med olaparib sammenlignet med bevacizumab hos nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene?

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med olaparib (Lynparza) med behandling med placebo (P1) og bevacizumab (P2). Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitoring, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

I modellen opstartes patienter i behandling med olaparib (Lynparza) i 1. linje, efter de har modtaget en behandlingsperiode (seks cyklusser) med kemoterapi.

For olaparib (Lynparza)-armen er behandlingsslængden baseret på tid til behandlingsophør (TTD) i SOLO1-studiet (10). Da der er et behandlingsloft på to år (behandlingen afsluttes efter maksimalt to år), benyttes behandlingsophørskurver direkte fra studiet som basis for den estimerede behandlingsslængde. Et mindre antal af patienterne i behandling med olaparib (Lynparza) modtager fortsat behandling efter behandlingsloftet, men da det er usikkert hvad der sker med patienter efter 45-50 måneder, antager ansøger, at ingen patienter behandles efter 52 måneder. Dette giver en gennemsnitlig tid til behandlingsophør på 20,4 måneder for olaparib (Lynparza) og 14,9 måneder for placebo.

Behandlingsslængden for bevacizumab er baseret på trunkeede progressionsfri overlevelseskurver (PFS-kurver) fra både ICON7 og GOG-2018 studierne (11,12), der skæres ved 15 måneder. Ansøger argumenterer for, at dette er tilstrækkeligt, da indikationen for bevacizumab i 1. linjebehandling af æggestokkekræft er, at behandlingen skal ske til progression eller til maksimalt 15 måneder, alt efter hvad der forekommer først.

Behandling med bevacizumab består af to faser:

- en indledende fase, hvor det administreres i kombination med kemoterapi
- en vedligeholdelsesfase, hvor bevacizumab administreres alene

Ansøger har inkluderet efterfølgende behandlingslinjer i indsendte analyse. Brugen af efterfølgende behandling til patienter behandlet med olaparib (Lynparza) og placebo er baseret på SOLO1 studiet (10), dog beskriver ansøger, at disse studiedata stadig er meget umodne. I studiet modtog 35 % af patienterne, der blev behandlet med olaparib (Lynparza) efterfølgende behandling, mens 72 % af patienterne i placebo-armen modtog efterfølgende behandling. Patienterne modtog i gennemsnit tre linjer af efterfølgende behandling.

De efterfølgende behandlingslinjer bestod hovedsageligt af kemoterapi, men både patienter i olaparib (Lynparza)-armen og i placebo-armen modtog efterfølgende behandling med en PARP-hæmmer. Det var 19,6 % af patienterne, som modtog efterfølgende behandling og som tidligere havde modtaget olaparib (Lynparza) og 51 % af patienterne i placebo-armen, der efterfølgende modtog behandling, der blev behandlet med en PARP-hæmmer.

Ansøger har antaget, at andelen af patienter der modtager efterfølgende behandling efter 1. linjebehandling med bevacizumab, vil være tilsvarende andelen i placebo-armen.

Ansøger har antaget, at andelen af patienter der modtager olaparib (Lynparza) og niraparib i de efterfølgende behandlingslinjer fordeler sig som hhv. 70 % og 30 %, hvilket argumenteres at være tilsvarende lægemidlernes markedsandel i dansk kontekst.

#### ***Amgros' vurdering***

Ansøger nævner selv i ansøgningen at studiedata endnu er umodne. Det betyder også, at der ikke er data for overlevelse. På baggrund af dette finder Amgros det ikke retvisende at inkludere efterfølgende behandlingslinjer i hovedanalysen.

Ansøgers anvendelse af et behandlingsloft på to år er i overensstemmelse med produktresuméet for olaparib (Lynparza) til 1. linjebehandling og findes acceptabelt.

Amgros ekskluderer efterfølgende behandling i egen hovedanalyse, men accepterer analysens øvrige modeltilgang.

### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 10 år. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 % per år.

#### Amgros' vurdering

Amgros finder, at analysens perspektiv er i overensstemmelse med gældende metodevejledning og findes acceptabel. Tidshorisonten findes ligeledes acceptabel, da de behandlingsrelaterede omkostninger overvejende falder i de første to år, hvor den aktive behandling med olaparib (Lynparza) og bevacizumab sker.

### 2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

#### Lægemiddelomkostninger

Ansøgers analyser inkluderer omkostninger til lægemidler både til intervention og komparatorer. Anvendte priser har ansøger hentet fra Medicinpriser.dk. Lægemidlernes anvendte doser er baseret på de respektive produktresuméer. Se tabel 2.

Ansøger har i indsendte analyse inkluderet omkostninger til olaparib (Lynparza), bevacizumab, niraparib og kemoterapi.

Da bevacizumab administreres som vægtbaseret dosis, har ansøger estimeret gennemsnitsvægten for en patient. Her er den gennemsnitlige vægt fra SOLO1 studiet (10), på 67,2 kg anvendt. Både en dosis på 7,5 mg/kg og en på 15 mg/kg anses i dansk klinisk praksis for at være ligeværdige doseringer. Ansøger antager på baggrund heraf, at fordelingen mellem de to doser er 50 % af patienterne i bevacizumab-armen behandles med hver af doserne. Til efterfølgende behandling med bevacizumab, har ansøger anvendt dosis fra OCEANS studiet (13) på 15 mg/kg.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, AIP, Medicinpriser.dk.

	Pakningsstørrelse	Styrke	Pakningspris [DKK]
Olaparib	56 tabletter	150 mg	19.166,20
Niraparib	84 kapsler	100 mg	63.600,00
Bevacizumab	4 ml	25 mg/ml	2.199,42
Bevacizumab	16 ml	25 mg/ml	8.108,09
Doxorubicin	10 ml	2 mg/ml	2.752,00
Carboplatin	45 ml	10 mg/ml	203,00
Paclitaxel	50 ml	6 mg/ml	201,50
Docetaxel	4 ml	20 mg/ml	150,00
Cisplatin	100 ml	1 mg/ml	80,00

#### Amgros' vurdering



Ansøger har antaget, at 50 % af patienterne i bevacizumab-armen behandles med en dosis på hhv. 7,5 mg/kg og 15 mg/kg. Amgros finder argumentationen for valget mangelfuldt og udfører følsomhedsanalyser, hvor bevacizumab dosis varieres mellem maksimal og minimal dosis.

*Amgros udarbejder scenarieanalyser, der undersøger effekten af varierende bevacizumab dosis. Derudover udskiftes alle lægemiddelpriser angivet i AIP med SAIP. Analysens øvrige omkostninger findes acceptable.*

## Administrationsomkostninger

For bevacizumab og kemoterapi har ansøger estimeret administrationsomkostningerne som et lægebesøg med en takst for cancer omkostning som antages at omfatte 90 minutters behandling. Hertil er yderligere tillagt en omkostning for en times sygeplejerske tid. De anvendte enhedsomkostninger er vist i tabel 3.

Ansøger har valgt ikke at inkludere administrationsomkostninger for olaparib (Lynparza), da det administreres oralt.

Tabel 3: Enhedsomkostninger til lægemiddeladministration.

	Enhedsomkostning	Kode	Kilde
Lægebesøg	701	BG50A	DAGS-takst fra 2017
Cancer	1.271	DG30L	DAGS-takst fra 2017
Sygeplejerske	271	Time omkostning	Amgros vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger

Ansøger estimerer administrationsomkostninger på baggrund af det tidsforbrug det forventes administrationen med de forskellige lægemidler vil medføre. Behandlingen med bevacizumab antages at vare 30 minutter ved alle administration, på trods af ansøger argumenterer for, at tidsforbruget er større ved de første to administrationer, som forventes at have en varighed på hhv. 90 og 60 minutter, da tolerance overfor lægemidlet undersøges. Ansøger har valgt en konservativ tilgang hvor den ekstra tid til de første to administrationer ikke inkluderes i analysen.

Administration med kemoterapi angiver ansøger ofte vil inkludere infusion med carboplatin, efterfulgt af infusion med liposomal doxorubicin. Hver infusion estimeres at have en varighed på 60 minutter, så den fulde behandling derved antages at have en længde på 120 minutter. De estimerede administrationsomkostninger er vist i tabel 4.

I de tilfælde, hvor bevacizumab og kemoterapi gives i kombination, vil patienten modtage bevacizumab hver anden uge, mens kemoterapi administreres hver fjerde uge. Ansøger antager, at behandling med bevacizumab og kemoterapi kan gives ved samme hospitalsbesøg, hvor bevacizumab behandlingen tager 30 minutter, mens kemoterapien tager 120 minutter.

Tabel 4: Estimerede administrationsomkostninger.

	Administrationstid [min.]	Enhedsomkostning [DKK]	Administrationer/måned	Administrationsomkostning/måned [DKK]
Bevacizumab	30	1.972	1,45	2.739
Kemoterapi	120	2.243	1	2.152,5

## Amgros' vurdering

Ansøger har estimeret hospitalsomkostninger til kemoterapi og bevacizumab som et lægebesøg med en add-on cancer takst. Dertil er tillagt en omkostning til en times sygeplejersketid. Amgros finder ikke denne tilgang accep-

tabel, da DRG-taksterne må ses som værende dækkende for alle omkostninger ved en behandling hvorved inklusion af yderligere omkostninger vil medføre en overestimering af omkostningerne. Amgros ekskluderer omkostninger for en times sygeplejersketid og for det ambulante besøg fra egen hovedanalyse, da dette forventes at være inkluderet i DAGS-cancer-taksten.

*Amgros ekskluderer omkostninger til en times sygeplejersketid og DAGS-taksten for et ambulante besøg i forbindelse med kemoterapi. Analysens øvrige omkostninger findes acceptable.*

## Hospitalsomkostninger

Omkostninger til monitorering af de forskellige behandlingsalternativer estimerer ansøger på baggrund af DAGS-takster fra 2017, der er fremskrevet til 2019-niveau. Ansøger har antaget, at omkostninger til blodprøver er inkluderet i taksten for et lægebesøg og inkluderer derfor ikke dette separat. Der er inkluderet omkostninger til læge/sygeplejerske-besøg, CT-scanning og vaginal ultralydsscanning, se tabel 5.

Tabel 5: DAGS-takster anvendt til estimering af monitoreringsomkostninger.

	Pris	Kode	Beskrivelse	Kilde
Læge/sygeplejerske	1.271	DG30L	Cancer	DAGS-takster 2017
CT-scanning	2.120	PG14F	CT-scanning, kompliceret	DAGS-takster 2017
Vaginal ultralyd	1.292	PG14J	UL-scanning, kompliceret	DAGS-takster 2017

I mangel på viden om gennemsnitligt antal monitoreringsbesøg for de forskellige behandlingsalternativer, baseres ansøgers estimerer på antagelser fra egen medicinske afdeling. Ansøgers estimerer er vist i tabel 6.

Tabel 6: Estimeret antal besøg per måned for de forskellige behandlingsalternativer, samt estimeret månedlig monitoreringsomkostning.

	Olaparib (Lynparza)	Bevacizumab	Placebo	Kemoterapi
Lægebesøg	1	0,33	0,33	1
Sygeplejerskebesøg	1	1,45	0,33	1
CT-scanning	0,33	0,33	0,33	0,33
Vaginal ultralyd	0,2	0,2	0,2	0,2
<b>Månedlig omkostning</b>	<b>3.507 DKK</b>	<b>3.220 DKK</b>	<b>1.817 DKK</b>	<b>3.507 DKK</b>

## Amgros' vurdering

*Amgros finder ansøgers tilgang meget usikker og har derfor været i kontakt med klinikere for at få valideret modellens antagelser. De adspurgte klinikere giver udtryk for, at vaginal ultralyd ikke anvendes, hvorfor det ekskluderes fra Amgros' hovedanalyse.*

## Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger af grad  $\geq 3$ , med en frekvens på mindst 2 % i mindst én af behandlingsarmene. Dette er gjort ved at multiplicere antallet af patienter, der er i behandling et pågældende år, med bivirkningsfrekvensen for den behandling patienten modtager. Omkostningerne til de behandlingsrelaterede bivirkninger inkluderes det første år patienten modtager behandlingen, da ansøger argumenterer for at det er i denne periode patienter oplever flest bivirkninger.

Da behandlingen med bevacizumab sker i kombination med kemoterapi argumenterer ansøger for, at der kan være bivirkninger i bevacizumab-armen der skyldes behandling med kemoterapien. Derfor har ansøger valgt at trække bivirkningsfrekvensen for kemoterapi fra bivirkningsfrekvensen for bevacizumab i analysen.

Bivirkningsfrekvenserne for olaparib (Lynparza) og placebo er hentet fra SOLO1 studiet (10), mens frekvenserne for bevacizumab er hentet fra ICON7 studiet (11), eftersom GOG-0218 studiet (12) ifølge ansøger ikke inkluderer bivirkningsfrekvenser for grad  $\geq 3$  for største delen af bivirkningerne separat.

Tabel 7: Bivirkningsfrekvenser til de forskellige behandlingsalternativer.

	Olaparib [%]	Bevacizumab [%]	Placebo [%]	Kemoterapi [%]
Træthed	3,8	0	15	0
Hovedpine	0,4	0	2,3	0
Anæmi	24,3	0	1,5	0
Diarré	3,1	0	0	0
Hypertension	0	6,2	0	0,3
Neutropeni	8,5	16,5	4,6	15,1
Febril neutropeni	0	2,6	0	1,9
Trombocytopeni	0,9	3,5	1,5	2,0
Venøs tromboembolisk event	0	4,3	0	1,7
Arteriel tromboembolisk event	0	2,7	0	1,3

Omkostninger relateret til bivirkninger estimerer ansøger ved brug af DRG/DAGS-takster. De valgte takster er præsenteret i tabel 8.

Tabel 8: DRG/DAGS-takster anvendt til estimering af omkostninger ved bivirkninger.

	Omkostningspost	Takst [DKK]	Beskrivelse	Kilde
Flere bivirkninger	Læge-/ sygeplejerskebesøg	1.271	Cancer	DAGS-takst, 2017 DG30L
Kvalme/ opkast/ diarré	Hospitalisering	22.021	Andre sygdomme i fordøjelsesorganer, pat. mindst 18 år	DRG-takst, 2019 DRG06MA14
Opkast/ diarré/ anæmi/ neutropeni	Blodprøve	23	ALAT: P-alanintransaminase and BILI: P-bilirubiner	Rigshospitalets parakliniske priser, 2017
Diarré	Telefon konsultation	136	Telefon- og email konsultation, samt skriftlig kommunikation ved prøvesvar	DAGS-takst, 2017, BG50G
Anæmi	Blodtransfusion	3.442	Transfusion af blod, øvrig	DAGS-takst, 2017, PG12E
Hypertension	Hospitalisering	15.364	Hypertension	DRG-takst, 2019 DRG05MA11
Febril neutropeni	Hospitalisering	19.351	Feber af ukendt årsag, pat. mindst 18 år, uden biopsi og/eller scopi	DRG-takst, 2019 DRG16MA06
Trombocytopeni	Hospitalisering	38.582	Granulo- og trombocytopeni	DRG-takst, 2019 DRG16MA03
Venøs/ arteriel tromboembolisk event	Hospitalisering	32.443	Lungeemboli	DRG-takst, 2019 DRG04MA04

I tabel 9 er de estimerede enhedsomkostning for hver af bivirkningerne inkluderet i ansøgers analyse præsenteret.

Tabel 9: Estimerede enhedsomkostninger ved inkluderede bivirkninger.

	Enhedsomkostning [DKK]	Antagelse
Træthed	1.271	Et ekstra lægebesøg
Diarré	1.399	70 % af patienterne har et ekstra lægebesøg, 3 ekstra blodprøver, 2 % af patienterne indlægges
Hovedpine	1.271	Et ekstra lægebesøg
Anæmi	2.823	Alle patienter modtager tre ekstra blodprøver. 80 % af patienterne får blodtransfusion
Hypertension	7.682	50 % af patienterne indlægges
Neutropeni	44	To ekstra blodprøver
Febril neutropeni	19.351	Alle patienter indlægges
Trombocytopeni	3.425	50 % af patienterne modtager et ekstra sygeplejerskesbesøg og 50 % af disse patienter modtager blodtransfusion, 5 % af patienterne indlægges.
Venøs tromboembolisk event	32.443	Alle patienter indlægges
Arteriel tromboembolisk event	32.443	Alle patienter indlægges

### Amgros' vurdering

Amgros finder argumentationen for de valgte antagelser, der ligger til grund for estimeringen af bivirkningernes enhedsomkostninger mangelfuld. Amgros har været i kontakt med klinikere for at få valideret modellens antagelser. De adspurgte klinikere giver udtryk for, at de nævnte bivirkninger kun meget sjældent medfører indlæggelse. På baggrund af dette vil antallet af patienter der indlægges efter bivirkningerne; hypertension, febril neutropeni, venøs tromboembolisk event og arteriel tromboembolisk event blive reduceret til 10 %, mens de resterende patienter vil modtage ambulans behandling.

### Patientomkostninger

Ansøgers analyse inkluderer omkostninger til patienttid ved monitoreringsbesøg på hospitalet. Den gennemsnitlige tid for hvert besøg er baseret på den effektive behandlingstid på hospitalet, se tabel 10.

Tabel 10: Patienttid associeret med monitoreringsbesøg.

Omkostningsenhed	Patienttid [minutter]
Konsultation	20
CT-scanning	30
Vaginal ultralyd	30

For at estimere de samlede gennemsnitlige omkostninger til patienttid og transport har ansøger estimeret gennemsnitligt antal monitoreringsbesøg per måned for hver af behandlingsalternativerne. Ansøger antager, at lægebesøg og vaginal ultralyd forekommer ved samme besøg når det er muligt, mens CT-scanninger antages altid at blive foretaget ved et separat besøg.

Patienttiden værdisættes i henhold til Amgros' katalog for enhedsomkostninger og er derved estimeret at være 182,72 DKK per time. Transportomkostninger til og fra hospitalsbesøg er estimeret til at være 100 DKK hver vej,

hvilket også er baseret på Amgros' katalog for enhedsomkostninger. Ansøgers estimater til patienttid og transport er vist i tabel 11.

Tabel 11: Estimeret patientomkostning til tid og transport for komparatorer og intervention.

	Olaparib	Bevacizumab	Placebo	Kemoterapi
Antal besøg per måned	2,33	2,11	1,00	2,33
Patienttid, besøg [timer]	0,93	0,86	0,49	0,93
Patienttid omkostning [DKK]	171	157	89	171
Transportomkostning [DKK]	467	422	201	467
<b>Omkostning per måned [DKK]</b>	<b>637</b>	<b>579</b>	<b>290</b>	<b>637</b>

### Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang, dog ekskluderes tidsforbruget til vaginal ultralyd på baggrund af tidligere omtalte korrespondance med klinikere.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udført en række envejs-følsomhedsanalyser:

- Variation af diskonteringsraten til 3 % og 5 %
- Variation af lægemiddelprisen for olaparib (Lynparza) med  $\pm 20$  %
- Variation af lægemiddelprisen for bevacizumab med  $\pm 20$  %
- Variation af monitoreringsomkostningerne med  $\pm 20$  %
- Variation af administrationsomkostningerne med  $\pm 20$  %
- Variation af patienttids- og transportomkostninger med  $\pm 20$  %
- Variation af omkostninger forbundet med bivirkninger med  $\pm 20$  %

Udover ovenstående følsomhedsanalyser har ansøger også udført en række scenarieanalyser:

- Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- Tidshorisont på 5 år
- Variation i antal efterfølgende behandlingscyklusser med kemoterapi
- Variation i andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling med en PARP-hæmmer
- Variation i andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling med bevacizumab i olaparib (Lynparza)-armen og i placebo-armen
- Inklusion af hætteglassdeling
- Inklusion af omkostninger til BRCA-test

### Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet en lang række følsomhedsanalyser for at undersøge analysernes usikkerheder. Dette er i tråd med Amgros' metodevejledning. Resultaterne af analyserne bliver ikke præsenteret, da Amgros har ændret i en række forudsætninger, og præsenterer egen hovedanalyse på baggrund af disse.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 12 og tabel 13.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo til at være ca. [REDACTED].

Tabel 12: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for olaparib (Lynparza) og placebo hvor efterfølgende behandling er inkluderet, DKK.

	Olaparib (Lynparza)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	297.791	202.873	94.919
Bivirkninger	735	94	641
Patientomkostninger	39.808	39.004	804
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ansøger estimerer i analysen, hvor Olaparib (Lynparza) sammenlignes med bevacizumab, de inkrementelle omkostninger per patient til ca. [REDACTED].

Tabel 13: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for olaparib (Lynparza) og bevacizumab hvor efterfølgende behandling er inkluderet, DKK.

	Olaparib (Lynparza)	Bevacizumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	297.745	334.808	-37.063
Bivirkninger	735	1.938	-1.203
Patientomkostninger	39.808	37.500	2308
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af følgende punkter:

- Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- En times sygeplejersketid ekskluderes ved administrationsomkostninger for kemoterapi

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 14 og tabel 15.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo på ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza) ca. 839.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 992.000 DKK per patient.

Tabel 14: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med placebo, DKK.

	Olaparib (Lynparza)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	191.765	46.241	145.524
Patientomkostninger	34.512	27.526	6.986
Bivirkninger	735	94	641
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for olaparib (Lynparza) sammenlignet med bevacizumab på ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for olaparib (Lynparza) ca. 839.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 525.000 DKK per patient.

Tabel 15: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med bevacizumab, DKK.

	Olaparib (Lynparza)	Bevacizumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	191.765	210.819	-19.054
Patientomkostninger	34.512	33.018	1.494
Bivirkninger	735	387	348
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.3 Amgros følsomhedsanalyse

Ansøger har argumenteret for, at bevacizumab anvendes i en dosis på 7,5 mg/kg og 15 mg/kg i dansk klinisk praksis. I mangel på estimat af hvor stor en andel af patienter der modtager de forskellige doser, har ansøger antaget at 50 % af patienterne modtager den lave dosis og ligeledes 50 % modtager den høje dosis.

Da Amgros har fundet dette estimat usikkert, præsenteres der i tabel 16 en følsomhedsanalyse der undersøger i hvor høj grad variation i dosis af bevacizumab vil påvirke analysens resultat.

Følsomhedsanalysen bygger på to scenarier; et hvor alle patienter modtager den lave dosis på 7,5 mg/kg og et hvor alle patienter modtager den høje dosis på 15 mg/kg. Følsomhedsanalysen viser at resultatet i høj grad varierer, ved ændring af dosis.

Tabel 16: Amgros' følsomhedsanalyse af bevacizumab dosis.

	Inkrementelle omkostning [DKK]
Hovedanalyse	Ca. 418.000
Lav dosis bevacizumab	Ca. 492.000
Høj dosis bevacizumab	Ca. 307.000



## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at olaparib (Lynparza) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Olaparib (Lynparza) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Olaparib (Lynparza) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimer

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Tabel 17 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 17: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Olaparib (Lynparza)	10	45	46	46	46	0	1	3	4	4
Placebo	27	3	3	3	3	35	34	33	33	32
Bevacizumab	12	1	1	1	1	15	15	14	14	14

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøgers estimerede patientantal findes acceptabelt.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af olaparib (Lynparza) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 18.

Tabel 18: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

### Amgros' vurdering

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse hvor resultatet fra Amgros hovedanalyse anvendes. Dog inkluderes efterfølgende behandling, da Medicinrådets Fagudvalg for kræft i æggestokkene, har beskrevet i mer-værdirapporten, at hvis olaparib (Lynparza) anvendes i 1. linje, vil det ikke blive anvendt i 2. linje, da der ikke er evidens der understøtter sekventiel behandling med PARP-hæmmere på nuværende tidspunkt.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Resultatet fra Amgros hovedanalyse anvendes, dog inkluderende efterfølgende behandling
- Budgetkonsekvenser for de to komparatorer præsenteres separat

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5, se tabel 19.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 14 mio. i år 5.

Table 19: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for olaparib (Lynparza) og placebo, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af olaparib (Lynparza) sammenlignet med bevacizumab, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i 5 år, se tabel 20.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 1 mio. i år 5.

Table 20: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for olaparib (Lynparza) og placebo, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

## DISKUSSION

Behandlingen med olaparib (Lynparza) har for både placebo (P1) og bevacizumab (P2) høje meromkostninger, og det gør sig gældende at resultaterne i analyserne med begge komparatorer i høj grad er drævet af omkostningerne til olaparib (Lynparza).

Olaparib (Lynparza) er i dag godkendt til behandling i 2. linje. Medicinrådets Fagudvalg for æggestokkekræft beskriver i merværdirapporten, at patienter der tilbydes olaparib (Lynparza) i 1. linje, ikke vil blive behandlet med en PARP-hæmmer (niraparib eller olaparib) i 2. linje ved sygdomstilbagefald, da der ikke er evidens der understøtter sekventiel behandling på nuværende tidspunkt. Dette er afspejlet i budgetkonsekvensanalysen. Hvis klinisk praksis ændres og sekventielbehandling indføres vil budgetkonsekvenserne øges kraftigt.

Amgros' hovedanalyse med estimeret omkostning per patient inkluderer ikke omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer da det vurderes der er stor usikkerhed ved at inkludere disse, da studierne endnu ikke har modne overlevelsedata.

## 6 REFERENCER

1. NORDCAN. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer [Internet]. 2019. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=242&country=208>
2. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer [Internet]. 2016. Available from: <http://www.dgcg.dk/index.php/guidelines/ovariecancer-guidelines>
3. J. A. Ledermann F. A. Raja C. Fotopoulou A. Gonzalez-Martin N. Colombo C. Sessa. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(6,1):vi24–32.
4. H 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. *Curr Cancer Drug Targets* [Internet]. 2013 Jul [cited 2019 Sep 16];13(6):698–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23675882>
6. Huang YW. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis. *Med (United States)*. 2018 Jan 1;97(2).
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 LNTE. Forslag til national guideline for genetisk udredning af patienter med overieccancer. 2018.
8. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25. Available from: <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* [Internet]. 2015 Apr 23 [cited 2019 Sep 16];58(8):3302–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25761096>
10. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
11. 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 Dec 29;365(26):2484–96.
12. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2473–83.
13. Aghajanian C, Blank S V, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Feb 26];30:2039–45. Available from: [www.jco.org/podcasts](http://www.jco.org/podcasts)



Til Medicinrådet og  
Fagudvalget for kræft i æggestokkene

AstraZeneca A/S  
Arne Jacobsens Allé 13  
DK-2300 Copenhagen S  
T: +45 4366 6462  
astrazeneca.com  
astrazeneca.dk

01. oktober 2019

## **Vedr.: Merværdifastsættelse af Lynparza (olaparib) vs. placebo og bevacizumab. Høringsbrev fra AstraZeneca.**

AstraZeneca er ikke bekendt med studier indenfor klinisk onkologi, der har resulteret i en større absolut forbedring af den progressionsfri overlevelse (PFS) end SOLO1 studiet, og det er derfor en stor overraskelse, at vi kan konstatere at Fagudvalget for kræft i æggestokkene og senere også Medicinrådet, samlet set har vurderet den kliniske merværdi til **lille** sammenlignet med placebo i SOLO1 studiet.

I AstraZenecas optik er dette på ingen måde konsistent med den kliniske vurdering andre fageksperter har udtrykt, når SOLO1 data er blevet diskuteret. Det værende sig nationale, nordiske eller internationale fora. Med denne vurdering af den kliniske merværdi sidestiller Fagudvalget/Medicinrådet SOLO1 data fra en population af BRCA muterede patienter, med de data man observerede i NOVA (niraparib 2. linje) studiet for patienter uden BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi (se senere). AstraZeneca kan kun bede om en objektiv vurdering af SOLO1 datasættet, men tillader sig fremadrettet at være bekymret – tillige på vegne af danske patienter - for muligheden for at introducere nye behandlingsmodaliteter til patienter med kræft i æggestokkene, hvis en faglig vurdering af SOLO1 datasættet kun resulterer i en **lille klinisk merværdi**.

I årsberetningen 2018 fra Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe skriver Ovariecancer-arbejdsgruppen: "Vi har gennemgået nye data fra SOLO1 studiet (artiklen publiceret i NEJM oktober 2018, Moore K et al), hvor man randomiserede mellem olaparib eller placebo vedligeholdelses behandling til BRCA germline og somatisk ovariecancer stadium III-IV, som havde komplet eller partiel respons efter 1. linje operation og kemoterapi. Studiet viste en overvældende signifikant forlængelse af PFS på 3 år i gruppen, der modtog vedligeholdelsesbehandling med olaparib. Man diskuterede, hvorvidt vi kan anbefale præparater, før de er godkendt. Disse resultater kan ikke negligeres, men må inkluderes i behandlingen hurtigst muligt, og man kan godt gøre rede for evidens og niveau af anbefalinger i vores retningslinjer når der er publicerede data."<sup>1</sup>

AstraZeneca synes i forhold til ovenstående, at der ikke virker til at være konsistens i evalueringen af datasættet blandt danske kliniske eksperter. Vil Fagudvalget fastholde at deres objektive kliniske evaluering af SOLO1-datasættet, resulterer i en lille klinisk merværdi for dem og patienterne?

Når vi læser evalueringen fra Fagudvalget, beskrives det hvordan udvalget overvejede en **moderat merværdi** drevet af de markante forbedringer i PFS, ingen forværring af livskvalitet og en samlet konklusion på bivirkningsdelen som selvfølgelig er negativ i forhold til en placebobehandling, men hvor det samtidigt noteres at bivirkningerne er kendte, reversible og kan imødekommes via dosisreduktioner. Det er uklart hvordan den samlede kliniske vægtning fra Fagudvalget pludselig leder til den endelige konklusion som er en nedjustering til en lille merværdi. Ligeledes er det uklart hvordan det skal fortolkes at der "ikke er tale om skarpt adskilte kategorier". Der er ingen grund til at indføre "lille merværdi med pil opad" når der i forvejen er 6 kategorier. Anbefalingen af olaparib til 1. linje BRCAm behandling er med nedgradering således især flyttet over til at blive et spørgsmål om pris på olaparib og kan derfor, når man sammenligner med historikken ved andre afgørelser, ende med ikke at blive anbefalet på trods af det skelsættende PFS resultat og DGCG's klare ønske om at indføre behandlingen.

<sup>1</sup> [http://www.dgcg.dk/images/Aarsmode19/2018\\_DGCG\\_%C3%A5rsberetning\\_endelig\\_100419.pdf](http://www.dgcg.dk/images/Aarsmode19/2018_DGCG_%C3%A5rsberetning_endelig_100419.pdf)

Ved introduktion af olaparib til 1. linje BRCAm ovariecancer vil behandlingen af BRCAm 2.linje på længere sigt blive udfaset. Lægemeddelomkostningerne til behandling med olaparib i 1. linje BRCAm ovarie cancer vil på grund af den fastsatte behandlingstid på 2 år være et mere eller mindre omkostningsneutralt alternativ til omkostninger til behandling i 2. linje BRCAm, hvor den gennemsnitlige behandlingstid på grund af langtidsrespondere kan estimeres til 40 måneder.

Vi har uddybet nogle af kommentarerne nedenfor og har ligeledes fundet et par misforståelser/fejl under gennemgangen af Merværdi-udkastet fra Fagudvalget og som ikke er blevet rettet/kommenteret i det endelige dokument fra Medicinrådet.

**Medicinrådet skriver i deres evaluering at:**

"Fagudvalget skønner, at der i Danmark højst er 110 patienter per år, der er kandidater til behandling", samt at "Det skønnes, at ca. 110 af de i alt 550 ny-diagnosticerede patienter er BRCA-muterede".

Det er et forenklet billede og er ikke det antal som den godkendte indikation for Lynparza lægger op til. Antallet af patienter er ligeledes en vigtig del af den omkostningsanalyse som evalueres af Amgro og det er derfor essentiel at antallet afspejler kriterierne for udvælgelsen af de rigtige patienter til den ansøgte behandling. Når Fagudvalget/Medicinrådet skriver 110 kandidater til olaparib behandling tager de ikke højde for respons på 1. linje platinholdig kemoterapi, som af fagudvalget angives til 60-80%. Derudover tages ikke hensyn til patologi, sygdomsstadie eller -grade. AstraZeneca vurderer, som opgjort i ansøgningen og i Amgro rapporten, at omkring 50 patienter pr. år vil være kandidater til behandling med olaparib efter platinholdig-kemoterapi.

**Medicinrådet skriver i deres evaluering at:**

"Olaparib gives i tabletform (2 tabletter á 150 mg, to gange dagligt) indtil progression".

Dette er ikke korrekt, da olaparib til denne indikation pr. protokol i SOLO1-studiet og produktresumé bør anvendes som angivet nedenfor:

"Patienterne kan fortsætte behandlingen indtil radiologisk sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i op til 2 år, hvis der ikke er radiologisk påvist sygdom efter 2 års behandling. Patienter med påvist sygdom efter 2 år, som efter den behandlende læges skøn kan få yderligere fordel af fortsat behandling, kan behandles ud over de 2 år."

I SOLO1 var andelen af patienter der fortsatte behandling 10%, mens 47% stoppede behandling efter to år [1].

**Senere skriver medicinrådet i deres evaluering at:**

"I SOLO1 modtog patienterne 6 serier olaparib eller placebo i op til 104 uger".

Det er korrekt at protokollen i SOLO1 definerer op til 104 ugers behandling med olaparib. 6 serier må referere til kemoterapi.

**Medicinrådet skriver i deres evaluering at:**

"... GOG-252 ... undersøger patienter med recidiverende sygdom, hvorfor de ikke kan anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål".

GOG-252 undersøger forskellige administrationer af kemoterapi og bevacizumab til behandling af ny-diagnosticerede ovariecancerpatienter. AstraZeneca mener dog ikke, at det vil have nogen afgørende betydning for ansøgningen.

**Medicinrådet skriver i deres evaluering at:**

"BRCA1/2-mutationsstatus blev ikke analyseret i GOG-0218 og ICON7"

I GOG-218 blev BRCA1/2-mutationsstatus analyseret retrospektivt. Disse retrospektive analyser viste ingen forskel i PFS for tillæg af bevacizumab til platinholdig kemoterapi for BRCA1/2 muteret ovariecancer og konkluderer at BRCA1/2 mutationer ikke er prediktive for bevacizumab-aktivitet [2, 3].

**Medicinrådet skriver i deres evaluering at:**

"Ca. 76 % af patienterne er radikalt opererede (ingen resttumor), og 24 % har resttumor efter kirurgi > 0 mm." samt "Fagudvalget bemærker desuden, at der er en høj andel af makroradikalt opererede patienter (76 %)". De nævnte 76% refererer til andelen af patienter i SOLO1 der er primært opererede. AstraZeneca undrer sig over denne bemærkning, da den seneste årsrapport fra Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe angiver, at

andelen af patienter der opnår komplet makroradikal operation er 80 %<sup>2</sup>. AstraZeneca mener netop at denne gruppe af patienter gør SOLO1 sammenlignelig med en tilsvarende dansk patientpopulation. Andre studier inkluderer ikke disse patienter, da de på grund af ingen resttumor efter primær kirurgi ikke kan selekteres for respons på platinholdig kemoterapi.

#### **Medicinrådet skriver i deres evaluering at:**

"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'."

Ved sammenligning med tidligere afgørelser fra Medicinrådet, undrer AstraZeneca sig over denne kategorisering.

Ved behandling af ansøgningen for niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi, vurderer Medicinrådet og det daværende fagudvalg, at niraparib behandling udgjorde en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidenskvalitet).

Datagrundlaget for denne kategorisering indeholdt ingen OS-data. Data for PFS bestod udelukkende af absolutte værdier for PFS, da det var vurderet, at de relative værdier ikke var konstante over tid. Den forhåndsdefinerede grænse for mindste kliniske relevante forskel var 3 måneder, og den demonstrerede forskel var 5,4 måneder. Dette vurderedes til **vigtig klinisk merværdi** (denne kategori findes ikke i den opdaterede metodehåndbog, hvor den er erstattet af "moderat merværdi"). I vurderingen af bivirkninger blev der ligesom i evalueringen af AstraZeneca ansøgningen(SOLO1) angivet **negativ klinisk merværdi** på baggrund af en forskel på 12,5 %-point i andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger og en relativ risiko på 6,58. Andelen af patienter der oplevede en eller flere grad 3-4 bivirkninger havde en absolut forskel på 51,2 %-point og en relativ risiko på 3,24. Vægtningen af kombinationen af disse effektmål resulterede i en samlet vurdering svarende til **lille klinisk merværdi**.

Til sammenligning blev merværdien af PFS i SOLO1 ansøgning evalueret til **stor klinisk merværdi**. Det bemærkes, at den øvre konfidensintervalgrænse for stor klinisk merværdi ifølge Medicinrådets metodehåndbog går ved 0,85, og det øvre konfidensinterval for PFS i SOLO1 var 0,41. Altså næsten en firedobling af risikoreduktion i forhold til kriteriet for stor klinisk merværdi!

På trods af en median opfølgningstid på 41 måneder i SOLO1 var median PFS for olaparib ikke nået. En række sensitivitetsskemaer blev foretaget for at bekræfte robustheden af resultaterne, samt imødekomme risikoen for bias. Alle seks sensitivitetsskemaer bekræftede de overordnede resultater med hazard ratio'er fra 0,25 til 0,33. For to af disse sensitivitetsskemaer blev median PFS for olaparib opnået med en forskel på hhv. 35,1 og 36,1 måneder (korrigeret for mulig bias på grund af drop-out i studiet samt informativ censorering)[1]. Disse værdier er selvsagt forbundet med usikkerhed og ingen konfidensintervaller er angivet. Det fremgår dog af Medicinrådets metodehåndbog at:

"Når konfidensintervallerne omkring absolutte forskelle ikke er veldefinerede, vil punktestimatet for den absolutte forskel blive vurderet i forhold til den mindste kliniske relevante forskel. Denne vurdering vil indgå som en del af kategoriseringen af effektmålet på aggregeret niveau. Dette kan bl.a. være gældende for forskelle i median overlevelse."

I protokollen var den mindste kliniske relevante forskel for progressionsfri overlevelse defineret som 6 måneder. I det lys mener AstraZeneca, trods usikkerheden i bestemmelsen, at en estimeret forskel på omkring 35 måneder bør have alle parter kliniske interesse og tillægges mere værdi i den samlede bedømmelse, især sammenlignet med tidligere nævnte ansøgning i BRCA negative patienter, hvor en forskel på 5,4 måneder i PFS resulterede i en tilsvarende samlet bedømmelse på **lille klinisk merværdi**.

I protokollen blev der efterspurgt værdier for progressionsfri overlevelseshastighed ved 2 år. Den retningsgivende mindste kliniske relevante forskel ved 2 år var defineret som en forskel på 10 %-point, mens den justerede mindste kliniske relevante forskel var 5%-point. Forskellen i progressionsfri overlevelseshastighed ved 2 år i SOLO1 var 39,0 %-point. AstraZeneca anerkender, at manglende konfidensintervaller medfører en vis usikkerhed i vurderingen, men med reference til afsnittet fra metodehåndbogen ovenfor, der angiver at punktestimater for absolutte forskelle kan vurderes i forhold til den mindste kliniske relevante forskel, hvis konfidensintervaller ikke

---

<sup>2</sup> [http://www.dgcm.dk/images/Grupper/Databasegruppen/rsrapport\\_DGCD\\_2016-17\\_endelig\\_anonymiseret.pdf](http://www.dgcm.dk/images/Grupper/Databasegruppen/rsrapport_DGCD_2016-17_endelig_anonymiseret.pdf) (indikator 10A)



er veldefinerede, undrer det AstraZeneca, hvis en næsten otte-dobling af mindste kliniske relevante forskel ikke også bærer en vis vægt i tillæg til estimatet af den mediane forskel, samt den lave øvre grænse for konfidensintervallet for HR.

AstraZeneca anerkender vurderingen af bivirkninger, som ved sammenligning med placebo må forventes at blive negativ. Vi bemærker dog også fagudvalgets kommentar at:

"Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib generelt er reversible i klinisk praksis blandt andet ved hjælp af dosisreduktion". Olaparib er jo ikke ny på det danske marked og der er stor erfaring i at håndtere disse bivirkninger.

Ovenstående understreges af en opdateret analyse af bivirkningerne i SOLO1, hvor det blev rapporteret, at kvalme og opkast var reversibelt i mere end 90 % af patienterne, træthed i mere end 60 %, anæmi og neutropeni i mere end 80 % og trombocytopeni i mere end 70 % af tilfældene [4]. Ved sammenligning med den førnævnte ansøgning for niraparib var andelen af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger, samt andelen af patienter der oplevede en eller flere grad 3-4 bivirkninger lavere i SOLO1.

Ved sammenligning med afgørelser fra andre fagudvalg, undrer det ligeledes AstraZeneca hvordan vægningen af samlet overlevelse er forskellig mellem sygdomsområde. I protokollen for alectinib til behandling af ALK positiv NSCLC skriver fagudvalget for lungekræft:

"Fagudvalget vurderer, at OS en vanskelig effektparameter at vurdere i førstelinjestudier pga. muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over), hvorfor den er vurderet som et vigtigt og ikke kritisk effektmål."

Dette afspejler i øvrigt vejledningen fra "Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup", der skriver: "Overall survival (OS) is the ideal primary end point for first-line trials, with or without a maintenance component, but is difficult to demonstrate in ovarian cancer because of long post progression survival and crossover" [5]

Til trods for en højere kategorisk vurdering af klinisk merværdi for PFS i SOLO1 og en sammenlignelig vurdering for bivirkninger i forhold til niraparib i 2. linje BRCA-negative, kommer det bag på os, at den samlede vurdering af klinisk merværdi for olaparib 1. linje BRCAm:

- kan justeres 2 trin ned fra PFS merværdien-værdien på baggrund af umodne OS data og en kendt, reversibel bivirkningsprofil målt i forhold til placebo.
- er vurderet til samme kategori "lille merværdi" som niraparib i BRCA-negative. Det virker som ude af proportioner og inkonsistent brug af metodehåndbogen

Selvom den indirekte sammenligning med bevacizumab ikke kan kategoriseret er det vigtigt at notere konklusionen fra Fagudvalget/Medicinrådet:

"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."

Fagudvalget og Medicinrådet skriver jo også at "der er ikke tale om skarpt adskilte kategorier og Fagudvalget kom frem til 'lille merværdi'." AstraZeneca forstår ikke hvorfor konklusionen fra bevacizumab-sammenligningen hvor olaparib vurderes som mere effektivt og med en ikke-dårligere bivirkningsprofil, i tillæg til de markante PFS-resultater versus placebo ikke netop er det der løfter vurderingen i den godkendte indikation fra **lille** til **moderat** merværdi. Især når der skeles til tidligere afgørelser af Medicinrådet.

Med venlig hilsen  
AstraZenca A/S



Rasmus Eliassen  
Medical Advisor

Søren Clausen  
Market Access Director

1. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(26):2495-505.
2. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;Jco1901009.
3. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018;24(4):777-83.
4. Colombo N, Moore KN, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisysanskaya AS, et al. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. 2019;37(15\_suppl):5539-.
5. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehouli J, Lu K, Gourley C, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(4):711-7.

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](http://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 præspecifiserede 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 præspecifiserede 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 præspecifiserede 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 præspecifiserede 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
<b>Olaparib</b>		
Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. <b>Moore et al. 2018. The New England Journal of Medicine</b> [10].	SOLO1	NCT01844986
<b>Bevacizumab</b>		
Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. <b>Burger et al. 2011. The New England Journal of Medicine</b> [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. <b>Monk et al. 2013 Gynecologic Oncology</b> [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. <b>Norquist et al. 2018. Clinical Cancer Research</b> [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. <b>Tewari et al. 2019. Journal of Clinical Oncology</b> [14].	GOG-0218, opfølgning på OS	NCT00262847
A phase III trial in Ovarian Cancer. <b>Perren et al. 2011. The New England Journal of Medicine</b> [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. <b>Stark et al. 2013. Lancet Oncology</b> [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. <b>Oza et al. 2015. Lancet Oncology</b> [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. <b>González Martín et al. 2019. Gynecologic Oncology</b> [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  $\leq 1$  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  $\leq 1$  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
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Lille merværdi					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		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.**

	<b>Olaparib (n = 260)</b>	<b>Placebo (n = 131)</b>
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  $\geq 3$ ), 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.
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres			
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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)
<b>Alder, år</b>		
Median (range)	57 (18-81)	57 (24-82)
<b>Race, n (%)</b>		
Kaukasier	737 (96)	730 (96)
Andet	27 (4)	34 (4)
<b>ECOG PS, n (%)</b>		
0	358 (47)	334 (45)
1	354 (47)	366 (49)
2	43 (6)	45 (6)
<b>Tumorudgangspunkt, n (%)</b>		
Æggestok (epitelial)	667 (87)	673 (88)
Æggeleder	29 (4)	27 (4)
Primær bughinde	56 (7)	50 (6)
Multiple	12 (2)	14 (2)
<b>Histologi, n (%)</b>		
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)
<b>FIGO-stadium, n (%)</b>		
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](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](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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Trine Jakobi Nøttrup Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
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"> <li>• Lav risiko for bias</li> </ul>	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"> <li>• Lav risiko for bias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• respons ved platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel).</li> </ul> <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"> <li>• Lav risiko for bias for OS and PFS</li> <li>• Uklar risiko for bias for øvrige effektmål</li> </ul>	<p>Både patienter og personale var blindede.</p> <p>Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.</p>
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lav risiko for bias for OS and PFS</li> <li>• Uklar risiko for bias for øvrige effektmål</li> </ul>	<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"> <li>• Lav risiko for bias</li> </ul>	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"> <li>• Lav risiko for bias</li> </ul>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/260	-/131	<b>HR 0.95</b> (0.60 to 1.53)	<b>-- per 1.000</b> (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-----	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-------	-------	----------------------------------	--	-------------	----------

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

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

#### Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

1	RCT	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	30/260 (11.5%)	3/131 (2.3%)	<b>RR 5.00</b> (1.56 to 16.08)	<b>92 more per 1.000</b> (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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	102/260 (39.2%)	24/131 (18.3%)	<b>RR 2.13</b> (1.44 to 3.14)	<b>207 more per 1.000</b> (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.

Application for the assessment of clinically added value of Lynparza (olaparib) as monotherapy as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with newly diagnosed 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.

## Contents

1	Basic information .....	3
2	Abbreviations .....	5
3	Summary .....	7
4	Literature search .....	9
4.1	Relevant studies .....	11
4.2	Main characteristics of included studies .....	14
5	Clinical questions vs placebo BRCAM 1 <sup>st</sup> line .....	16
5.1	Overall Survival vs placebo BRCAM 1 <sup>st</sup> line .....	16
5.1.1	Conclusion overall survival vs. placebo. BRCAM 1 <sup>st</sup> line .....	17
5.2	PFS vs placebo SOLO1 1 <sup>st</sup> line BRCAM .....	18
5.2.1	Comparative analyses.....	18
5.2.2	PFS by subgroup 1 <sup>st</sup> line BRCAM .....	19
5.2.3	Conclusion PFS vs. placebo BRCAM 1 <sup>st</sup> line .....	21
5.3	Discontinuations due to adverse events vs. placebo. BRCAM 1 <sup>st</sup> line.....	22
5.3.1	Comparative analysis.....	22
5.3.2	Conclusion discontinuations AE vs. placebo. BRCAM 1 <sup>st</sup> line .....	23
5.4	Grade 3 or more events vs. placebo. ....	23
5.4.1	Comparative analysis.....	23
5.4.2	Conclusion AEs of grade 3 or more .....	24
5.4.3	AE of special interest Myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukaemia (AML) .....	25
5.5	QoL vs. placebo BRCAM 1 <sup>st</sup> line.....	25
5.5.1	Comparative analyses.....	25
5.5.2	Conclusion HRQoL BRCAM 1 <sup>st</sup> line.....	28
5.6	Other endpoints olaparib vs. placebo BRCAM 1 <sup>st</sup> line.....	29
5.6.1	Time from randomisation to second progression (PFS2) .....	29
5.6.2	Time to discontinuation of treatment or death (TDT).....	29
5.6.3	Time to first subsequent therapy (TFST) and time to 2 <sup>nd</sup> subsequent therapy TSST.....	30
5.7	Guidelines.....	30
5.8	Other considerations.....	31
5.9	Overall efficacy conclusion vs. placebo BRCAM 1 <sup>st</sup> line.....	32
5.10	Overall safety conclusion vs. placebo BRCAM 1 <sup>st</sup> line .....	33
5.11	Indirect comparison vs. bevacizumab (clinical question 2) .....	34
5.11.1	Conclusion olaparib vs. bevacizumab .....	37
6	References .....	38
7	Appendices.....	40



7.1	Main characteristics of included studies.....	40
	Table A2 Study and baseline characteristics SOLO1 .....	40
	Table A2 Study and baseline characteristics Study 19 .....	43
	Table A2: Study and baseline characteristics SOLO2 .....	46
	Table A2 Study and baseline characteristics GOG-218 .....	49
	Table A2 Study and baseline characteristics ICON7 .....	53
7.1.1	A3. Results per study SOLO1 .....	58
7.1.2	A3. Results per study Study 19 .....	59
7.1.3	A3. Results per study SOLO2 .....	63
7.1.4	A3. Results per study GOG218 .....	64
7.1.5	A3. Results per study ICON7 .....	66

## 1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Søren Clausen
Title	Market Access Director
Area of responsibility	Reimbursement, pricing and governmental affairs
Phone	+4523615584
E-mail	<a href="mailto:soren.clausen@astrazeneca.com">soren.clausen@astrazeneca.com</a>
Name	Rasmus Eliassen
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Clinical and medical
Phone	+45 51894504
E-mail	<a href="mailto:rasmus.eliasen@astrazeneca.com">rasmus.eliasen@astrazeneca.com</a>
Name	Jesper Hansen
Title	Senior Medical Advisor
Area of responsibility	Clinical and medical
Phone	+45 25970199
E-mail	<a href="mailto:jesper.hansen@astrazeneca.com">jesper.hansen@astrazeneca.com</a>
Name	Kim Hjort Jensen
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Clinical and medical
Phone	+45 26707422
E-mail	<a href="mailto:kim.hjort-jensen@astrazeneca.com">kim.hjort-jensen@astrazeneca.com</a>

Table 2. Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Lynparza
Generic name	Olaparib
Marketing authorization holder in Denmark	AstraZeneca AB
ATC code	L01XX46
Pharmacotherapeutic group	poly [ADP-ribose] polymerase inhibitors (PARPi),
Active substance(s)	Olaparib
Pharmaceutical form(s)	Tablets 150 mg and 100 mg
Mechanism of action	Olaparib is an oral potent inhibitor of PARP1, PARP2, and PARP3. These PARP enzymes are required for the efficient repair of DNA single-strand breaks. During the repair process, after chromatin modification, PARP auto-modifies itself and dissociates from the DNA to facilitate access for base excision repair (BER) enzymes. Olaparib, when bound to the active site of DNA-associated PARP, prevents dissociation from DNA, blocking repair of the single-strand break
Dosage regimen	2 tablets twice daily.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Lynparza™ as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced (FIGO stages III and IV) <i>BRCA1/2</i> -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. (tablet formulation)
Other approved therapeutic indications	Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed <i>BRCA</i> -mutated (germline and/or somatic) high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy (capsule formulation)
Other approved therapeutic indications	Monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy (tablet formulation)
Other approved therapeutic indications	Monotherapy for the treatment of adult patients with germline <i>BRCA1/2</i> -mutations, who have HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. Patients should have previously been treated with an anthracycline and a taxane in the (neo)adjuvant or metastatic setting unless patients were not suitable for these treatments.  Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should also have progressed on or after prior endocrine therapy, or be considered unsuitable for endocrine therapy. (tablet formulation)
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes. Labelled BEGR

Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	56 tablets
Orphan drug designation	No. Was orphan until March 2018

## 2 Abbreviations

Abbreviations	
<b>AE</b>	Adverse event
<b>ALT</b>	Alanine aminotransferase
<b>AST</b>	Aspartate aminotransferase
<b>AUC</b>	Area under the plasma concentration-time curve
<b><i>BARD1</i></b>	BRCA1-associated ring domain 1 (gene)
<b>BICR</b>	Blinded independent central review
<b><i>BRCA</i></b>	Breast cancer susceptibility gene
<b><i>BRCA1</i></b>	Breast cancer susceptibility gene 1
<b><i>BRCA2</i></b>	Breast cancer susceptibility gene 2
<b><i>BRCAm</i></b>	Breast cancer susceptibility gene mutation (germline and/or somatic)
<b>CA-125</b>	Cancer antigen-125
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>CP</b>	Carboplatin plus paclitaxel
<b>CPB15+</b>	Carboplatin, paclitaxel, bevacizumab (15 mg/kg for cycles 2 to 22)
<b>CPP</b>	Carboplatin, paclitaxel, placebo
<b>CR</b>	Complete response
<b>CR (objective)</b>	Complete objective response (RECIST)
<b>CSR</b>	Clinical study report
<b>DCO</b>	Data cut-off
<b>DCR</b>	Disease control rate; percentage of patients with a best objective response of complete response, partial response, or stable disease $\geq 24$ weeks following randomisation
<b>DOR</b>	Duration of response; for patients who had best response of complete response or partial response, calculated as (i) date of randomisation until date of documented disease progression (derived from central read RECIST assessments) or death in the absence of documented progression; (ii) date of first documented response until date of documented disease progression or death in the absence of documented progression (provided death was within 3 months of last evaluable central read RECIST assessment)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ENGOT</b>	European Network of Gynaecological Oncological Trials
<b>EOC</b>	Epithelial ovarian cancer

<b>Abbreviations</b>	
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EORTC QLQ-C30</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer life questionnaire 30
<b>EORTC QLQ-OV28</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer life questionnaire-ovarian cancer module 28
<b>EoT</b>	End of treatment
<b>EQ-5D-5L</b>	European Profile of Quality of Life (EuroQoL) 5 dimensions, 5 level
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EU</b>	European Union
<b>EuroQoL</b>	European Profile of Quality of Life
<b>FACT</b>	Functional Assessment of Cancer Therapy
<b>FACT-O</b>	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian
<b>FAS</b>	Full analysis set
<b>gBRCA</b>	Germline (mutation in) breast cancer susceptibility gene
<b>HER2</b>	Human epidermal growth factor receptor 2
<b>HGEC</b>	High-grade endometroid carcinoma
<b>HGSC</b>	High-grade serous carcinoma
<b>HGSOC</b>	High-grade serous ovarian cancer
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>HRD</b>	Homologous recombination deficiency
<b>HRQoL</b>	Health-related quality of life
<b>HRR</b>	Homologous recombination repair
<b>HTA</b>	Health technology assessment
<b>ITC</b>	Indirect treatment comparison
<b>ITT</b>	Intent-to-treat
<b>LGEC</b>	Low-grade endometroid carcinoma
<b>LGSC</b>	Low-grade serous carcinoma
<b>NS</b>	Not significant
<b>OC</b>	Ovarian cancer
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>ORR</b>	Objective response rate; percentage of patients with a best objective response of complete response or partial response. Best objective response was determined based on data up to the point of the first RECIST progression according to all available central read RECIST assessments
<b>OS</b>	Overall survival
<b>PARP</b>	Poly (ADP-ribose) polymerase
<b>PARPi</b>	Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor
<b>PD</b>	Progressed disease
<b>PF</b>	Progression-free
<b>PFS</b>	Progression-free survival
<b>PFS2</b>	Time to second progression or death

Abbreviations	
PPS	Post-progression survival
PR	Partial response
PRO	Patient-reported outcome
PRR	Platinum resistant/refractory
PS	Performance status
PSR	Platinum-sensitive recurrent
QoL	Quality of life
RCT	Randomised clinical trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RR	Relative Risk
SAE	Serious adverse event
SAS	Safety analysis set
<i>sBRCA</i>	Somatic (mutation in) breast cancer susceptibility gene
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SPP	Survival post progression
SST	Second subsequent therapy
TDT	Time to discontinuation of treatment
TFST	Time to first subsequent therapy or death
TNM	Tumour (T), Node (N), Metastasis (M) – The TNM Classification of Malignant Tumours is a cancer staging system that describes the extent of cancer in a patient's body
TSST	Time from randomisation to second subsequent therapy or death
TTP	Time to progression
TWIST	Time without symptoms of disease or treatment toxicity
VUS	Variants of unknown significance
Wt	Wild-type

### 3 Summary

Lynparza **tablet** formulation is indicated:

- as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy.
- as 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.

- as monotherapy for the treatment of adult patients with germline *BRCA1/2*-mutations, who have HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. Patients should have previously been treated with an anthracycline and a taxane in the (neo)adjuvant or metastatic setting unless patients were not suitable for these treatments.  
Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should also have progressed on or after prior endocrine therapy or be considered unsuitable for endocrine therapy.

The indication for the **capsule** formulation is:

- Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed *BRCA*-mutated (germline and/or somatic) high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy.”
- Use in this indication was approved by KRIS in 2015

Olaparib tablets are administered orally at a recommended dose of 300 mg (2 x 150 mg tablets) taken twice daily (bid). 100 mg tablets are available for dose reductions. The tablets can be taken with or without food.

In Denmark, the latest ovarian cancer incidence figures are 553 new cases per year, 371 deaths and with a prevalence of 4.659. This represent an incidence rate of 15 per 100.000 female being the second highest reported in the world. The 5 years survival rate is 40% (Source: NORDCAN). In table 3 below, we have estimated the annual number of patients who would be eligible for olaparib treatment based on the new (newly diagnosed *BRCAm*) indication to 50 (highlighted in green).

TABLE 3. PATIENT DYNAMICS OC IN DENMARK

<b>First Line</b>					
Ovarian Cancer Incidence DK(1)					553
Epithelial Ovarian Cancer (2)		90%			498
High-grade(3)		90%			448
Stage IIb-IV (4)		72%			322
Receiving 1 <sup>st</sup> Line platinum based CTX (5)		95%			306
Clinical response obtained (partial, Complete & surgery) (6)		90%			275
Olaparib eligible, <i>BRCAm</i> (5)		18%			50
	Platinum resistant (5)		15%	41	234
	Platinum sensitive (5)		70%		193
	Longterm responders (5)		15%		41
<b>Second Line</b>					
Number of Patients with 1st Platinum Sensitive relapse					193

Ptt. with known BRCA status (7)		90%			173
Ptt. with unknown BRCA status		10%			19
					<i>BRCAm</i>
	BRCAmut (5)		23%		40
	BRCAwt (5)		77%		152
	Responding to Pt based ctx (7)		80/60		32
					91

(1) Nordcan - <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp> (2) DGCG Årsrapport 2010-12 (3) Romero I et al. Endocrinology 2012; 153: 1593-1602

(4) Average from DGCG annual report 2016/2017. (5) Average, various literature. DGCG national guidelines on BRCA testing.

[http://www.dgcg.dk/images/retningslinier/Ovarie/Guideline\\_BRCA-OC\\_final.pdf](http://www.dgcg.dk/images/retningslinier/Ovarie/Guideline_BRCA-OC_final.pdf)

(5) Perren et al, NEJM 2011, (7) Questionnaire Advisory Board 2018

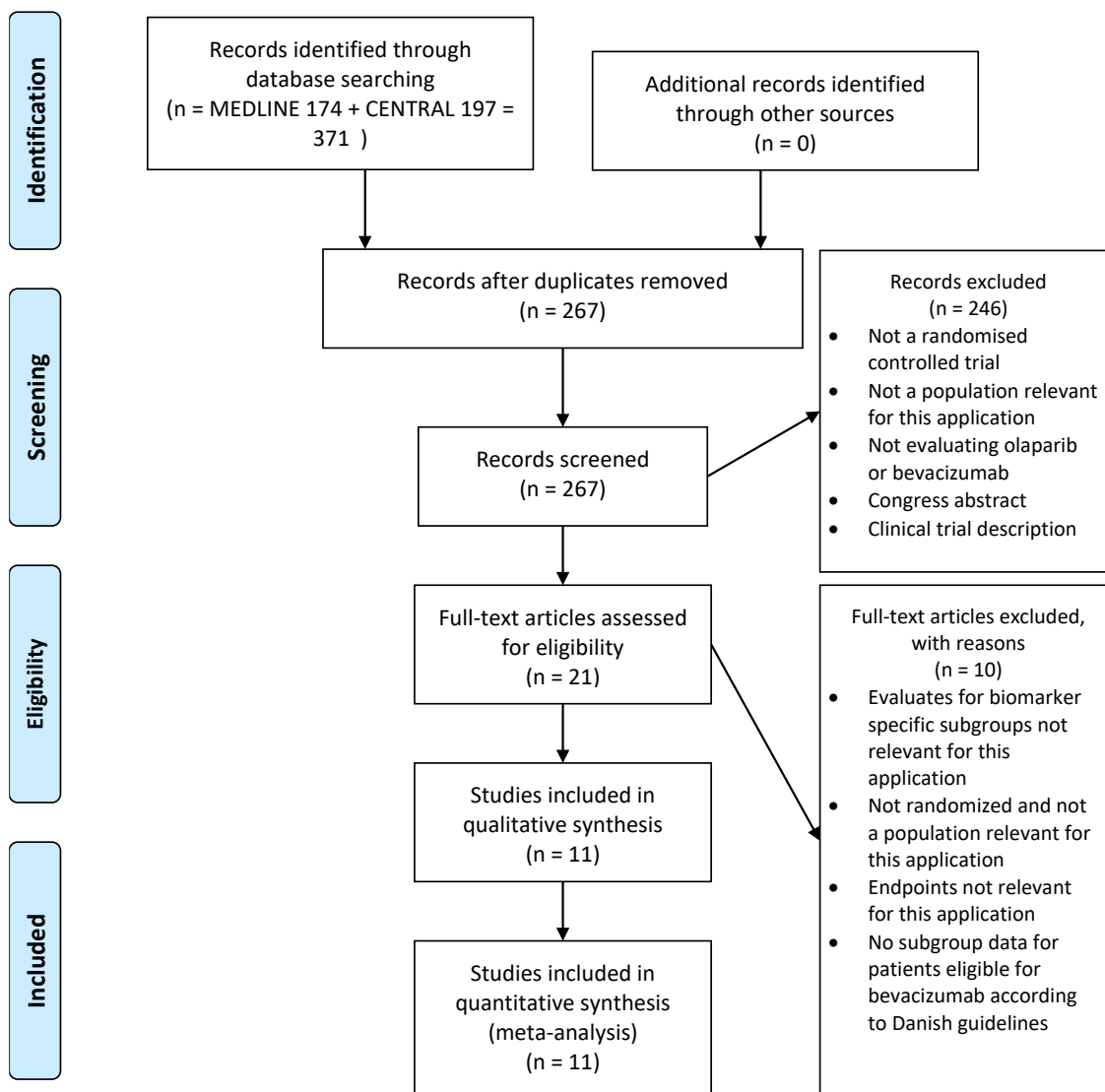
In the protocol by Medicinrådet/Fagudvalget is described that around 110 of the newly diagnosed ovarian cancer patients has a BRCA mutation. This number is in line with the numbers in table 3, but does not take into account pathology, histology, grade, stage and response to first line chemotherapy.

## 4 Literature search

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

Literature search was performed on 1 August 2019.

Flow diagram



See separate document for included and excluded publications



## 4.1 Relevant studies

Table 4. Relevant studies/publications

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. K. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B.-G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisysanskaya, A. Floquet, A. Leary, G.S. Sonke, C. Gourley, S. Banerjee, A. Oza, A. González-Martín, C. Aghajanian, W. Bradley, C. Mathews, J. Liu, E.S. Lowe, R. Bloomfield, and P. Di Silvestro. <i>N Engl J Med</i> 2018; 379:2495-2505	Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. (SOLO-1)	NCT01844986	Enrolment between August 2013 and May 17 <sup>th</sup> 2016.	Overall survival, progression free survival, Discontinuations, AE grade 3 or more and HqoL.
Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017.	Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.	NCT01874353	Enrolment between Sept 3, 2013, and Nov 21, 2014 Tablets	Overall Survival, Progression Free Survival, Discontinuations, AE grade 3
1)Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. <i>N Engl J Med.</i>	GOG-0218 a phase III, randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian,	NCT00262847	October 2005 to June 2009. Bevacizumab 15 mg/kg The trial included 1,873 patients  OS update byTewari et al. 2019  HRR mutation outcome, Norquist et al. 2018	Overall Survival. Progression Free Survival, AE grade 3 and more

<p>2011;365(26):2473-2483.</p> <p>2) Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer Krishnansu S. Tewari, Robert A. Burger, Danielle Enserro, Barbara M. Norquist, Elizabeth M. Swisher, Mark F. Brady, Michael A. Bookman J Clin Oncol 37.2019</p> <p>3) Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. Clin Cancer Res. 2018</p> <p>4) 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 BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Gynecol Oncol. 2013</p>	<p>fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma.</p>		<p>PRO update, Monk 2013</p>	
<p>1) A phase III trial in Ovarian Cancer. Timothy J. Perren, Ann Marie Swart, Jacobus Pfisterer, Jonathan A. Ledermann, Eric Pujade-Lauraine, Gunnar Kristensen, Mark S. Carey, Philip Beale et al</p>	<p>ICON7</p>	<p>ISRCTN91273375.</p>	<p>December 2006 to February 2009. 1528 patients randomized. Bevacizumab: 7.5 mg per kilogram of body weight, given concurrently every 3 weeks</p> <p>Subgroup outcome, González Martín 2019</p> <p>OS update by Oza et al. 2015</p> <p>QoL update, Stark et al. 2013</p>	<p>Overall survival, progression free survival, Grade 3 AEs</p>

<p>N Engl J Med 2011; 365:2484-2496</p> <p>2) 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 A, Oza AM, Embleton AC, et al. Gynecol Oncol. 2019.</p> <p>3) 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 AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Lancet Oncol. 2015.</p> <p>4) 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 D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Lancet Oncol. 2013</p>				
<p>Randomized Trial of Intravenous Versus</p>	<p>GOG-252</p>	<p>NCT00951496</p>	<p>Enrolment between July 27, 2009, and November</p>	<p>Clinical question 2. PFS for</p>

Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologi Oncology Group Study. Joan L. Walker, Mark F. Brady, Lari Wenzel, et al. J Clin Onc. 2019			30, 2011	bevacizumab maintenance therapy.
---	--	--	----------	--

## 4.2 Main characteristics of included studies

SOLO1 is a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy of olaparib as maintenance monotherapy in newly diagnosed advanced OC patients (including patients with primary peritoneal and/or fallopian tube cancer) with BRCA mutations (documented mutation in *BRCA1* or *BRCA2*) that were predicted to be loss of function mutations (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function) who were in response following platinum-based chemotherapy [1]. Study treatment continued until investigator-assessed objective radiological disease progression (RECIST version 1.1 criteria), provided patients were experiencing benefit and did not meet other discontinuation criteria. Patients with no evidence of disease at two years stopped treatment. Patients who continued to have evidence of disease that remained stable (i.e., not progressed) at 2 years could continue to receive study treatment if, in the opinion of the investigator, it was in the patient's best interest. However, if at 2 years the patient had no evidence of disease (NED), study treatment was discontinued.

The primary objective of SOLO1 was to determine the efficacy by PFS (objective radiological disease progression as per RECIST 1.1 as assessed by the investigator) of olaparib compared with placebo in newly diagnosed BRCAm advanced OC patients who were in clinical CR or PR following first-line platinum-based chemotherapy.

The secondary objectives of SOLO1 were [1]:

- Comparison of olaparib with placebo by assessment of OS, time to earliest progression by RECIST or cancer antigen-125 (CA-125), or death, and time from randomisation to second progression (PFS2)
- Comparison of olaparib with placebo by TFST, TSST and time to discontinuation of treatment (TDT)
- Effect of olaparib on Health-related quality of life (HRQoL) as measured by the Trial Outcome Index (TOI), of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O)

In total, 1084 patients were enrolled into the study, but 693 patients were not randomised as they did not meet the eligibility criteria [1]. Of the 391 patients randomised into the study, all patients received their allocated treatment except one patient who received no treatment in the placebo arm due to withdrawal (figure 1) [1].

Figure 1. SOLO1 patient disposition

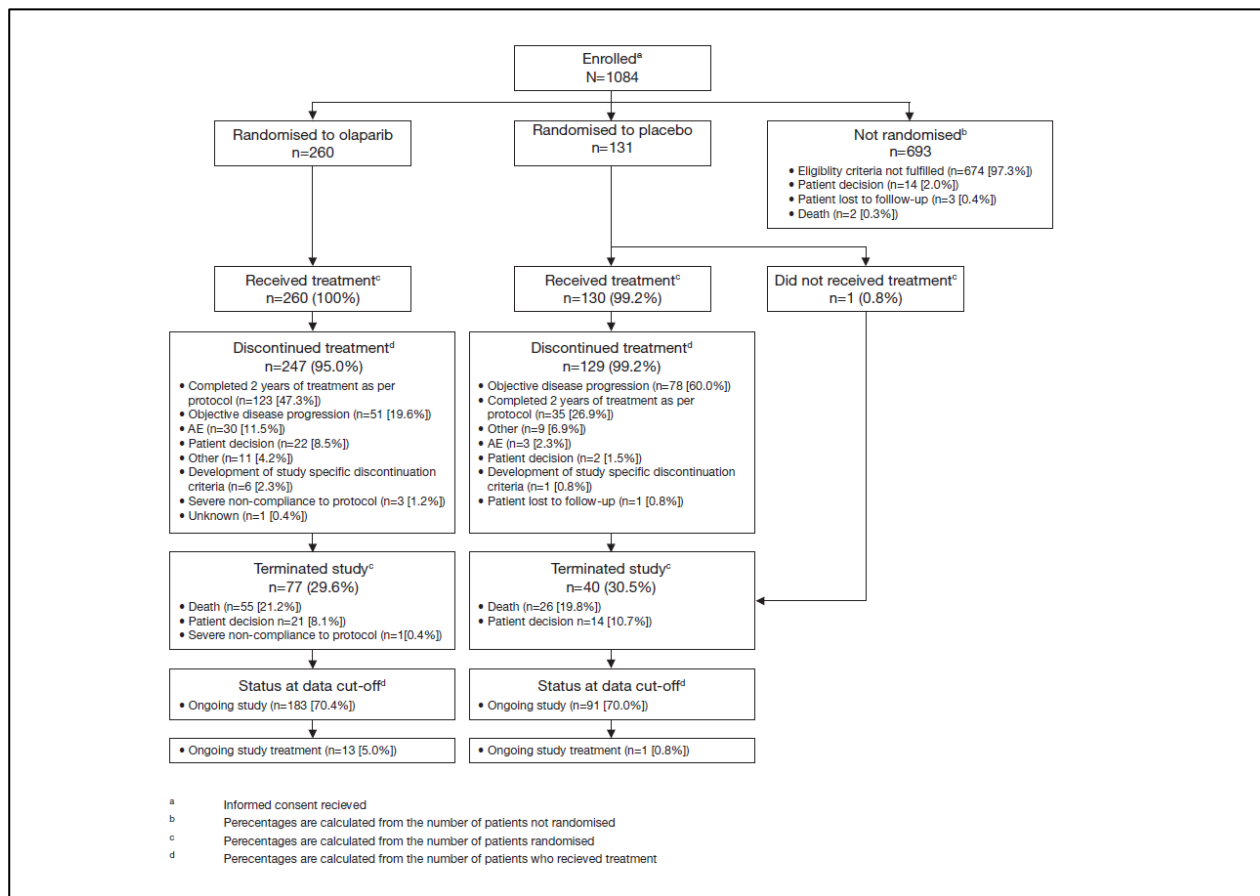


Table 5. Baseline characteristics SOLO1

Characteristic	Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
<b>Age, year</b>		
Median	53.0	53.0
Range	29–82	31–84
<b>Median duration of follow-up for primary analysis (months)<sup>a</sup></b>	40.7 (34.9–42.9)	41.2 (32.2–41.6)
<b>ECOG performance status, n (%)</b>		
0 Normal activity	200 (76.9%)	105 (80.2%)
1 Restricted activity	60 (23.1%)	25 (19.1%)
Missing data	0	1 (0.8%)
<b>Myriad/BGI or locally reported BRCA gene name<sup>b</sup> n (%)</b>		
BRCA1	191 (73.5%)	91 (69.5%)
BRCA2	66 (25.4%)	40 (30.5%)
BRCA1 and BRCA2	3 (1.2%)	0
<b>Primary tumour location, n (%)</b>		
Ovary	220 (84.6%)	113 (86.3%)
Fallopian tubes	22 (8.5%)	11 (8.4%)
Primary peritoneal	15 (5.8%)	7 (5.3%)
Other <sup>d</sup>	3 (1.2%)	0

Histology, n (%)		
Serous	246 (94.6%)	130 (99.2%)
Endometrioid	9 (1.5%)	0
Mixed serous/endometrioid	5 (1.9%)	1 (0.8)
FIGO stage, n (%)		
Stage III	220 (84.6%)	105 (80.2%)
Stage IV	40 (15.4%)	26 (19.8%)
Response to previous platinum chemotherapy, n (%)		
Clinical CR	213 (81.9%)	107 (81.7%)
PR	47 (18.1%)	24 (18.3%)

<sup>a</sup>time from randomisation to date of censoring <sup>b</sup>gBRCAm patients reported using Myriad/BGI test were considered first before then considering locally reported BRCA gene name. The five randomised patients from China had a BGI test rather than a Myriad test. <sup>c</sup>Patients with unknown gBRCA status or patients with a local BRCA test that was not performed on a blood sample or whose sample type was indicated as unknown in the eCRF; <sup>d</sup>other includes fallopian tube, peritoneum and omentum cancer (n=1), ovary and peritoneum (n=1) and tubo-ovary (n=1); BGI, analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed in China by the BGI Clinical Laboratories; Source: [1].

Table 6. History of debulking surgery

Debulking Surgery	Surgery Performed	Surgery timing	Outcome	Number (%) of patients		
				Olaparib 300 mg bd (N=260)	Placebo bd (N=131)	Total (N=391)
Prior to randomisation [a]	No			4 (1.5)	3 (2.3)	7 (1.8)
	Yes	Any	Residual Macroscopic Disease	55 (21.2)	29 (22.1)	84 (21.5)
			No Residual Macroscopic Disease	200 (76.9)	98 (74.8)	298 (76.2)
			Unknown	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
			Total	256 (98.5)	128 (97.7)	384 (98.2)
	Yes	Upfront	Residual Macroscopic Disease	37 (14.2)	22 (16.8)	59 (15.1)
			No Residual Macroscopic Disease	123 (47.3)	62 (47.3)	185 (47.3)
			Unknown	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
			Total	161 (61.9)	85 (64.9)	246 (62.9)
	Yes	Interval	Residual Macroscopic Disease	18 (6.9)	7 (5.3)	25 (6.4)
			No Residual Macroscopic Disease	76 (29.2)	36 (27.5)	112 (28.6)
			Unknown	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
Total			94 (36.2)	43 (32.8)	137 (35.0)	

Source [1]

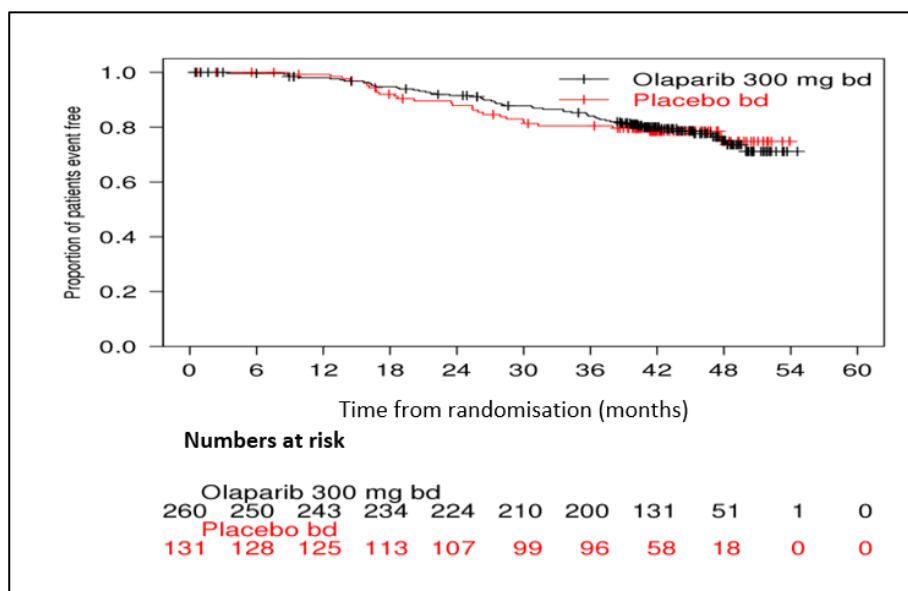
## 5 Clinical questions vs placebo BRCAm 1<sup>st</sup> line

### 5.1 Overall Survival vs placebo BRCAm 1<sup>st</sup> line

At the time of the DCO (17 May 2018), 70.4% of patients in the olaparib arm and 69.5% of patients in the placebo arm were alive and in survival follow-up [1]. At the time of the PFS analysis, the interim OS data were immature (82/391 events, 21.0% maturity) and showed no significant difference between the groups (HR 0.95; 95% CI 0.60–1.53;  $P=0.8903$ ) with median OS not reached in either group [1]. The HR suggested no OS detriment for patients in the olaparib arm. At three years, the KM estimate of the rate of freedom from death was 84% in the olaparib arm and

80% in the placebo arm. Final OS analysis will be conducted at approximately 60% maturity and is expected 2023 +/- 2 years. At an ovarian cancer consensus conference, published in 2017, it was highlighted that it is challenging to demonstrate OS in first-line ovarian cancer trials because of long post-progression survival and because of crossover. At the time of the primary analysis it was not expected that an OS benefit was demonstrated because of the low maturity.

Figure 2. Kaplan Meier OS



Source: [1].

## EPAR [2]:

At the time of the DCO, 70.4% of patients in the olaparib arm and 69.5% of patients in the placebo arm were alive and in survival follow-up. At the time of the PFS analysis, the interim OS data were immature (82/391 events, 21.0% maturity) and the median OS was not reached in either treatment arm. Final OS analysis will be conducted at approximately 60% maturity.

### 5.1.1 Conclusion overall survival vs. placebo. BRCAm 1<sup>st</sup> line

At the time of the primary analysis, HR for OS was 0.95 and 95% CI (0.6-1.53). The target from Medicinrådet/Fagudvaglet is an absolute difference in OS rate of 5% at five year and a median difference in OS of 4 months between olaparib and placebo. Olaparib cannot meet the target set by Fagudvalget/Medicinrådet due to lack of maturity of the data. Data on OS based on SOLO1 are not available separately for the group of patients that are not candidates for bevacizumab (as requested in the clinical question).

## 5.2 PFS vs placebo SOLO1 1<sup>st</sup> line BRCAm

### 5.2.1 Comparative analyses

At the time of primary data cut-off (DCO) (17 May 2018) data maturity was 50.6% (olaparib 102 events; placebo 96 events). At the time of analysis, 51.5% of patients receiving olaparib vs 24.4% of patients receiving placebo were progression free (figure 2) [1]. The SOLO1 study met its primary endpoint. There was a significant improvement in PFS in the olaparib arm compared with the placebo arm (HR 0.30; 95% CI 0.23–0.41;  $P < 0.0001$ ; figure 3). The median PFS (months) was not reached for patients in the olaparib arm vs 13.8 months for patients in the placebo arm. The estimated difference in median PFS between the treatment arms is approximately 3 years [1].

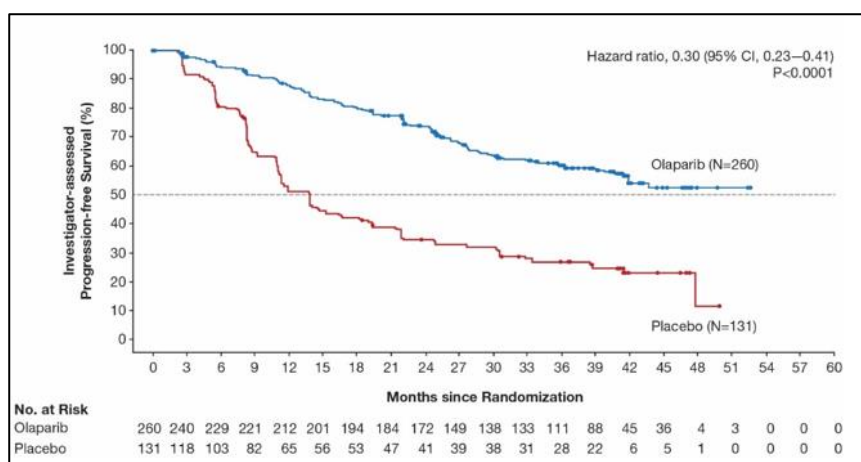
Compared to other first-line trials, the randomisation point in SOLO1 was at the starting time of maintenance treatment rather than from the start of chemotherapy. The median PFS of the placebo arm is consistent with that reported in other studies of carboplatin plus paclitaxel in patients with newly diagnosed, *BRCA1* and/or *BRCA2* mutated advanced OC. [3, 4]. There was an early, large and sustained separation of the curves in the Kaplan-Meier plot in favour of olaparib from the first RECIST 1.1 assessment 12 weeks from randomisation. Furthermore, there was no evidence of change in the shape of the Kaplan-Meier plot (figure 3,4) after 24 months when patients discontinued treatment as per protocol indicating a sustained benefit in PFS beyond treatment completion [1].

Based on the Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients who remained progression free [1]:

- 1 year: olaparib 87.7% vs placebo 51.4%
- 2 years: olaparib 73.6% vs placebo 34.6%
- 3 years: olaparib 60.4% vs placebo 26.9%
- 4 years: olaparib 52.6% vs placebo 11.4%

Based on Kaplan-Meier estimates, 19% of patients on the placebo arm experienced progression within 6 months of randomisation compared with 6% of patients receiving olaparib. [5]

FIGURE 3: KAPLAN-MEIER PFS BY INVESTIGATOR ASSESSMENT

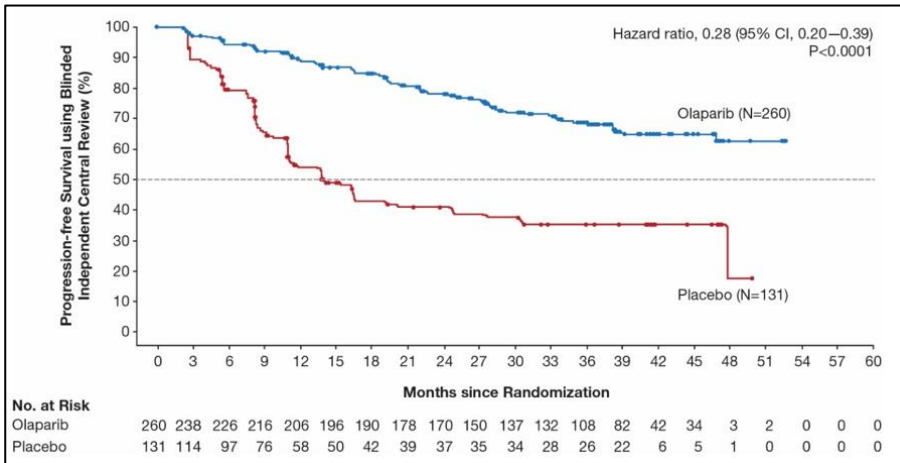


Source: [1]

The statistical analysis of PFS by BICR (figure 4) confirmed the robustness of the analysis by investigator assessment [1, 5]. There was a significant improvement in BICR PFS in the olaparib arm compared with the placebo arm (HR 0.28; 95% CI 0.20–0.39;  $P < 0.0001$ ). The median PFS (months) was not reached for patients in the olaparib arm vs 14.1 months for patients in the placebo arm [1].



FIGURE 4: KAPLAN-MEIER PLOT OF PFS BY BICR ASSESSMENT

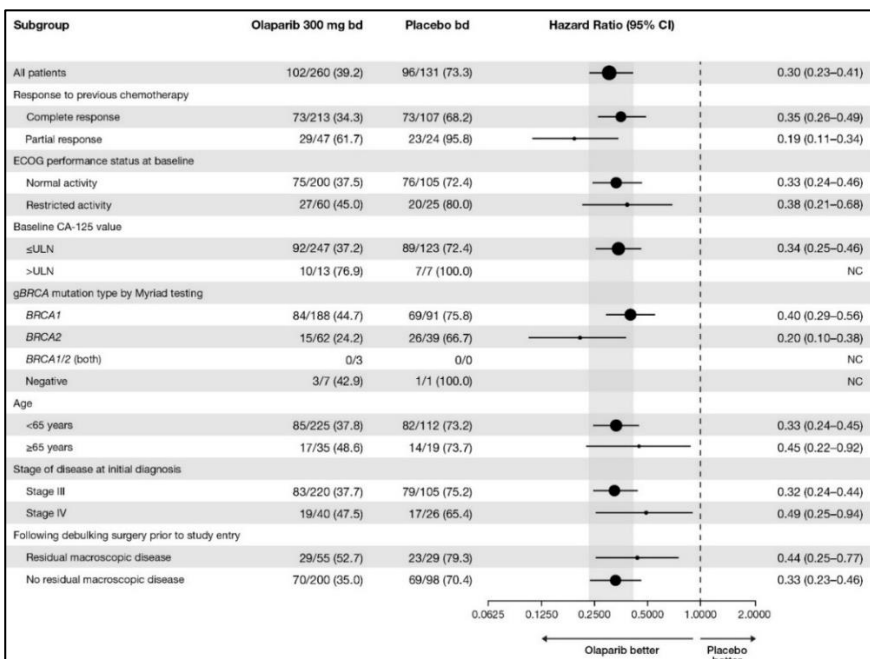


Source: [1]

### 5.2.2 PFS by subgroup 1<sup>st</sup> line BRCAm

A Forest plot of prespecified subgroup analyses of PFS is shown in figure 5. All results were consistent with the PFS analysis [1]. Clinically meaningful reductions in the risk of progression or death in patients in the olaparib arm (ranging from 51 to 81%) were observed across all the prespecified subgroups. Patients with stage IV disease had a HR of 0.49 (95% CI 0.25–0.94). Patients with residual macroscopic disease following debulking surgery had a HR of 0.44 (95% CI 0.25–0.77). At the recent 2019 ASCO conference a PFS subgroup update was shown by Mathews et al. In these patients with residual disease a median PFS of 29.4 months vs. 11.3 was shown [6].

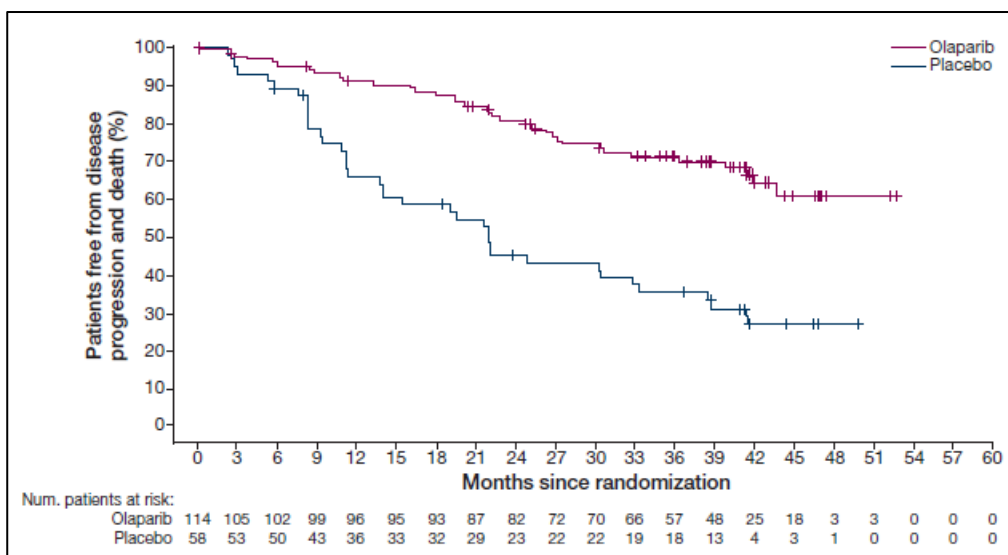
FIGURE 5: FOREST PLOT OF PROGRESSION FREE SURVIVAL BY SUBGROUP



Source: [1]

In the protocol by Medicinrådet/Fagudvalget, clinical question 1 address the benefit of olaparib vs. placebo for patients who are not candidates for bevacizumab maintenance therapy. In figure 12, the Danish guidelines for front-line non-surgical treatment of epithelial ovarian cancer is shown. Bevacizumab maintenance is used to treat patients with macroscopic residual disease following surgery, patients with stage IV disease or when planned interval surgery is not possible. Patients with no macroscopic residual disease following surgery are consequently not candidates for bevacizumab. In SOLO1, patients were included regardless of their surgical outcome and consequently, primary and secondary endpoints included both groups. In the update by Mathews et al., a HR of 0.33 (95% CI; 0.20-0.51) was observed in SOLO1 for patients with upfront surgery and no residual macroscopic disease (figure 6 and table 7) [6]. The median PFS was 22.0 months for the placebo group and no met for the olaparib group. The PFS-rate at 2 years were not published for this subgroup, however from the Kaplan-Meier curves on figure 6 it is clearly observed that the difference exceeds the threshold of 10 percent points set by Medicinrådet/Fagudvalget. These patients were not candidates for bevacizumab according to the Danish guidelines. Since the median PFS was not met for the olaparib group, it is not possible to assess whether difference in median PFS exceeds the 6 months required by Medicinrådet/Fagudvalget. However, with the limited amount of censoring before month 30 in the olaparib group, it is unlikely that the difference in median PFS for this subgroup does not exceed the required 6 months.

FIGURE 6: KM ESTIMATE (INVEST) PFS IN STAGE III PATIENTS WHO UNDERWENT UPFRONT SURGERY AND HAD NO RESIDUAL DISEASE



Source: [6]

TABLE 7: INVESTIGATOR-ASSESSED PFS IN PATIENTS WHO UNDERWENT UPFRONT SURGERY BASED ON RESIDUAL DISEASE STATUS

	Olaparib	Placebo
Upfront surgery and no residual disease	n=123	n=62
Number of events	35	39
Median PFS, months	NR	22.0
HR (95% CI)	0.33 (0.20–0.51)	
Upfront surgery and residual disease	n=37	n=22
Number of events	16	18
Median PFS, months	NR	11.3
HR (95% CI)	0.29 (0.15–0.58)	

NR, not reached

Source: [6]

## EPAR [2]:

The study met its primary objective demonstrating a statistically significant improvement in investigator assessed PFS for olaparib compared with placebo with a hazard ratio (HR) of 0.30 (95% CI 0.23, 0.41;  $p < 0.0001$ ; median not reached for olaparib vs 13.8 months for placebo). The investigator assessment of PFS was supported with a blinded independent central radiological (BICR) review of PFS (HR 0.28; 95% CI 0.20, 0.39;  $p < 0.0001$ ; median not reached for olaparib and 14.1 months for placebo). However, beyond the data cut-off the scans have not been sent for BICR. At the time of the analysis, 51.5% olaparib treated patients remained progression free compared with 24.4% placebo treated patients. In both assessments

Kaplan-Meier plots showed a more favorable effect for olaparib arm than for placebo arm with a separation of curves since the first three months.

Similar PFS results were observed in both the China cohort and the global cohort in SOLO1. However, the China cohort was not powered for assessment of statistical significance due to the limited number of participants (64 patients). Nevertheless, a significant efficacy result was achieved (hazard ratio=0.46 95% CI 0.23 0.97  $p=0.0320$ ). The median PFS was planned to be 21 months on olaparib vs 13 months on placebo with an estimated HR about 0.62. The benefit of olaparib seems to have been underestimated in SOLO1 study. Estimation was made in relation to results from Study 19 and the target population in study 19 was heavily pre-treated patients in an advanced line setting whereas SOLO-1 targeted newly diagnosed patients.

Subgroup analysis of PFS across various particular subgroups did not reveal an obvious differential benefit across pre-defined subgroups compared with the overall population. The benefit of olaparib over placebo was maintained across all pre-defined subgroups, with different magnitude.

The median PFS as the primary endpoint was not reached and will not be tested at a later time point to provide a precise estimate as per planned statistical analyses. The results of the primary analysis and sensitivity analyses support that maintenance treatment for 2 years result in PFS benefit in the both subgroups of patients regardless of the primary disease status (clinical CR or clinical PR). In patients with evidence of disease (PR) at baseline, median PFS on olaparib was 30.9 months as compared with 8.4 months on placebo arm. The currently observed results in patients with residual disease at baseline (mainly those with persisting PR or stable disease after 2 years of treatment) support the continuous olaparib maintenance treatment until disease progression as currently proposed.

### 5.2.3 Conclusion PFS vs. placebo BRCAm 1<sup>st</sup> line

HR (investigator assessed) was 0.30; 95% CI (0.23, 0.41)  $P < 0.0001$ . The estimated median PFS gain is 3 years.

Sensitivity and additional analyses of PFS was performed at DCO to exclude any patients who did not have a BRCA mutation status confirmed by either the central Myriad test or by Foundation Medicine. Sensitivity analyses was also performed to assess the possible presence of the following

Biases:

- Evaluation-time bias
- Attrition bias
- Ascertainment bias (BICR assessment)
- Deviation bias
- eCRF stratification variable
- Possible informative censoring

The statistical analysis of PFS by BICR confirmed the robustness of the analysis by investigator assessment.

Medicinerådet/Fagudvalget has estimated that PFS-rate for this ovarian cancer population is 40 % and median PFS is approx. 14 months. Based on the estimated PFS gain of 3 years and the HR values in the ITT population the target set by Fagudvalget/Medicinerådet is met.

The clinical question specifically requests an answer based on patients that are not candidates for bevacizumab. The benefit of olaparib vs. placebo on PFS was also observed for the subgroup of patients who underwent upfront surgery and had no macroscopic residual disease, which according to Danish guidelines are not candidates for bevacizumab maintenance therapy. The HR was 0.33 (95% CI; 0.20-0.51) and median PFS was not met. Consequently, the benefit in this subgroup who are not candidates for bevacizumab was comparable with the ITT population. A visual inspection of the Kaplan-Meier curve indicates that the difference in PFS-rate at 2 years clearly exceeded the target of 10 % points set by Fagudvalget/Medicinerådet. The target for this specific population is also met.

## 5.3 Discontinuations due to adverse events vs. placebo. BRCAm 1<sup>st</sup> line

### 5.3.1 Comparative analysis

TABLE 8. NUMBER (%) OF AEs IN SOLO1

Characteristic	Number of patients (%)	
	Olaparib 300 mg BID (N=260)	Placebo (N=130)
Any AE	256 (98%)	120 (92%)
Any AE ≥ grade 3	102 (39%)	24 (18%)
Any SAE	54 (21%)	16 (12.%)
Any AE leading to dose interruption	135 (52%)	22 (17%)
Any AE leading to dose reduction	74 (28%)	4 (3%)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	30 (11.5%)	3 (2.3%)
Any AE with an outcome of death	0	0

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories. Source: [1].

#### EPAR [2]:

Discontinuations, dose reductions and interruptions due to AEs were more common in olaparib arm than in placebo arm in SOLO1. Results showed a percentage of olaparib discontinuations due to AEs in SOLO-1 of 11.5%; a higher proportion compared to 300 mg bd pool (7.1%). In SOLO-1, the most common DAE that occurred at ≥2% difference between any of the treatment group was anemia leading to 2.3% of the olaparib discontinuations.

### 5.3.2 Conclusion discontinuations AE vs. placebo. BRCam 1<sup>st</sup> line

30 patients in the olaparib arm vs. 3 in the placebo group discontinued treatment (table 8). RR (calculated by AstraZeneca) is 5.00 and 95 % CI (1.56, 16,08). Fagudvalget/Medicinrådet has set a target of 5 %. As SOLO1 is comparing active treatment vs placebo as higher number of discontinuations are expected. Olaparib do not meet the target set by Fagudvalget/Medicinrådet.

Data on side effects and quality of life in SOLO1 are not available separately for the group of patients that are not candidates for bevacizumab (as requested in the clinical question).

SOLO1					
Groups	Discontinuation	Continued	Total patients	Risk Ratio	Relative RR
OLA		30	230	260	0,11538
placebo		3	127	130	0,023076923

95 % CI =	LN(RR)+/-1,96*SQRT(((n1-x1)/x1)/n1) + ((n2-x2)/x2)/n2)	exp af log	95% CI	interpretation	Column1
0,029487179	2,777	16,07802677	1,56 ; 16,078	ekskl. 1 = sig. Relativ risiko	
0,325641026	0,441	1,555	NA	NA	

## 5.4 Grade 3 or more events vs. placebo.

### 5.4.1 Comparative analysis

AEs of grade  $\geq 3$  were reported in 39.2% of patients receiving olaparib and 18.5% of patients receiving placebo (table 9). Of the grade  $\geq 3$  AEs the most commonly observed were blood and lymphatic system disorders, gastrointestinal disorders, investigations and general disorders and administration-site conditions. Anaemia and neutropenia were the only AEs of grade  $\geq 3$  reported in  $\geq 5\%$  of patients. AEs of grade  $\geq 3$  were typically known adverse drug reactions for olaparib [5] In total, 9 patients in the olaparib arm had grade 4 AEs. These included anaemia (n=6), neutrophil count decreased, platelet count decreased, sepsis and white blood cell count decreased (n=1 each). In the placebo arm, 3 patients experienced grade 4 AEs (platelet count decreased n=2 patients) and neutrophil count decreased and small intestinal obstruction (n=1 each) [5].

TABLE 9: AEs GRADE  $\geq 3$  BY SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM (>1 PATIENT IN THE OLAPARIB ARM)

System organ class	Number of patients(%) <sup>a</sup>	
	Olaparib 300 mg BID (n=260)	Placebo (n=130)
Patients with AE of grade $\geq 3^b$	102 (39.2%)	24 (18.5%)
Blood and lymphatic system disorders	63 (24.2%)	8 (6.2%)
Anaemia <sup>c</sup>	56 (21.5%)	2 (1.5%)
Neutropenia <sup>d</sup>	22 (8.5%)	6 (4.6%)
Leukopenia	4 (1.5%)	0
Lymphopenia	2 (0.8%)	1 (0.8%)
Thrombocytopenia <sup>e</sup>	2 (0.8%)	2 (1.5%)
Gastrointestinal disorders	17 (6.5%)	3 (2.3%)
Diarrhoea	8 (3.1%)	0
Abdominal pain	4 (1.5)	1 (0.8%)
Nausea	2 (0.8%)	0
Small intestinal obstruction	2 (0.8%)	1 (0.8%)
Investigations	12 (4.6%)	4 (3.1%)

System organ class	Number of patients(%) <sup>a</sup>	
	Olaparib 300 mg BID (n=260)	Placebo (n=130)
Neutrophil count decreased	7 (2.7%)	2 (1.5%)
White blood cell count decreased	4 (1.5%)	0
Lymphocyte count decreased	2 (0.8%)	0
General disorders and administration-site conditions	11 (4.2%)	2 (1.5%)
Asthenia	5 (1.9%)	0
Fatigue	5 (1.9%)	2 (1.5%)
Infections and infestations	8 (3.1%)	4 (3.1%)
Urinary tract infection	2 (0.8%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (1.9%)	0
Pulmonary embolism	2 (0.8%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0.8%)	0
Rotator cuff syndrome	2 (0.8%)	0
Renal and urinary disorders	2 (0.8%)	0
Urinary incontinence	2 (0.8%)	0

<sup>a</sup>Number (%) of patients with AEs ≥grade 3 or higher, sorted by frequency in the olaparib arm for system organ class and for preferred term.

<sup>b</sup>Patients with multiple AEs ≥grade 3 or higher are counted once for each preferred term. <sup>c</sup>Includes anaemia, anaemia macrocytic, erythrocytopenia, haematocrit decreased, haemoglobin decreased, normochromic anaemia, normochromic normocytic anaemia, normocytic anaemia and red blood cell decreased; <sup>d</sup>Includes agranulocytosis, febrile neutropenia, granulocyte count decreased, granulocytopenia, idiopathic neutropenia, neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis and neutrophil count decreased; <sup>e</sup>Includes platelet count decreased, platelet production decreased, plateletcrit decreased and thrombocytopenia. Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo. Source: [5]

## EPAR [2]:

The percentage of patients experiencing any AEs of CTCAE grade 3 higher or any SAEs in SOLO1 were higher in the olaparib-treated patients compared to placebo ones (39.2% vs 18.5% and 20.8% vs 12.3%, respectively). The most common AEs of CTCAE Grade 3 or higher occurring in two or more patients in the olaparib arm were anaemia (21.4%), neutropenia (5%), diarrhoea (3.1%), neutrophil count decreased (2.7%) and leukopenia (1.5%).

Proportions of patients with AE of CTCAE Grade 3 or higher were similar in SOLO-1 (39.2%) compared to the 300 mg bd pool (38.1%). The most commonly reported event of CTCAE Grade ≥3 was anaemia. The proportion of patients with Grade ≥3 anaemia in SOLO-1 (21.2%) was consistent with results from the 300 mg bd pool (17.1%).

### 5.4.2 Conclusion AEs of grade 3 or more

39.2 % of patients receiving olaparib and 18.5 % of patients receiving placebo experienced AEs of grade 3 or more. RR is 2,13 and 95 % CI (1,44, 3,14). The absolute difference is 20,7 %. Medicinrådet has set a target of 10 percentage point. Olaparib do not meet the target set by Fagudvalget/Medicinrådet.

Data on side effects and quality of life in SOLO1 are not available separately for the group of patients that are not candidates for bevacizumab (as requested in the clinical question).

Groups	AE of CTCAE	Continued	Total patients	Risk Ratio	Relative RR	
OLA		102	158	260	0,39231	
placebo		24	106	130	0,184615385	
95 % CI	=	LN(RR)+/-1,96*SQRT((((n1-x1)/x1)/n1) + ((n2-x2)/x2)/n2))		exp af log	95 % CI	interpretation
		0,005957768	1,145	3,143821449	1,44 ; 3,14	Ekskl. 1 = ikke sig. Relativ risiko
		0,033974359	0,362	1,436349065	NA	NA

### 5.4.3 AE of special interest Myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukaemia (AML)

During the long-term collection of safety data three cases of AML (1.2%) and no cases of MDS were identified in patients in the olaparib arm in SOLO1 [5]. All three cases of AML were fatal. All of these cases occurred beyond treatment discontinuation and 30-day follow-up. Because the deaths due to AML occurred >30 days after treatment discontinuation they were not classified as treatment-emergent AEs with an outcome of death. No cases of MDS/AML were observed in the patients receiving placebo.

Other AEs of special interest were new primary malignancies and pneumonitis/interstitial lung disease [5]. New primary malignancies occurred in five patients (1.9%) in the olaparib group and three patients (2.3%) in the placebo group. Pneumonitis/interstitial lung disease occurred in five patients (1.9%) in the olaparib group and no patients in the placebo group. It is important to emphasise that treatment with platinum chemotherapy and having a BRCA-mutation is confounding risk factors for these AEs of special interest and that comparable incidents were also observed for both olaparib and control arms in Study 19 and SOLO2 [1, 7, 8].

#### EPAR [2]:

The incidence rate of MDS/AML is 0.6% (55/9293 patients) in the entire olaparib clinical programme and 1.2% (26/2258 patients) for the pool of all doses of olaparib in monotherapy. The majority of the cases reported a fatal outcome, with MDS/AML noted as the primary or secondary cause of death. The duration of therapy with olaparib in patients who developed MDS/AML varied from <6 months to >2 years. The time to death after olaparib was discontinued ranged from 17 to 667 days (median 209 days).

## 5.5 QoL vs. placebo BRCAm 1<sup>st</sup> line

### 5.5.1 Comparative analyses

In ovarian cancer, patient HRQoL is negatively impacted by the use of chemotherapy, although the decrement may lessen during and after therapy.[9] Therefore, the impact of olaparib on HRQoL was evaluated as a secondary endpoint in SOLO1. Patient-reported HRQoL was assessed using the FACT-O questionnaire, while patient health status was measured through the EQ-5D-5L questionnaire [1] (+ supplement appendix) The FACT-O is composed of several subscales: physical, social/family, emotional, and functional well-being scales, as well as the additional concerns scale consisting of specific ovarian cancer symptoms. The primary HRQoL analysis in SOLO1 was the TOI, change from baseline over the first 24 months in the TOI score, an established single targeted index derived from the FACT-O questionnaire [1] (+ supplement appendix). The TOI targets the most relevant symptoms and functional and physical well-being that can be directly related to symptoms and AEs. The TOI is composed of the following scales of the FACT-O: physical and functional well-being and additional concerns.

Baseline scores for the TOI and FACT-O were high with no differences between treatment arms for all patients. Mean TOI scores at baseline were 73.6 and 75.0 for patients in the olaparib and placebo arms, respectively.

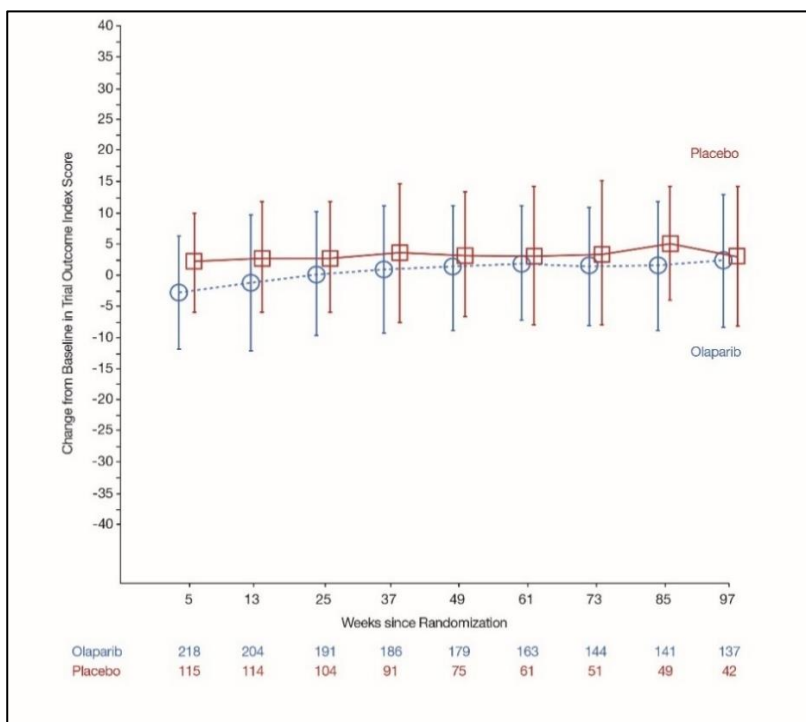
Over 24 months, patients in the olaparib arm remained stable with no detrimental effect, whereas, patients in the placebo arm showed small but not clinically relevant improvements. The estimated difference between the arms was

significant, but not clinically meaningful because as TOI scores range from 0 to 100, a clinically meaningful difference is defined as  $\pm 10$  points, and the observed between-group difference in the change in TOI score was  $< 10$  points.

The adjusted mean change from baseline in TOI score over 24 months for patients in the olaparib arm was 0.30 (95% CI -0.717–1.318) and 3.30 (95% CI 1.839–4.758) for patients in the placebo arm. The estimated difference in treatment arms was -3.00 (95% CI -4.779 to -1.216;  $P=0.001$ ). The observation of no clinically meaningful worsening in TOI of olaparib relative to placebo in HRQoL was supported by a sensitivity analysis using area under the curve (AUC) over all visits. This analysis found that up to 24 months there were no statistically significant or clinically relevant differences between the treatment arms (estimated difference -2.05; 95% CI -5.596 to 1.501;  $P=0.2573$ ).[5]

The primary measure of HRQoL, the FACT-O TOI score, did not decrease and there was no clinically significant deterioration in TOI of olaparib relative to placebo or baseline in HRQoL (figure 7).

FIGURE 7: CHANGE FROM BASELINE IN MEAN TOI SCORE OVER TIME



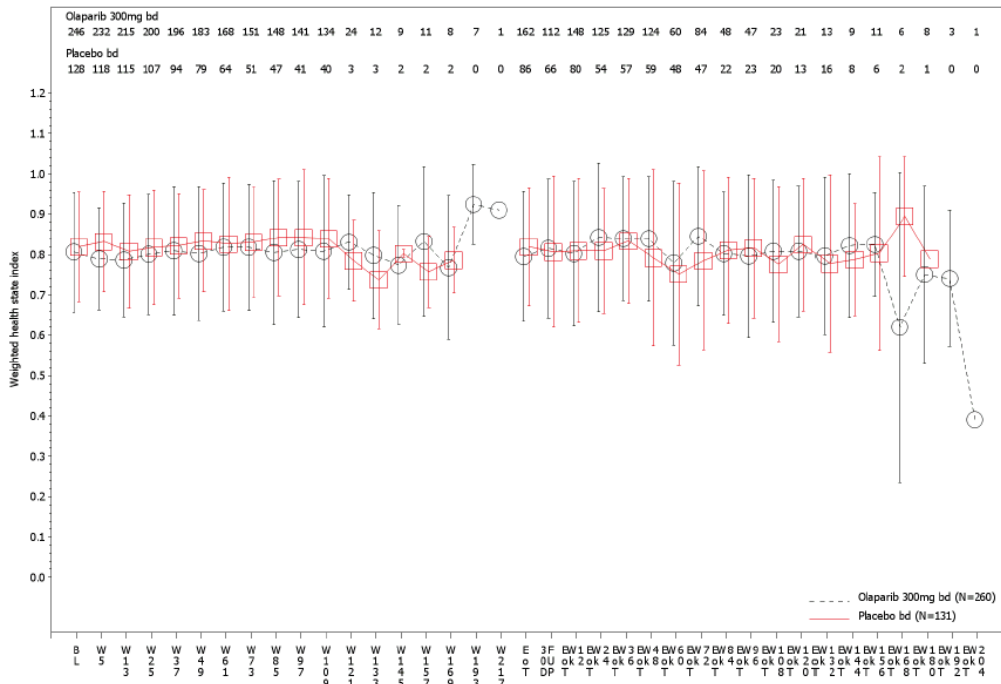
Source: [1] supplementary appendix and [5]

The impact of treatment and disease state on health state utility was assessed by the EQ-5D-5L using a weighted health state index score over time (until the treatment cap). Overall, there was no worsening or deterioration in HRQoL for patients in the olaparib arm compared with patients in the placebo arm (figure 8).

The EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS) records the respondent's self-rated health on a vertical, VAS where the endpoints are labelled 'best imaginable health state' and 'worst imaginable health state'. The VAS score also did not support a worsening or deterioration of patients in the olaparib arm relative to patients in the placebo arm (figure 9).: [1] supplementary appendix and [5].

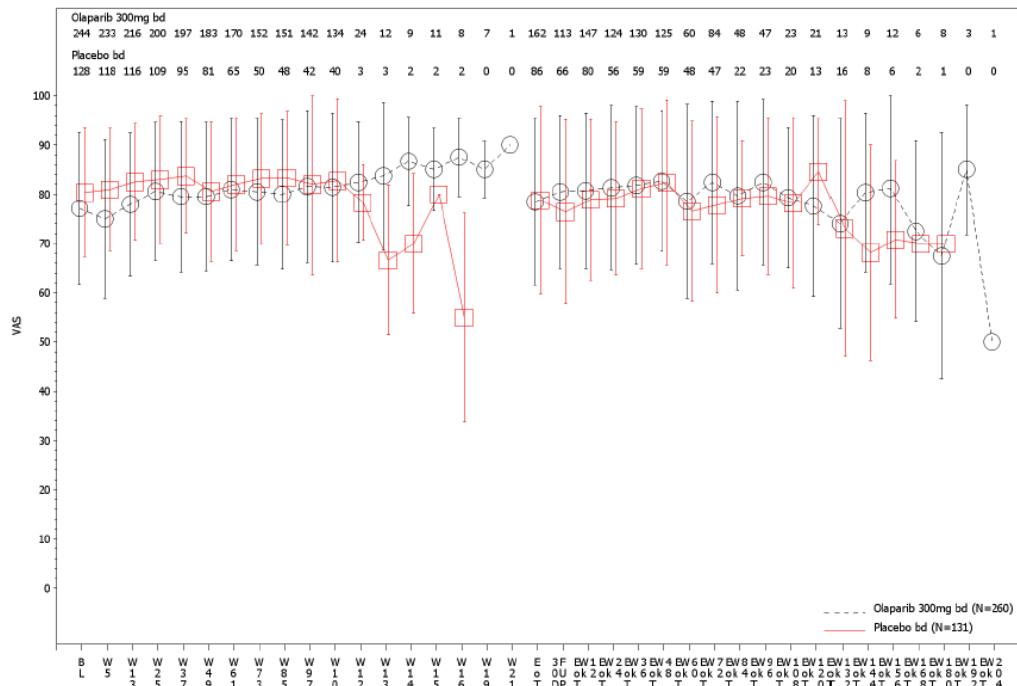


FIGURE 8: MEAN EQ-5D-5L WEIGHTED HEALTH STATE INDEX SCORE



Source: [1] supplementary appendix and [5]

FIGURE 9: MEAN EQ-5D-5L VISUAL ANALOGUE SCALE SCORE



Source: [1] supplementary appendix and [5]

## EPAR [2]:

The TOI and FACT-O scores ranged between 0 to 100 and 0 to 152, respectively, with a higher score indicating a better HRQoL. Mean baseline TOI scores were 73.6 (SD 12.8) and 75 (SD 13.1) for the olaparib and placebo arms, respectively, and mean FACT-O scores were 113.5 (SD 18.3) and 115.8 (SD 18.6) for the olaparib and placebo arm, respectively. The compliance rates for the planned on-treatment visits by FACT-O were above 80% from the baseline to Week 97 (about 24 months) in both arms.

Over the 24 months (main analysis), the average adjusted mean change from baseline was 0.3 (95% CI -0.72, 1.32) with olaparib (n=237) and 3.3 (95% CI 1.84, 4.76) with placebo (n=125). The estimated difference (-3.00; 95% CI -4.8, -1.2) between the arms in the mean change from baseline in TOI score over 24 months was statistically significant. Over the first 12 months, the average adjusted mean change from baseline was -0.69 (95%CI -1.67, 0.29) with olaparib (n=237) and 3.47 (95% CI 2.18, 4.83) with placebo (n=125), with an estimated difference of -4.17 (95% CI -5.8, -2.5) between the arms being statistically significant. The mean TOI score change from baseline was -2.86 and -1.16 at the early timepoints (5 weeks and 13 weeks, respectively) in the olaparib arm, while it was 2.15 and 2.91 at the same timepoints in the placebo arm, respectively. An AUC (area under the curve) analysis over all visits was also performed for TOI as sensitivity analysis and supported the main analysis.

### 5.5.2 Conclusion HRQoL BRCAm 1<sup>st</sup> line

Patient-reported HRQoL was assessed using the FACT-O questionnaire, while patient health status was measured through the EQ-5D-5L questionnaire [1, 5]

The primary HRQoL analysis in SOLO1 was change from baseline over the first 24 months in the TOI score. Over 24 months, patients in the olaparib arm remained stable with no detrimental effect, whereas, patients in the placebo arm showed small but not clinically relevant improvements. The adjusted mean change from baseline in TOI score over 24 months for patients in the olaparib arm was 0.30 (95% CI -0.717–1.318) and 3.30 (95% CI 1.839–4.758) for patients in the placebo arm. The estimated difference in treatment arms was -3.00 (95% CI -4.779 to -1.216;  $P=0.001$ ). The estimated difference between the arms was significant, but not clinically meaningful. The target set by Medicinrådet/Fagudvalget is not met.

The target for HoQL (based on the tool with highest priority) is a difference of 10 percentage point between olaparib and placebo (patients that do not show deterioration of QoL). The target set by Medicinrådet/Fagudvalget is not met.

The EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS) records the respondent's self-rated health. The VAS score also did not support a worsening or deterioration of patients in the olaparib arm relative to patients in the placebo arm [5].

It has been demonstrated that disease progression is associated with detriment in physical and emotional wellbeing and consequently also a detriment in HRQoL. As illustrated by the number of patients at risk in Figure 7, the HRQoL assessment is only evaluating patients before progression. As a consequence, the positive impact on HRQoL from the PFS gain of olaparib compared with placebo is not taken into account in the HRQoL evaluation in SOLO1.

Data on side effects and quality of life in SOLO1 are not available separately for the group of patients that are not candidates for bevacizumab (as requested in the clinical question).

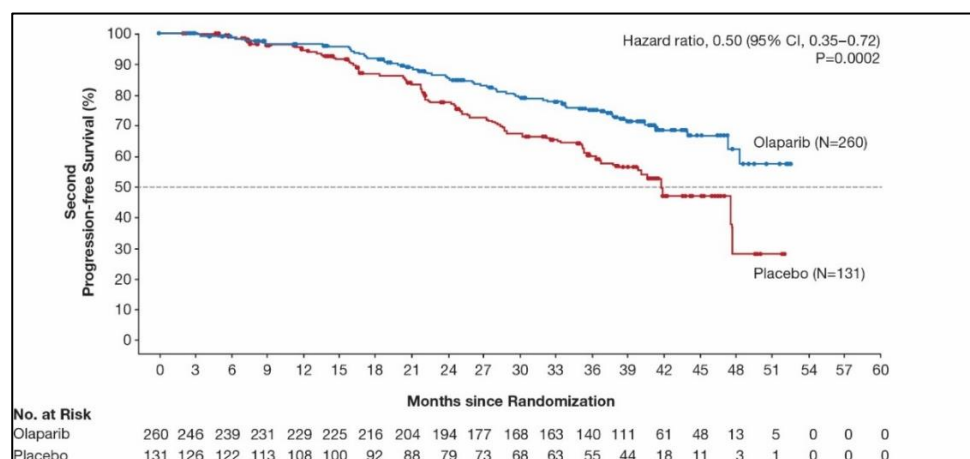
## 5.6 Other endpoints olaparib vs. placebo BRCAm 1<sup>st</sup> line

### 5.6.1 Time from randomisation to second progression (PFS2)

PFS2 events were based on radiological, CA-125 or symptomatic progression as assessed by the investigator or death [1, 5] At the time of DCO, data maturity was 30.9% and there were 121 PFS2 events (olaparib arm n=69, 26.5% vs placebo n=52, 39.7%). In the olaparib arm, 61.2% of patients had not progressed to the second line of therapy at the time of analysis compared with 40.5% of patients in the placebo arm. [1] supplementary appendix and [5].

There was a significant improvement in PFS2 in the olaparib arm compared with the placebo arm as shown by the HR 0.50 (95% CI 0.35–0.72;  $P < 0.0002$ ) (figure 10). The median PFS2 was not reached for patients in the olaparib arm versus 41.9 months for patients in the placebo arm. The PFS2 benefit with olaparib was observed despite an imbalance between the treatment arms in the proportion of patients who as their first subsequent therapy received a PARP inhibitor (first subsequent PARP inhibitor use occurred in 33/94 [35.1%] patients in the placebo group and 10/91 [11.0%] patients in the olaparib arm).

FIGURE 10: KAPLAN-MEIER PLOT OF PFS2



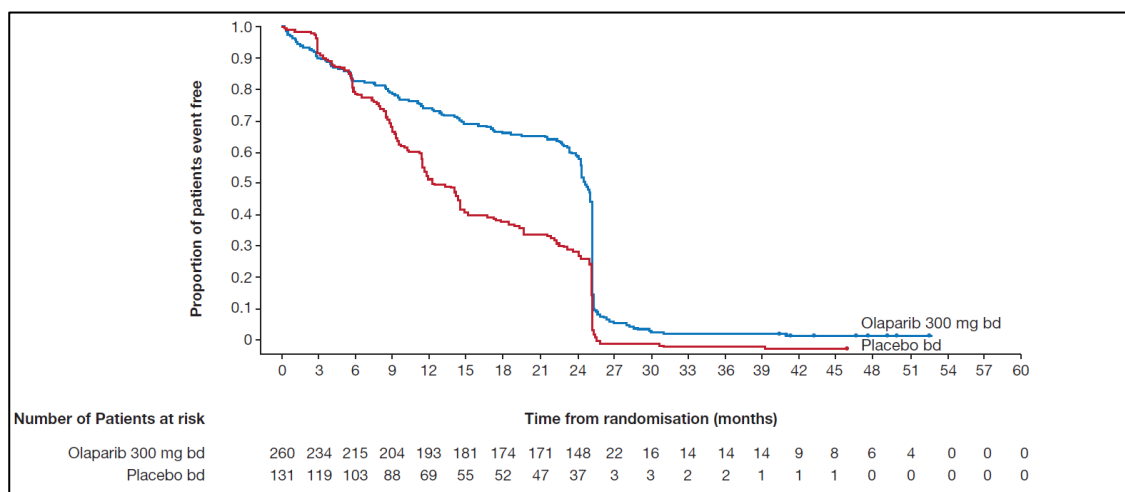
Source: [1] supplementary appendix and [5]

### 5.6.2 Time to discontinuation of treatment or death (TDT)

Treatment with olaparib was associated with a significantly and clinically meaningful increase in median TDT compared with placebo (24.6 months vs 13.8 months; HR 0.63; 95% CI, 0.51–0.79;  $P < 0.0001$ ; Median follow-up for time to study treatment discontinuation olaparib 47.2 months vs placebo 45.4 months) [5]. A Kaplan-Meier plot of TDT is shown in figure 11.

TDT in SOLO1 was longer for patients receiving olaparib due to 44.2% (n=115) of the patients still being on treatment at 2 years. In the placebo arm 27.7% (n=36) of patients were still on treatment at 2 years [5]. Of these patients, 15 patients in the olaparib arm and two patients in the placebo arm had stable disease after 2 years and continued to receive treatment. Furthermore, 11 patients in the olaparib arm and one patient in the placebo arm had no evidence of disease after 2 years but also continued to receive treatment.

FIGURE 11: KAPLAN-MEIER PLOT OF TDT



Source: [1] supplementary appendix and [5]

### 5.6.3 Time to first subsequent therapy (TFST) and time to 2<sup>nd</sup> subsequent therapy TSST

In SOLO1, TFST is defined as the time from the date of randomisation to the start of the first subsequent therapy or death following discontinuation of randomised study treatment [1]. TSST is the time to second subsequent therapy or death following discontinuation of randomised study treatment from randomization [1]. TFST and TSST were both significantly improved in patients receiving olaparib compared with those receiving placebo. [1] supplementary appendix [5].

The median TFST was 51.8 months for patients in the olaparib arm versus 15.1 months for those in the placebo arm (HR 0.30; 95% CI 0.22–0.40;  $P < 0.0001$ ) [1]. The median TSST was not reached for patients in the olaparib arm vs 40.7 months in the patients in the placebo arm (HR 0.45; 95% CI 0.32–0.63;  $P < 0.0001$ ) [1] supplementary appendix [5].

At the time of the DCO (17 May 2018) for the PFS analysis, 71.8% (94/131) of patients in the placebo group had received subsequent anticancer therapies [5]. In the olaparib arm, 35.0% (91/260) of patients had received subsequent therapies. Of the patients who received a subsequent therapy, the best response (CR or PR) was similar in both treatment arms (olaparib 40.7%  $n=37/91$ ; placebo 48.4%  $n=45/93$ ), indicating that olaparib maintenance therapy following platinum-based therapy does not compromise the ability of patients who have progressed to respond to further therapy.

## 5.7 Guidelines

In figure 12, the Danish guidelines for front-line non-surgical treatment of epithelial ovarian cancer is shown. In line with SOLO1 protocol, the recommendation is six series of carboplatin/taxane. Furthermore, the recommendation is to add 15 months of bevacizumab for stage III patients with macroscopic residual disease following surgery or patients with stage IV disease. Olaparib 1<sup>st</sup> line is already mentioned in the guidelines.

Figure 12: Danish Gynecological Cancer Group Guidelines

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer 6. udgave 2019  
Kapitel 5 - Version 20 03 2019

Anbefalinger:	Grad af anbefaling
For patienter med FIGO stadium II-IV ovarie-, tuba-, eller peritonealcancer efter makroradikal operation anbefales 6 serier kombinationskemoterapi med carboplatin og et taxan.	A
Som behandling efter primærkirurgi anbefales bevacizumab sammen med carboplatin og paclitaxel til patienter med FIGO st. III med efterladt makroskopisk tumørvæv > 1 cm eller stadium IV. Bevacizumab bør fortsætte i alt 15 mdr. (16 serier vedligeholdelses monoterapi) eller til progression hvis dette indtræffer før 15 måneder. Dosis er 7.5 mg/kg eller 15 mg/kg hver 3. uge*  Til primært inoperable patienter med st. III og IV sygdom, hvor intervalekirurgi planlægges, anbefales start af bevacizumab efter ikke-makroskopisk radikal intervalekirurgi. Dosis er 7.5 mg/kg eller 15 mg/kg hver 3. uge, i alt 15 mdr. eller til progression. Bevacizumab kan påbegyndes 4 uger efter kirurgi.  Hos patienter, hvor intervalekirurgi har været ønsket, men ikke mulig, gives bevacizumab fra og med serie 4, forudsat, at patienten ikke har været igennem et kirurgisk indgreb.	A
Patienter med avanceret high-grade serøs/endometrioid cancer og en BRCA1/2 germline/somatisk og som opnår partiel eller komplet respons på platinbaseret kemoterapi kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med PARP hæmmer olaparib i 2 år eller indtil til progression, toksicitet eller patientens ønske om ophør, hvis dette optræder tidligere end 2 år efter behandlingsstart**	A

\* Der foreligger 2 studier ICON7 og GOG218 - det ene studie med dosering 7½ mg/kg og det andet studie med dosering på 15 mg/kg. Begge studier opnåede deres primære endepunkt: Forskel i PFS. ICON7 (7½ mg/kg) kunne vise forskel i overlevelse (OS) i en post hoc analyse, mens GOG218 med 15 mg/kg ikke kunne påvise forskel i overlevelse (OS). EMA har godkendt 15 mg/kg. Omvendt har EMA hos både lungecancer og hos kolorektal cancer til samme indikation godkendt 2 doseringer: 7½ mg/kg og 15 mg/kg. I denne situation er det ovariecancer gruppens opfattelse, at 7½ mg/kg og 15 mg/kg begge er acceptable doseringer.

\*\*Olaparib til denne indikation afventer både EMA godkendelse og evt. Medicinerråds godkendelse.

Source: [http://www.dgcm.dk/images/Grupper/Ovariecancergruppen/Retningslinier\\_2019/Kapitel\\_5\\_OPDATERET\\_version\\_24\\_04\\_19\\_nye\\_koder.pdf](http://www.dgcm.dk/images/Grupper/Ovariecancergruppen/Retningslinier_2019/Kapitel_5_OPDATERET_version_24_04_19_nye_koder.pdf) (accessed 27/6 2019)

## 5.8 Other considerations

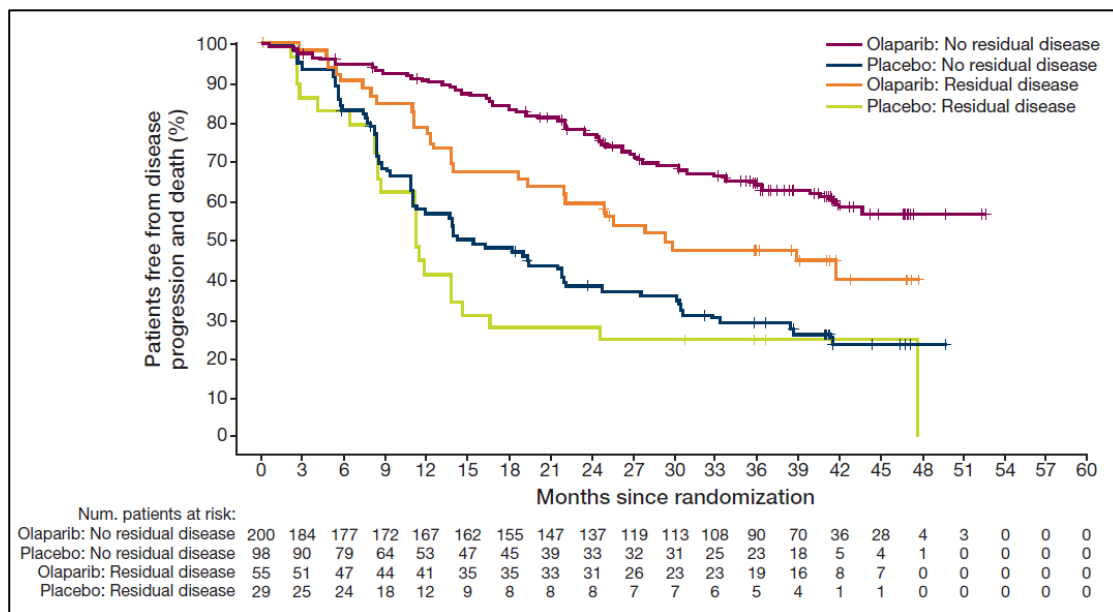
Medicinrådet/Fagudvalget has requested that AstraZeneca discuss the potential difference in efficacy of olaparib when used in 1<sup>st</sup> versus 2<sup>nd</sup> line.

In both SOLO1 and SOLO2, the primary endpoint was investigator-assessed PFS. In both trials, the HR was 0.30 indicating that the relative benefit of olaparib vs. placebo is similar regardless of first or second line of maintenance therapy [1, 7]. However, the absolute benefit is substantially different. In SOLO2, the difference in median PFS was 13.6 months. In SOLO1, the median PFS for olaparib was not met. However, estimates of the median PFS indicate a difference of around 36 months versus placebo. In addition to the difference in magnitude of absolute difference in PFS, it is noteworthy that nearly twice as many patients will be able to benefit from olaparib if used in first line versus second line. Estimated from the placebo group in SOLO1, around 15% of the patients relapse within 6 months and are consequently platinum resistant and will not be candidates for second line PARP maintenance therapy (figure 3). Furthermore, around 15% are long-term responders and could potentially never be candidates for 2<sup>nd</sup> olaparib maintenance therapy. Of the remaining 70% that experience a platinum sensitive relapse, not all will receive and respond to second line platinum-based chemotherapy and thereby also not be candidates for 2<sup>nd</sup> line olaparib maintenance therapy. A final thing to consider when comparing first line versus second line treatment with olaparib, is the two-year treatment cap in SOLO1. Because of this, the estimated *mean* treatment duration is nearly twice as large in SOLO2, 40 months [10], compared to SOLO1, 21 months [5]. Consequently, the total treatment weeks for the second line population is larger than the corresponding first line population.

In SOLO1, 33 of 94 patients (35 %) in the placebo group who received subsequent therapy was treated with a PARP inhibitor as their first subsequent therapy [1]. In comparison, 10 of 91 patients (11 %) in the olaparib arm was treated with a PARP inhibitor as their first subsequent therapy [1]. In total, 49 of the 94 patients (52 %) in the placebo group was subsequently treated with a PARP inhibitor (olaparib SmPC).

Medicinerrådet/Fagudvalget has requested data for olaparib vs. placebo for patients with no residual disease, patients with residual disease and patients with less than 10 mm residual tumor tissue. In figure 5 is shown PFS HR for patients with macroscopic vs. no macroscopic remaining tissue. In figure 13, the Kaplan-Meier curves for the two groups are shown.

FIGURE 13: KAPLAN-MEIER ESTIMATE OF INVESTIGATOR-ASSESSED PFS BASED ON RESIDUAL DISEASE STATUS FOLLOWING SURGERY



Source: [6]

## 5.9 Overall efficacy conclusion vs. placebo BRCAm 1<sup>st</sup> line

SOLO1 met the primary endpoint, demonstrating a substantial improvement in PFS for patients receiving olaparib compared with those receiving placebo as shown by the HR 0.30.

**In SOLO1, the treatment benefit of olaparib in BRCAm patients with advanced OC was demonstrated by:**

- A statistically significant and clinically relevant improvement in investigator-assessed PFS
  - A 70% reduction in the risk of disease progression or death at any point in time for olaparib versus placebo-treated patients (HR 0.30; 95% CI 0.23–0.41;  $P < 0.0001$ ), with median PFS not reached in the olaparib arm vs 13.8 months for placebo.
  - The estimated difference in median PFS between the treatment arms was approximately 3 years.
- The proportion of patients who remained progression free in the olaparib arm at 1, 2, 3 and 4 years was 87.7%, 73.6%, 60.4% and 52.6%, respectively compared with 51.4%, 34.6%, 26.9% and 11.4%, respectively in the placebo arm.

- The sensitivity analysis of PFS by BICR was consistent with investigator-assessed analysis (median PFS olaparib not reached vs placebo 14.1 months; HR 0.28; 95% CI (0.20–0.39);  $P < 0.0001$ ).
- The PFS benefit for olaparib over placebo was maintained across all predefined subgroups.
- In patients with residual disease a median PFS of 29.4 months vs. 11.3 HR = 0.44(0.25-0.77) was shown.
- Clinically meaningful reductions in the risk of progression or death in patients in the olaparib arm (ranging from 49 to 81%) across all the prespecified subgroups.

**Clinical benefit beyond progression was demonstrated by:**

- A statistically significant and clinically meaningful 50% reduction in the risk of second progression or death (HR 0.50; 95% CI 0.35–0.72;  $P = 0.0002$ ).
- Although not controlled for multiplicity, the delays in both TFST and TSST were statistically significant and clinically meaningful (TFST HR 0.30, 95% CI 0.22–0.40,  $P < 0.0001$ ; TSST HR 0.45, 95% CI 0.32–0.63,  $P < 0.0001$ ).
- At DCO, the interim OS analysis data were immature (82/391 events, 21% maturity; HR 0.95, 95% CI 0.60–1.53,  $P = 0.8903$ ) and the median OS was not reached in either arm.
- Efficacy outcomes of PFS, PFS2, OS, TDT, TFST and TSST in the Myriad gBRCAm and Foundation Medicine Inc. tBRCAm subsets were consistent with those in the full analysis set.

## 5.10 Overall safety conclusion vs. placebo BRCAm 1<sup>st</sup> line

- Olaparib maintenance therapy following platinum-based chemotherapy for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer, as evaluated in SOLO1, was well tolerated.
- The proportion of patients experiencing any AE in both treatment arms was similar (olaparib 98.5%, n=256 vs placebo 92.3%, n=120).
- In total, 102 (39.2%) patients receiving olaparib experienced grade 3/4 AEs. Grade 3/4 AEs were observed in 24 (18.5%) patients in the placebo arm.
- At DCO (17 May 2018), 13 (5.0%) patients in the olaparib arm and 1 (0.8%) patient in the placebo arm remained on study treatment. Nearly half (49.8%) of patients who discontinued olaparib did so as they had completed the protocol-specified 2 years' treatment. For patients who discontinued placebo (n=129) only 27.1% completed the protocol-specified 2 years' treatment.
- The proportion of patients who discontinued treatment due to objective disease progression was considerably higher in patients receiving placebo (n=78; 60%) than those receiving olaparib (n=51; 19.6%)
- AEs leading to treatment discontinuation were reported in 30 (11.5%) patients in the olaparib arm and 3 (2.3%) patients in the placebo arm
- Most deaths in the study were due to the disease under investigation

- A higher proportion of patients in the olaparib arm required dose modifications than those in the placebo arm (olaparib n=171; 65.8% vs placebo n=42; 32.3%)
- There was no evidence of toxicity accumulation over time for events known to be associated with olaparib

## 5.11 Indirect comparison vs. bevacizumab (clinical question 2)

In a previous evaluation by Fagudvalget/medicinrådet of olaparib in PSR BRCAwt OC, it was communicated that comparison of trials evaluating bevacizumab and olaparib for these patients was not meaningful because of differences BRCA-mutation status, randomization time point and progression assessment schedule. However, Medicinrådet/Fagudvalget has requested this comparison for the 1<sup>st</sup> line BRCAm population and AstraZeneca has therefore conducted a narrative indirect comparison of olaparib with bevacizumab for patients with stage III disease and macroscopic residual disease following surgery or stage IV patients. These patients are treated with bevacizumab maintenance therapy according to Danish guidelines (figure 12).

The efficacy and safety of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in the first-line setting with maintenance bevacizumab therapy has been most widely assessed and is approved by ESMO and NCCN guidelines. An overview of the pivotal clinical trials for all the agents assessed as maintenance therapy are outlined below in table 10.

Table 10. Key 1<sup>st</sup> line bevacizumab studies.

Study details and population	Study drugs	Median PFS (months)	Median OS (months)	Safety	Reference
<b>Bevacizumab</b>					
GOG-218 Double-blind, placebo-controlled, Phase III trial in women with newly diagnosed Stage III–IV (incompletely resectable) OC who had undergone debulking surgery n=1873	Each group received 22 cycles every 3 weeks Three cohorts: • Control: Paclitaxel plus carboplatin with placebo for cycles 2–22 • Bevacizumab-initiation: Paclitaxel plus carboplatin with bevacizumab cycles 2–6. Placebo added cycles 7–22 • Bevacizumab-throughout: Paclitaxel plus carboplatin with bevacizumab cycles 2–22	Control: 10.3 Bevacizumab-initiation: 11.2 Bevacizumab-throughout: 14.1  Control vs bevacizumab-initiation: HR 0.908; 95% CI 0.795–1.040; P=0.16  Control vs bevacizumab-throughout: HR 0.717; 95% CI 0.625–0.824; P<0.001	Control: 39.3 Bevacizumab-initiation: 38.7 Bevacizumab-throughout: 39.7  Bevacizumab-initiation: hazard of death 1.04; 95% CI 0.827–1.297; P=0.76  Bevacizumab-throughout: hazard of death 0.91; 95% CI 0.727–1.152; P=0.45	Hypertension of Grade ≥2 was more common (P<0.001) with bevacizumab vs placebo No significant differences in the three groups for AEs (>5%): • Pain (Grade ≥2) • Neutropenia (Grade ≥4) • Venous thromboembolism	Burger <i>et al</i> , 2011  OS data Tewarie <i>et al</i> 2019
ICON 7 Women with early (I or IIA) or advanced Stage (IIB–IV) OC after surgery n=1528	Two cohorts • Standard: carboplatin and paclitaxel every 3 weeks for six cycles • Bevacizumab: carboplatin and paclitaxel every 3 weeks for six cycles plus bevacizumab every 3 weeks for five to six cycles continued for 12 cycles or until disease progression	<b>Updated analysis</b> Standard: 17.4 Bevacizumab: 19.8 HR 0.87; 95% CI 0.77–0.99; P=0.04 Patients at high risk for progression (n=465): 16.0 vs 10.5; HR 0.73; 95% CI 0.6–0.93; P=0.002	<b>Follow-up study</b> No OS benefit: restricted mean survival time: Standard: 44.6; 95% CI 43.2–45.9 Bevacizumab: 45.5; 95% CI 44.2–46.7 P=0.85 Patients at high risk for progression Standard: 34.5; 95% CI 32.0–37.0 Bevacizumab: 39.3; 95% CI 37.0–41.7 P=0.03	AEs Grade ≥3 Standard: 56% Bevacizumab: 66% Bevacizumab associated with an increase in bleeding, hypertension, thromboembolic events and gastrointestinal perforations	Perren <i>et al</i> , 2011 <sup>64</sup>  OS data Oza <i>et al</i> , 2015 <sup>271</sup>

GOG-218 assessed patients with newly diagnosed Stage III (incompletely resectable) or stage IV epithelial ovarian cancer who had undergone debulking surgery. Patients received one of three treatments and the study found that the addition of bevacizumab added in cycles two through to 22 with carboplatin and paclitaxel resulted in a significantly extended PFS (14.1 months vs 10.3 months; HR 0.72; 95% CI, 0.625–0.824; P<0.001)[11]. Hypertension of Grade 2 or greater was significantly (p<0.001) more common in women receiving bevacizumab than those in the placebo group [11].

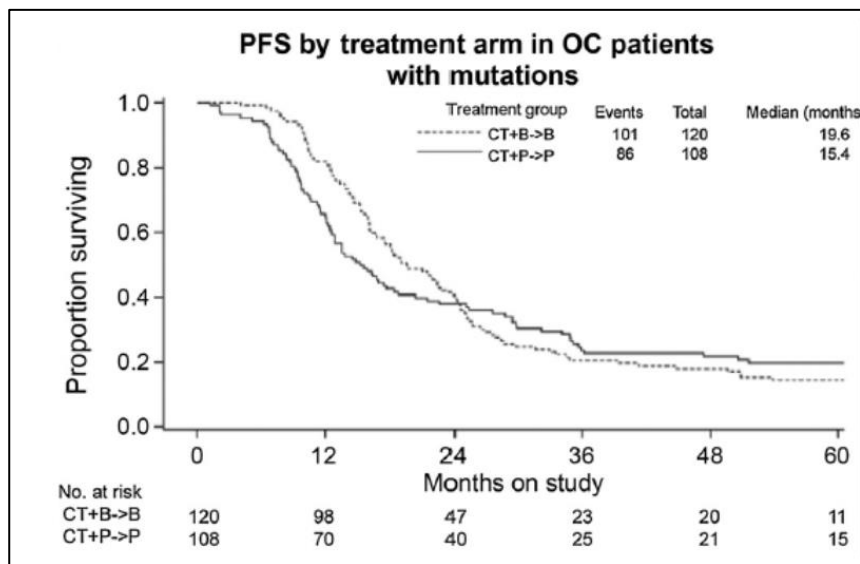
ICON7 assessed carboplatin and paclitaxel plus bevacizumab given concurrently every 3 weeks for five or six cycles and bevacizumab continued for 12 additional cycles or until disease progression. The median PFS was significantly



longer in the bevacizumab cohort than the standard therapy group (19.0 vs 17.3 months; HR 0.81; 95% CI 0.70–0.94;  $P=0.004$ ) [12].

In GOG218, which investigated the addition of bevacizumab to platinum containing chemotherapy in front-line ovarian cancer, updated analyses for patients harboring BRCA or HRR mutation demonstrated no difference in overall survival when adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy followed by maintenance bevacizumab (HR 1.18, 95% CI 0.86-1.63) and a median overall survival of 62.6 months [13]. Similarly, for PFS no difference was observed with a HR for PFS of 0.95 (95% CI 0.71-1.26), although a difference in median PFS 19.6 months vs. 15.4 months was observed : [3, 13] (figure 14). Out of the patients with confirmed mutations in GOG218, 226 had BRCA1/2 mutations, while 81 had other HRR mutations. 120 received maintenance bevacizumab and 108 received placebo: [3]. In the group of patients that according to Danish guidelines are treated with bevacizumab maintenance therapy, stage III with macroscopic residual disease or stage IV, regardless of BRCA/HRR mutation status, no difference was observed in overall survival (HR 0.905, 95% CI not indicated but overlapping 1.0) [13]. This is in contrast with what was observed in ICON7, where an improvement in both PFS and OS was observed for the stage III macroscopic residual disease and stage IV group when receiving maintenance bevacizumab (PFS HR 0.73, 95% CI 0.6-0.93,  $p=0.002$ , median PFS 16.0 vs. 10.5 months for bevacizumab vs. placebo (figure 15)[12] and in an updated OS analysis a HR for OS of 0.78, 95% CI 0.63-0.97,  $p=0.01$ , median OS 39.3 vs. 34.5 months for bevacizumab vs. placebo) [14]. In GOG-252 which investigated IP vs. IV chemotherapy plus bevacizumab, a median PFS of 16.9 months and median OS of 55.5 months for stage III patients with suboptimal surgical outcome or stage IV when treated with IV carboplatin plus paclitaxel and bevacizumab in a similar schedule as in GOG-218 [15]. In summary, the results of GOG-218 and ICON7 indicate that patients with a BRCA or HRR mutation do not derive any benefit from maintenance bevacizumab treatment, while conflicting results have been demonstrated for stage III patients with macroscopic residual disease and stage IV patients, not considering mutational status of the patients.

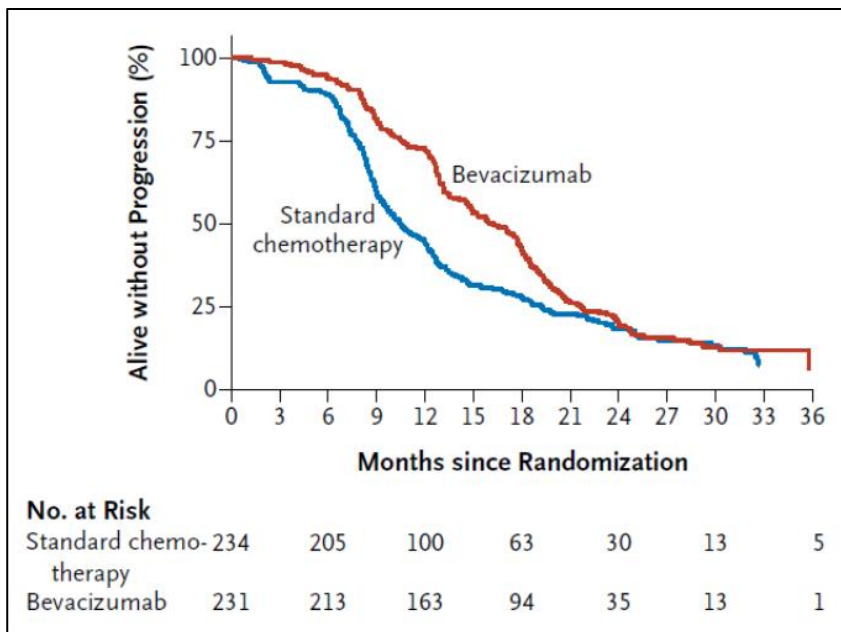
FIGURE 14: KM CURVES FOR PFS IN OVARIAN CARCINOMA PATIENTS WITH MUTATIONS IN GENES AFFECTING HRR IN GOG218



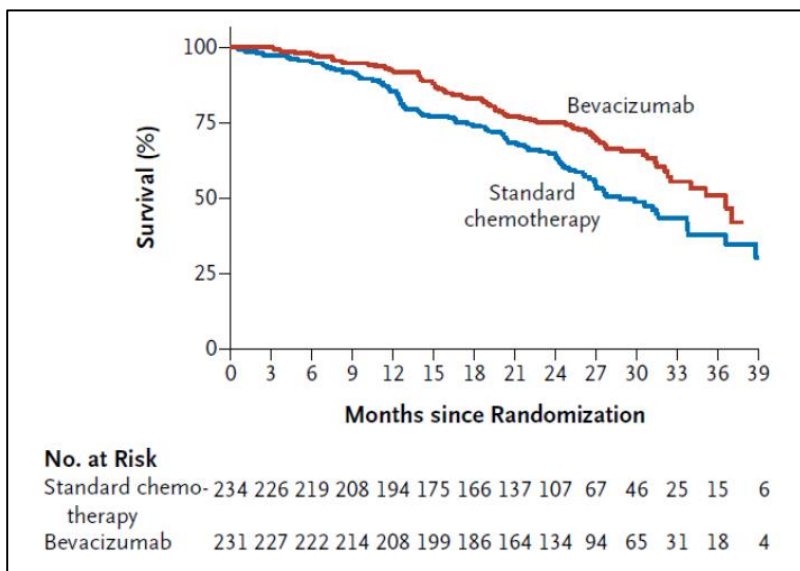
Source: [3]

FIGURE 15: UPDATED PFS(A) AND OS(B) CURVES FOR PATIENTS AT HIGH RISK FOR PROGRESSION IN ICON7

A)



B)



Source: [12].

In SOLO1, patients with residual macroscopic disease following surgery had a PFS HR of 0.44, 95% CI 0.25-0.77 and a median PFS of 29.4 months vs. 11.3 months for olaparib vs. placebo [1] and [6]. These results indicate that the benefit of olaparib is also observed in patients with residual disease following surgery in SOLO1. While comparing median PFS across trials with different baseline characteristics and randomisation time points is not meaningful, it is noteworthy

that the median PFS of olaparib for patients with residual disease of 29.4 months is longer than the 19.6 months observed in GOG218 for patients with BRCA or HRR mutations and 16.0 months in ICON7 for stage III patients with macroscopic residual disease or stage IV, despite the randomisation time point in SOLO1 being after completion of chemotherapy. The results from the respective placebo groups were more comparable with 11.3 months for SOLO1 in the subgroup with residual macroscopic disease, 15.4 months in GOG218 for patients with BRCA or HRR mutation and 10.5 months in ICON7 for stage III patients with macroscopic residual disease or stage IV.

Medicinerådet/Fagudvalget has requested data for olaparib vs. bevacizumab for patients with more than 10 mm residual tumor tissue, patients with stage IV disease and inoperable patients. In figure 5 is shown PFS HR for patients with macroscopic vs. no macroscopic remaining tissue in SOLO1. In figure 13, the Kaplan-Meier curves for the two groups are shown. For patients with stage IV disease the HR for PFS was 0.49 (95 % CI 0.25-0.94) in SOLO1 [1]. No data on inoperable patients in SOLO1 are available as only four patients in the olaparib group were not operated in SOLO1 [6]. In GOG218, HR for PFS for patients with stage III disease and macroscopic residual disease following surgery was 0.763 (95% CI not indicated but not overlapping 1.0) [11]. HR for patients with stage IV disease the HR for PFS was 0.698 (95% CI not indicated but overlapping 1.0) [11]. AstraZeneca is not familiar with data on inoperable patients treated with bevacizumab.

Data on side effects and quality of life in SOLO1 are not available separately for the subgroup with macroscopic residual disease or stage IV. Similarly, in GOG218 and ICON7, only data from the overall populations are available. In addition, the concomitant use of bevacizumab and chemotherapy in GOG218 and ICON7 further challenges the comparison. The side effects and quality of life in SOLO1 is described in section 5.4 and 5.5. Whereas the most common side effects for olaparib are hematological (anemia, neutropenia) and gastrointestinal (nausea, vomiting, diarrhea), the most frequent side effects of bevacizumab in GOG218 and ICON7 compared with placebo groups were hypertension (grade 2 or higher: 22.9 % and 18 % respectively) and any bleeding (any grade: NA and 39 % respectively) [11, 12].

AEs of grade  $\geq 3$  were reported in 39.2% of patients receiving olaparib in SOLO1[1]. In ICON7 66% experienced grade 3 or higher [12], while the number was not reported in GOG218 [11].

Treatment discontinuation due to adverse events was reported for 11.5 % of patients in SOLO1[1], 17% in GOG218 [11] and 22.0 % in ICON7 [12].

In GOG218, quality of life was assessed through FACT-O TOI. The score increased from 67.4 to 77.8, 6 months after the chemotherapy phase. No difference was observed between bevacizumab and placebo during the maintenance phase [11, 16]. In ICON7, quality of life was assessed through EORTC QLQ-C30 and QLQ-OV28. There was an increase of more than 10 points for the bevacizumab group, which was considered clinically significant [12, 17]. In SOLO1, quality of life was assessed through FACT-O TOI. No change from baseline was observed for olaparib. The baseline score was 73.6 in the olaparib group and no clinical significant difference was observed between the olaparib and placebo group [1].

### 5.11.1 Conclusion olaparib vs. bevacizumab

When taking into account the results from GOG218 showing that patients with BRCA or HRR mutations do not derive any benefit from bevacizumab maintenance therapy, the conflicting results from GOG218 and ICON7 regarding benefit in stage III patients with residual disease or stage IV, the observed benefit in SOLO1 of olaparib for patients with macroscopic residual disease, the larger median PFS observed in this subgroup of SOLO1 compared with the subgroups of GOG-218, GOG-252 and ICON7 and the favorable HR for PFS for these subgroups, AstraZeneca believe that the clinical efficacy in BRCA1/2 mutated patients with residual disease following surgery is larger for olaparib than shown for bevacizumab.

Because of the differences in trial designs, mainly the randomization time point, meaning that in GOG218 and ICON7, concurrent use of chemotherapy and bevacizumab influenced adverse event profile, discontinuation rates and quality of life, AstraZeneca do not find it meaningful to directly compare these.

#### EPAR [2]:

At the time the study started, bevacizumab (Avastin) was approved in combination with carboplatin and paclitaxel followed by bevacizumab maintenance in the first line maintenance ovarian cancer. According to NCCN guidelines (2019), bevacizumab may be continued, regardless of BRCA status, as a single-agent maintenance therapy if used previously as part of a combination therapy, if partial or complete remission following: primary therapy for stage II-IV disease or recurrence therapy for platinum-sensitive disease [Evidence 3; moderately effective]. In addition, according to ESMO guidelines regardless of BRCA status (2013), bevacizumab is generally recommended [I, B] for patients with poor prognostic features such as stage IV or suboptimal debulking as defined in the ICON-7 trial. Bevacizumab should be given with paclitaxel or carboplatin with a treatment duration of one year. Bevacizumab is not universally used in this setting in EU and it could have been considered as a treatment option under discretion of investigator and according to local clinical practice. Treatment with bevacizumab did not show a clear benefit for BRCAm patients according to the results from sub-study GOG-218: 1) PFS in the subgroup of patients with HRR mutations (n=228): HR 0.95, 95% CI 0.71 to 1.26 for bevacizumab + carboplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel, and PFS in the subgroup of patients with no HRR mutation (n=581): HR 0.71, 95% CI 0.60 to 0.85 (Norquist et al 2018), 2) results were not conclusive for OS. Therefore, the use of placebo as comparator is considered to be appropriate in order to determine the efficacy of olaparib maintenance monotherapy in advanced ovarian cancer patients who had responded following first-line platinum-based chemotherapy.

## 6 References

1. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(26):2495-505.
2. Lynparza EPAR [updated 02/08/2019. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
3. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018;24(4):777-83.
4. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2654-63.
5. AstraZeneca data on file. A phase III, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in patients with BRCA mutated advanced (FIGO stage III-IV) ovarian cancer following first line platinum based chemotherapy. 2018.
6. Mathews CA, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian

- cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial. 2019;37(15\_suppl):5541-.
7. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-84.
  8. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *The New England journal of medicine.* 2012;366(15):1382-92.
  9. Meraner V, Gamper EM, Grahmann A, Giesinger JM, Wiesbauer P, Sztankay M, et al. Monitoring physical and psychosocial symptom trajectories in ovarian cancer patients receiving chemotherapy. *BMC cancer.* 2012;12:77.
  10. AstraZeneca data on file. A phase III randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study of olaparib maintenance monotherapy in platinum sensitive relapsed BRCA mutated ovarian cancer patients who are in complete or partial response following platinum based chemotherapy. 2017.
  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. *The New England journal of medicine.* 2011;365(26):2473-83.
  12. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine.* 2011;365(26):2484-96.
  13. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2019;Jco1901009.
  14. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928-36.
  15. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. 2019;37(16):1380-90.
  16. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology.* 2013;128(3):573-8.
  17. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):236-43.
  18. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British journal of cancer.* 2018;119(9):1075-85.

## 7 Appendices

### Literature search

See separate document for excluded studies/references

#### 7.1 Main characteristics of included studies

Table A2 Study and baseline characteristics SOLO1

Trial name	A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy.
NCT number	NCT01844986
Objective	To determine the efficacy of olaparib maintenance monotherapy compared to placebo in BRCA mutated high risk advanced ovarian cancer patients who are in clinical complete response or partial response following first line platinum based chemotherapy.
Publications – title, author, journal, year	Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. K. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B.-G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisyanskaya, A. Floquet, A. Leary, G.S. Sonke, C. Gourley, S. Banerjee, A. Oza, A. González-Martín, C. Aghajanian, W. Bradley, C. Mathews, J. Liu, E.S. Lowe, R. Bloomfield, and P. DiSilvestro. N Engl J Med 2018; 379:2495-2505
Study type and design	<p>A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy of olaparib maintenance monotherapy in high risk advanced ovarian cancer patients (including patients with primary peritoneal and / or fallopian tube cancer) with BRCA mutations [documented mutation in BRCA1 or BRCA2] that is predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function) who have responded following first line platinum based chemotherapy. Patients will be randomised in a 2:1 ratio to the treatments as specified below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• olaparib tablets p.o. 300mg twice daily.</li> <li>• placebo tablets p.o. twice daily.</li> </ul> <p>Randomisation will be stratified by:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• response to first line platinum chemotherapy (clinical complete response or partial response)</li> </ul> <p>Patients will be randomised within 8 weeks after their last dose of chemotherapy (last dose is the day of the last infusion). Patients in both treatment arms will have tumour assessments according to RECIST at baseline and every 12 weeks (<math>\pm 1</math> week) up to 120 weeks and then every 24 weeks (<math>\pm 1</math> week) relative to date of randomisation, until objective radiological disease progression according to RECIST. All CT/MRI scans will be sent to an AstraZeneca appointed Clinical Research Organisation (CRO) for blinded independent central review. After the primary Progression Free Survival (PFS) analysis, central review of scans will no longer be required.</p>

Follow-up time	At the DCO of SOLO1, the median follow-up time was 41 months.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion and exclusion criteria related to NCT number from <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>:</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Female patients with newly diagnosed, histologically confirmed, high risk advanced (FIGO stage III - IV) BRCA mutated high grade serous or high grade endometrioid ovarian cancer, primary peritoneal cancer and / or fallopian - tube cancer who have completed first line platinum based chemotherapy (intravenous or intraperitoneal).</li> <li>• Stage III patients must have had one attempt at optimal debulking surgery (upfront or interval debulking). Stage IV patients must have had either a biopsy and/or upfront or interval debulking surgery.</li> <li>• Documented mutation in BRCA1 or BRCA2 that is predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function).</li> <li>• Patients who have completed first line platinum (e.g. carboplatin or cisplatin), containing therapy (intravenous or intraperitoneal) prior to randomisation:</li> <li>• Patients must have, in the opinion of the investigator, clinical complete response or partial response and have no clinical evidence of disease progression on the post treatment scan or rising CA-125 level, following completion of this chemotherapy course. Patients with stable disease on the post-treatment scan at completion of first line platinum-containing therapy are not eligible for the study.</li> <li>• Patients must be randomized within 8 weeks of their last dose of chemotherapy</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRCA1 and/or BRCA2 mutations that are considered to be non detrimental (e.g. "Variants of uncertain clinical significance" or "Variant of unknown significance" or "Variant, favor polymorphism" or "benign polymorphism" etc).</li> <li>• Patients with early stage disease (FIGO Stage I, IIA, IIB or IIC)</li> <li>• Stable disease or progressive disease on the post-treatment scan or clinical evidence of progression at the end of the patient's first line chemotherapy treatment.</li> <li>• Patients where more than one debulking surgery has been performed before randomisation to the study. (Patients who, at the time of diagnosis, are deemed to be unresectable and undergo only a biopsy or oophorectomy but then go on to receive chemotherapy and interval debulking surgery are eligible).</li> <li>• Patients who have previously been diagnosed and treated for earlier stage ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer.</li> <li>• Patients who have previously received chemotherapy for any abdominal or pelvic tumour, including treatment for prior diagnosis at an earlier stage for their ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. (Patients who have received prior adjuvant chemotherapy for localised breast cancer may be eligible, provided that it was completed more than three years prior to registration, and that the patient remains free of recurrent or metastatic disease).</li> <li>• Patients with synchronous primary endometrial cancer unless both of the following criteria are met: 1) stage &lt;2 2) less than 60 years old at the time of diagnosis of endometrial cancer with stage IA or IB grade 1 or 2, or stage IA grade 3 endometrioid adenocarcinoma OR ≥ 60 years old at the time of diagnosis of endometrial cancer with Stage IA grade 1 or 2 endometrioid adenocarcinoma. Patients with serous or clear cell adenocarcinoma or carcinosarcoma of the endometrium are not eligible.</li> </ul>

Intervention	<p>391 patients were randomised using an Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System (IVR/IWR system) in a 2:1 ratio to the treatments as specified below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib tablets p.o. 300 mg twice daily</li> <li>• Placebo tablets p.o. twice daily</li> </ul> <p>Patients should continue to receive study treatment for up to two years or until objective radiological disease progression as per RECIST as assessed by the investigator, whichever is earlier, and as long as in the investigator's opinion they are benefiting from treatment and they do not meet any other discontinuation criteria as outlined in section 5.8. Patients should continue with study treatment to RECIST progression as described above despite rises in CA125. Patients who continue to have evidence of stable disease at two years may continue to receive study treatment if, in the opinion of the investigator, it is in the patient's best interest. However, if at two years the patient has no evidence of disease, study treatment should be discontinued.</p>
Baseline characteristics	<p>Demographic and baseline characteristics were generally well balanced between the olaparib and placebo treatment arms. Median age was 53 years in both arms. Ovarian cancer was the primary tumour in 85% of the patients. The most common histological type was serous (96%), endometrioid histology was reported in 2% of the patients. Most patients were ECOG performance status 0 (78%), there are no data in patients with performance status 2 to 4. Sixty-three percent (63%) of the patients had upfront debulking surgery and of these the majority (75%) had no macroscopic residual disease. Interval debulking surgery was performed in 35% of the patients and of these 82% had no macroscopic residual disease reported. Seven patients, all stage IV, had no cytoreductive surgery. All patients had received first-line platinum-based therapy. There was no evidence of disease at study entry (CR), defined by the investigator as no radiological evidence of disease and cancer antigen 125 (CA-125) within normal range, in 73% and 77% of patients in the olaparib and placebo arms, respectively. PR, defined as the presence of any measurable or non-measurable lesions at baseline or elevated CA-125, was reported in 27% and 23% of patients in the olaparib and placebo arms, respectively. Ninety three percent (93%) of patients were randomised within 8 weeks of their last dose of platinum-based chemotherapy.</p>
Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint was investigator assessed PFS as measured by RECIST 1.1 criteria.</p> <p>Secondary endpoints included PFS by Blinded independent central review (BICR), OS, PFS2, TFST, TSST, TDT, health-related quality of life (trial outcome index [TOI], functional assessment of cancer therapy for ovarian cancer [FACT-O] and safety and tolerability.</p>
Method of analysis	<p>The primary statistical analysis of the efficacy of olaparib will include all randomised patients and will compare the treatment groups on the basis of randomised treatment, regardless of the treatment actually received. Patients who were randomised but did not subsequently go on to receive study treatment are included in the Full Analysis Set (FAS). Therefore, all efficacy and health-related quality of life (HRQoL) data will be summarised and analysed using the FAS on an intention-to-treat (ITT) basis.</p> <p>When assessing safety and tolerability, summaries will be produced based on the Safety Analysis Set. This will include all patients who receive at least one dose of randomised treatment (olaparib or placebo). The safety data will be summarised descriptively and will not be formally analysed.</p> <p>PFS will be analysed using a log rank test stratified by response to first line platinum chemotherapy (clinical complete response or partial response). The HR together with its 95% confidence interval and p-value will be presented (a HR less than 1 will favour olaparib). This analysis will be performed when approximately 206 progression events have occurred. The primary analysis will be based on investigator-recorded assessment of disease progression by RECIST; however, sensitivity analyses will be performed including using a blinded independent central review (BICR).</p>
Subgroup analyses	<p>Subgroup analyses will be conducted comparing PFS between treatments in the following subgroups of the full analysis set:</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Response to previous platinum chemotherapy (clinical complete response or partial response)</li> <li>• ECOG performance status at baseline (0 or 1)</li> <li>• Baseline CA-125 value (<math>\leq</math> ULN vs <math>&gt;</math> ULN)</li> <li>• Age at randomisation (<math>&lt;65</math> vs. <math>\geq 65</math>)</li> <li>• Stage of disease at initial diagnosis (III or IV)</li> </ul>
--	---

Table A2 Study and baseline characteristics Study 19

Trial name	Phase II Randomised, Double Blind, Multicentre Study to Assess the Efficacy of AZD2281 in the Treatment of Patients With Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer Following Treatment With Two or More Platinum Containing Regimens
NCT number	NCT00753545
Objective	To evaluate the efficacy of olaparib mono-therapy as maintenance treatment in patients with platinum-sensitive, relapsed, high-grade serous ovarian cancer who had a complete or partial response to their most recent platinum-based chemotherapy.
Publications – title, author, journal, year	<p>Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. <i>Br J Cancer</i>. 2018;119(9):1075-85.</p> <p>Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i>. 2012;366(15):1382-92.</p> <p>Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2014;15(8):852-61.</p> <p>Ledermann J, Harter P, Gourley C. Correction to <i>Lancet Oncol</i> 2014; 15: 856. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2015;16(4):e158.</p> <p>Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. <i>Br J Cancer</i>. 2016;115(11):1313-20.</p> <p>Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i>. 2016;17(11):1579-89.</p> <p>Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA, Runswick S, Hodgson DR, Timms KM, et al. Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: Clinical and Molecular Characterization. <i>Clin Cancer Res</i>. 2017;23(15):4086-94.</p>

	Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for post progression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. <i>Cancer</i> . 2016;122(12):1844-52.
Study type and design	<p>A multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial at 82 study sites across 16 countries between Aug 28, 2008 and Feb 9, 2010. A total of 265 Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive olaparib capsules (n=136), at a dose of 400 mg twice daily (the monotherapy dose shown to be the maximum dose associated with acceptable adverse-event rates), or matching placebo (n=129) within 8 weeks after completion of the last dose of platinum-based chemotherapy.</p> <p>Eligible patients were stratified according to the interval between disease progression and completion of their penultimate platinum-based regimen (from 6 to 12 months vs. more than 12 months), objective response to their most recent regimen (complete response vs. partial response), and ancestry (Jewish vs. non-Jewish), to help balance the distribution of <i>BRCA1/2</i> germline mutations (which are found more frequently in Jewish populations). A prespecified exploratory analysis of all efficacy endpoints was done according to <i>BRCA</i> status. Germline <i>BRCA</i> mutation status was either reported on case report forms after local testing or it was established retrospectively using the Integrated <i>BRCA</i>Analysis assay (Myriad Genetics Laboratories, Salt Lake City, UT, USA), with DNA extracted from blood samples obtained before randomization. <i>BRCA</i> genes were sequenced and examined for mutations and rearrangements (deletions and duplications) in the coding regions and 10–20 base pairs of flanking intronic sequence. Tumour <i>BRCA</i> status was established retrospectively using DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded archival tumour samples using a previously validated next-generation sequencing protocol (Foundation Medicine, Cambridge, MA, USA).</p>
Follow-up time	At the final analysis of Study 19, the median OS follow-up time was 78 months.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion and exclusion criteria related to NCT number from <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>:</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <p>Female patients with histologically diagnosed serous ovarian cancer or recurrent serous ovarian cancer.</p> <p>Patients must have completed at least 2 previous courses of platinum containing therapy; the patient must have been platinum sensitive to the penultimate chemo regimen.</p> <p>For the last chemotherapy course prior to enrolment on the study, patients must have demonstrated an objective stable maintained response (partial or complete response) and this response needs to be maintained until completion of chemotherapy.</p> <p>Patients must be treated on the study within 8 wks of completion of their final dose of the platinum containing regimen</p> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <p>Previous treatment with PARP inhibitors including olaparib.</p> <p>Patients with low grade ovarian carcinoma.</p> <p>Patients who have had drainage of their ascites during the final 2 cycles of their last chemotherapy regimen prior to enrolment on the study.</p> <p>Patients receiving any chemotherapy, radiotherapy (except for palliative reasons), within 2 weeks from the last dose prior to study entry (or a longer period depending on the defined characteristics of the agents used).</p>

Intervention	<p>With the use of an interactive voice response system, 265 patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive olaparib capsules, at a dose of 400 mg twice daily or matching placebo within 8 weeks after completion of the last dose of platinum-based chemotherapy. Study treatment was blinded with the use of unique identifiers generated during randomization. Patients continued the assigned study treatment until objective disease progression, as defined by RECIST guidelines, provided that they did not meet any criteria for discontinuation (any grade 3 or 4 adverse event that did not resolve completely or to grade 1 within 28 days after onset, according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE], version 3.0). All the trial agents were provided by AstraZeneca.</p>
Baseline characteristics	<p>Germline or tumour testing established the <i>BRCA</i> status of 254 (96%) patients, of whom 136 (74 [56%] in the olaparib group and 62 [50%] in the placebo group) had a known or suspected deleterious <i>BRCA1/2</i> mutation. Germline <i>BRCA</i> mutation was detected in 36% of all patients. Somatic <i>BRCA</i> mutation, in the absence of <i>gBRCA</i> mutation was detected in 18 patients, representing 13% of all patients with a known <i>BRCA</i> mutation (n=136). The randomisation of patients with <i>BRCAm</i> between the treatment groups was fairly balanced.</p> <p>The two treatment groups were well matched for baseline characteristics including age, number of prior courses of platinum-containing chemotherapy, site of cancer (ovarian vs fallopian tube vs peritoneal). The characteristics of patients with <i>BRCAm</i> were similar to the overall patient population except that they were slightly younger (approximately 26% aged under 50 years in the <i>BRCAm</i> population compared with 19% in the overall patient population).</p>
Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint was investigator assessed PFS as measured by RECIST 1.0 criteria.</p> <p>Secondary endpoints included PFS by Blinded independent central review (BICR), OS, TFST, TSST, best overall response, health-related quality of life (trial outcome index [TOI], functional assessment of cancer therapy for ovarian cancer [FACT-O], FACT-O symptom index [FOSI]), and safety and tolerability.</p>
Method of analysis	<p>The primary objective of this study was to assess the efficacy of olaparib compared to the efficacy of placebo alone. This objective was assessed by the primary variable of PFS. Secondary efficacy variables included OS, best overall response, duration of response, CA-125 response (GCIg criteria), time to progression by CA125 (GCIg criteria), or RECIST, QoL and disease related symptoms.</p> <p>Efficacy data was summarized and analysed on an intention-to-treat (ITT) basis using randomised treatment. The primary analysis population was based on the Full Analysis Set (FAS) and included all randomised patients. This compared the treatment groups on the basis of randomised treatment, regardless of the treatment actually received or protocol deviations/violations. PFS was analysed using a Cox proportional hazards model with factors for time to progression (6-12 months and &gt;12 months, after the penultimate platinum therapy before study enrolment), objective response (CR or PR, after the last platinum therapy before enrolment on the study) and Jewish decent (yes or no) in accordance with the stratification used at randomisation. The effect of treatment was estimated by the adjusted HR together with its corresponding 80% and 95% confidence intervals (CIs). The existence of any treatment-by-covariate interactions was investigated and the assumption of proportionality was assessed. The primary analysis was programmatically derived from the objective RECIST assessments. Subsequently, a pre-planned exploratory analysis of secondary endpoints TFST, TSST that includes <i>BRCA</i> status in the COX model was performed. Sensitivity analyses was performed to assess potential censoring bias and possible timeassessment bias. In order to assess symptomatic progression a further sensitivity analysis that censors RECIST progressions (not</p>

	deaths) was performed the analysis of OS, TFST, and TSST used the same methodology and model as described for PFS.
Subgroup analyses	Based on germline or tumour testing, a pre-planned subsequent exploratory analysis grouped the patients according to BRCA mutation status.

Table A2: Study and baseline characteristics SOLO2

Trial name	Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.
NCT number	NCT01874353
Objective	To assess the efficacy of olaparib (tablets) maintenance monotherapy in relapsed high grade serous ovarian cancer (HGSOC) patients (including patients with primary peritoneal and / or fallopian tube cancer) or high grade endometrioid cancer with BRCA mutations (documented mutation in BRCA1 or BRCA2 that is predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function)) who have responded following platinum based chemotherapy.
Publications – title, author, journal, year	<p>Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2018;19(8):1126-34.</p> <p>Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017;18(9):1274-84.</p>
Study type and design	A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy of olaparib maintenance monotherapy in relapsed high grade serous ovarian cancer (HGSOC) patients (including patients with primary peritoneal and / or fallopian tube cancer) or high grade endometrioid cancer with BRCA mutations (documented mutation in BRCA1 or BRCA2 that is predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function)) who have responded following platinum based chemotherapy. Patients were randomised in a 2:1 ratio to the treatments as specified below: olaparib tablets p.o. 300 mg twice daily or placebo tablets p.o. twice daily. Randomisation was stratified by response to previous platinum chemotherapy (complete response (CR) or partial response (PR)) and time to disease progression in the penultimate platinum based chemotherapy prior to enrolment (>6 - 12 months and >12 months). Patients were randomised within 8 weeks after their last dose of chemotherapy (last dose is the day of the last infusion). Patients in both treatment arms had tumour assessments according to RECIST at baseline and every 12 weeks (±1week) up to 72 weeks and then every 24 weeks (±1week) relative to date of randomisation, until objective radiological disease progression according to RECIST. All CT/MRI scans were sent to an AstraZeneca appointed Clinical Research Organisation (CRO) for blinded

	<p>independent central review. After the primary Progression Free Survival (PFS) analysis, central review of scans were no longer be required. Patients continued to receive study treatment until objective radiological disease progression as per RECIST as assessed by the investigator or as long as in the investigator's opinion they were benefiting from treatment and they did not meet any other discontinuation criteria. Patients continued with therapy to RECIST progression despite rises in cancer antigen-125 (CA-125). All patients continued to be assessed for radiological tumour assessments according to the study schedule until objective radiological disease progression, irrespective of their continuation on study treatment. Once a patient had progressed the patient was followed as per local clinical practice, but assessment was made every 12 weeks for second progression and then survival until the final analysis.</p>
<p>Follow-up time</p>	<p>At the primary data cutoff (19 September 2016) the median follow-up time was approximately 22 months.</p>
<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p>Inclusion and exclusion criteria related to NCT number from <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>:</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <p>Patients must be <math>\geq 18</math> years of age.</p> <p>Female patients with histologically diagnosed relapsed high grade serous ovarian cancer (including primary peritoneal and / or fallopian tube cancer) or high grade endometrioid cancer.</p> <p>Documented mutation in BRCA1 or BRCA2 that is predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function).</p> <p>Patients who have received at least 2 previous lines of platinum containing therapy prior to randomisation</p> <p>For the penultimate chemotherapy course prior to enrolment on the study:</p> <p>Patients defined as platinum sensitive after this treatment; defined as disease progression greater than 6 months after completion of their last dose of platinum chemotherapy</p> <p>For the last chemotherapy course immediately prior to randomisation on the study:</p> <p>Patients must be, in the opinion of the investigator, in response (partial or complete radiological response), or may have no evidence of disease (if optimal cytoreductive surgery was conducted prior to chemotherapy), and no evidence of a rising CA-125, following completion of this chemotherapy course</p> <p>Patients must have received a platinum based chemotherapy regimen (e.g. carboplatin or cisplatin) and have received at least 4 cycles of treatment</p> <p>Patients must be randomized within 8 weeks of their last dose of chemotherapy</p> <p>Maintenance treatment is allowed at the end of the penultimate platinum regimen, including bevacizumab</p> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <p>Involvement in the planning and/or conduct of the study (applies to both AstraZeneca staff and/or staff at the study site).</p> <p>BRCA 1 and/or BRCA2 mutations that are considered to be non detrimental (e.g., "Variants of uncertain clinical significance" or "Variant of unknown significance" or "Variant, favor polymorphism" or "benign polymorphism" etc.)</p> <p>Patients who have had drainage of their ascites during the final 2 cycles of their last chemotherapy regimen prior to enrolment on the study.</p>

Intervention	With the use of an interactive voice response system, 265 patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive olaparib tablets, at a dose of 300 mg twice daily or matching placebo within 8 weeks after completion of the last dose of platinum-based chemotherapy. Study treatment was blinded with the use of unique identifiers generated during randomization. Patients continued to receive study treatment until objective radiological disease progression as per RECIST as assessed by the investigator or as long as in the investigator's opinion they were benefiting from treatment and they did not meet any other discontinuation criteria. All the trial agents were provided by AstraZeneca.
Baseline characteristics	Demographic and baseline characteristics seemed to be well balanced between the two groups. 33 (17%) of 196 patients in the olaparib group and 20 (20%) of 99 patients in the placebo group had received treatment with bevacizumab before their final platinum regimen prior to randomisation in this study. 153 (78%) patients in the olaparib group and 83 (84%) patients in the placebo group had a <i>BRCA1/2</i> mutation previously determined by local testing and could be enrolled on the basis of this information. All patients received a confirmatory <i>BRCA</i> test as part of the trial, which confirmed a germline <i>BRCA1/2</i> mutation in 190 (97%) patients in the olaparib group and 96 (97%) in the placebo group. The Myriad Genetics <i>BRCA</i> test did not determine a <i>BRCA1/2</i> mutation either to be deleterious or suspected deleterious in nine cases (six in the olaparib group and three in the placebo group): four of these nine patients had variants of unknown significance, two patients were <i>BRCA1/2</i> wildtype according to the Myriad Genetics <i>BRCA</i> test, and three had a missing confirmatory Myriad Genetics <i>BRCA</i> test (because the <i>BRCA1/2</i> mutation status of all nine patients had previously been determined by local testing before randomisation, they were still eligible for inclusion). No patients had a confirmed somatic <i>BRCA1/2</i> mutation.
Primary and secondary endpoints	The primary endpoint was investigator assessment of PFS, defined as the time from randomisation until objective radiological disease progression or death using modified RECIST version 1.1. Secondary endpoints included: PFS by blinded independent central review (BICR), OS, time from randomisation to second progression (PFS2), time from randomisation to first subsequent therapy or death (TFST), time from randomisation to second subsequent therapy or death (TSST), time from randomisation to study treatment discontinuation or death (TDT). The Trial Outcome Index (TOI) of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer (FACT-O) was used to determine change from baseline in TOI score
Method of analysis	<p>The aim was to analyse a higher number of events than required for a powered superiority analysis for both progression-free survival and time to second progression; therefore, the power to show superiority for both endpoints was greater than 90%. In total, 192 events of progression or death (~65% maturity) were required to provide sufficient precision of the estimated hazard ratio. PFS was tested at a two-sided significance level of 5% and analysed with a log-rank test, using the randomisation stratification factors. The sensitivity analysis of progression-free survival by blinded independent central review used the same methods and model as for the primary analysis of progression-free survival. Time to second progression and overall survival was analysed at the time of primary analysis of progression-free survival, using the same methods. At this initial analysis, statistical significance would be declared for time to second progression if one-sided <math>p &lt; 0.0125</math> and for overall survival if one-sided <math>p &lt; 0.0001</math>. SAS version 9.1.3 was used for all analyses.</p> <p>Efficacy data and patient-reported outcomes were analysed in the intention-to-treat population, which included all randomised patients (full analysis set). Safety was analysed in all patients from the intention-to-treat population who received at least one dose of study treatment (safety analysis set). Patients were required to have both an evaluable score at baseline and at least one evaluable follow-up form to be assessable for health-related quality of life. An evaluable form was defined as one having at least one subscale that could be measured, or a form that was not completed because the patient was deemed too heavily</p>

	affected by symptoms of disease. Patients who did not fulfil these requirements were deemed as not assessable for health-related quality of life.
Subgroup analyses	Subgroup analyses were conducted comparing PFS between treatments in the following subgroups of the full analysis set: Response to previous platinum chemotherapy (Complete Response or Partial Response), Time to disease progression in the penultimate platinum based chemotherapy prior to enrolment (>6-12 months and >12 months), gBRCAm status-confirmed by Myriad test vs gBRCA wt or missing by Myriad gBRCA test, ECOG performance status at baseline (0 or 1), Prior cytoreductive surgery (Yes or No), Lines of prior platinum therapy (2, 3 or 4+), Baseline CA 125 value ( $\leq$ ULN vs $>$ ULN), BRCA mutation type eg BRCA1, BRCA2 or BRCA1/2 (both) and Age at randomization (<65 vs. $\geq$ 65).

Table A2 Study and baseline characteristics GOG-218

Trial name	A Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Plus Placebo Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent Bevacizumab (NSC # 704865) Followed by Placebo, Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent and Extended Bevacizumab, in Women With Newly Diagnosed, Previously Untreated, Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer
NCT number	NCT00262847
Objective	To study carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab to see how well they work compared to carboplatin, paclitaxel, and placebo in treating patients with stage III or stage IV ovarian epithelial, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.
Publications – title, author, journal, year	Burger et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer N Engl J Med 2011;365:2473-83
Study type and design	A phase III randomized study to evaluate new treatment programs for patients with advanced stage (International Federation of Gynecologic Oncology, FIGO, III-IV) epithelial ovarian or peritoneal primary cancer.
Follow-up time	102.9 months at final OS cut off.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion and exclusion criteria related to NCT number from <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>:</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with a histologic diagnosis of epithelial ovarian cancer, peritoneal primary carcinoma or fallopian tube cancer; International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage III with any gross (macroscopic or palpable) residual disease or FIGO stage IV, defined surgically at the completion of initial abdominal surgery and with appropriate tissue available for histologic evaluation; the minimum surgery required was an abdominal surgery providing tissue for histologic evaluation and establishing and documenting the primary site and stage, as well as a maximal effort at tumor debulking; if additional surgery was performed, it should have been in accordance with appropriate surgery for ovarian or peritoneal carcinoma described in the Gynecologic Oncology Group (GOG) Surgical Procedures Manual; however, the surgeon is not required to have performed all of the items contained in this section of the GOG Surgical Procedures Manual; those patients with stage III cancer in which the largest maximal diameter of any residual tumor implant at the completion of this initial surgery is no greater than 1 cm will be defined as "optimal;" all others will be</li> </ul>

	<p>defined as "suboptimal;" measurable disease on post-operative imaging studies is not required for eligibility</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with the following histologic epithelial cell types are eligible: serous adenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma, clear cell adenocarcinoma, mixed epithelial carcinoma, transitional cell carcinoma, malignant Brenner's Tumor, or adenocarcinoma not otherwise specified (N.O.S.); however, the histologic features of the tumor must be compatible with a primary Müllerian epithelial adenocarcinoma; if doubt exists, it is recommended that the investigator should have the slides reviewed by an independent pathologist or, if necessary, the Pathology Co-Chair, prior to entry; patients may have co-existing fallopian tube carcinoma in-situ so long as the primary origin of invasive tumor is ovarian, peritoneal or fallopian tube</li> <li>• Absolute neutrophil count (ANC) greater than or equal to 1,500/<math>\mu</math>l equivalent to Common Toxicity Criteria for Adverse Events version (v)3.0 (CTCAE) grade 1; this ANC cannot have been induced or supported by granulocyte colony stimulating factors</li> <li>• Platelets greater than or equal to 100,000/<math>\mu</math>l; (CTCAE grade 0-1)</li> <li>• Creatinine <math>\leq</math> 1.5 x institutional upper limit normal (ULN), CTCAE grade 1</li> <li>• Bilirubin less than or equal to 1.5 x ULN (CTCAE grade 1)</li> <li>• Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) and alkaline phosphatase less than or equal to 2.5 x ULN (CTCAE grade 1)</li> <li>• Neuropathy (sensory and motor) less than or equal to CTCAE grade 1</li> <li>• Prothrombin time (PT) such that international normalized ratio (INR) is <math>\leq</math> 1.5 (or an in-range INR, usually between 2 and 3, if a patient is on a stable dose of therapeutic warfarin for management of venous thrombosis including pulmonary thrombo-embolus) and a partial thromboplastin time (PTT) <math>&lt;</math> 1.2 times the upper limit of normal</li> <li>• Patients with a GOG Performance Status of 0, 1, or 2</li> <li>• Patients must be entered between 1 and 12 weeks after initial surgery performed for the combined purpose of diagnosis, staging and cytoreduction</li> <li>• Patients with measurable and non-measurable disease are eligible; patients may or may not have cancer-related symptoms</li> <li>• Patients who have met the pre-entry requirements</li> <li>• An approved informed consent and authorization permitting release of personal health information must be signed by the patient or guardian</li> <li>• Patients in this trial may receive ovarian estrogen +/- progestin replacement therapy as indicated at the lowest effective dose(s) for control of menopausal symptoms at any time, but not progestins for management of anorexia while on protocol directed therapy or prior to disease progression</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with a current diagnosis of borderline epithelial ovarian tumor (formerly "tumors of low malignant potential") or recurrent invasive epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer treated with surgery only (such as patients with stage Ia or Ib low grade epithelial ovarian or fallopian tube cancers) are not eligible; patients with a prior diagnosis of a borderline tumor that was surgically resected and who subsequently develop an unrelated, new invasive epithelial ovarian, peritoneal primary or fallopian tube cancer are eligible, provided that they have not received prior chemotherapy for any ovarian tumor</li> </ul>
--	--



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who have received prior radiotherapy to any portion of the abdominal cavity or pelvis are excluded; prior radiation for localized cancer of the breast, head and neck, or skin is permitted, provided that it was completed more than three years prior to registration, and the patient remains free of recurrent or metastatic disease</li> <li>• Patients who have received prior chemotherapy for any abdominal or pelvic tumor including neo-adjuvant chemotherapy for their ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer are excluded; patients may have received prior adjuvant chemotherapy for localized breast cancer, provided that it was completed more than three years prior to registration, and that the patient remains free of recurrent or metastatic disease</li> <li>• Patients who have received any targeted therapy (including but not limited to vaccines, antibodies, tyrosine kinase inhibitors) or hormonal therapy for management of their epithelial ovarian or peritoneal primary cancer</li> <li>• Patients with synchronous primary endometrial cancer, or a past history of primary endometrial cancer, are excluded, unless all of the following conditions are met: stage not greater than I-B; no more than superficial myometrial invasion, without vascular or lymphatic invasion; no poorly differentiated subtypes, including papillary serous, clear cell or other FIGO grade 3 lesions</li> <li>• With the exception of non-melanoma skin cancer and other specific malignancies as noted above, patients with other invasive malignancies who had (or have) any evidence of the other cancer present within the last five years or whose previous cancer treatment contraindicates this protocol therapy are excluded</li> <li>• Patients with acute hepatitis or active infection that requires parenteral antibiotics</li> <li>• Patients with serious non-healing wound, ulcer, or bone fracture; this includes history of abdominal fistula, gastrointestinal perforation or intra-abdominal abscess within 28 days; patients with granulating incisions healing by secondary intention with no evidence of fascial dehiscence or infection are eligible but require weekly wound examinations</li> <li>• Patients with active bleeding or pathologic conditions that carry high risk of bleeding, such as known bleeding disorder, coagulopathy, or tumor involving major vessels</li> <li>• Patients with history or evidence upon physical examination of central nervous system (CNS) disease, including primary brain tumor, seizures not controlled with standard medical therapy, any brain metastases, or history of cerebrovascular accident (CVA, stroke), transient ischemic attack (TIA) or subarachnoid hemorrhage within six months of the first date of treatment on this study</li> <li>• Patients with clinically significant cardiovascular disease; this includes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uncontrolled hypertension, defined as systolic &gt; 150 mm Hg or diastolic &gt; 90 mm Hg</li> <li>• Myocardial infarction or unstable angina &lt; 6 months prior to registration</li> <li>• New York Heart Association (NYHA) grade II or greater congestive heart failure</li> <li>• Serious cardiac arrhythmia requiring medication; this does not include asymptomatic, atrial fibrillation with controlled ventricular rate</li> </ul> </li> <li>• CTCAE grade 2 or greater peripheral vascular disease (at least brief (&lt; 24 hrs) episodes of ischemia managed non-surgically and without permanent deficit)</li> <li>• History of CVA within six months</li> <li>• Patients with known hypersensitivity to Chinese hamster ovary cell products or other recombinant human or humanized antibodies</li> <li>• Patients with clinically significant proteinuria; urine protein should be screened by urine protein-creatinine ratio (UPCR); the UPCR has been found to correlate directly</li> </ul>
--	---

	<p>with the amount of protein excreted in a 24 hour urine collection; specifically, a UPCR of 1.0 is equivalent to 1.0 gram of protein in a 24 hour urine collection; obtain at least 4 ml of a random urine sample in a sterile container (does not have to be a 24 hour urine); send sample to lab with request for urine protein and creatinine levels [separate requests]; the lab will measure protein concentration (mg/dL) and creatinine concentration (mg/dL); the UPCR is derived as follows: protein concentration (mg/dL)/creatinine (mg/dL); patients must have a UPCR &lt; 1.0 to allow participation in the study</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with or with anticipation of invasive procedures as defined below:</li> <li>• Major surgical procedure, open biopsy or significant traumatic injury within 28 days prior to the first date of bevacizumab/placebo therapy (cycle 2)</li> <li>• Major surgical procedure anticipated during the course of the study; this includes, but is not limited to abdominal surgery (laparotomy or laparoscopy) prior to disease progression, such as colostomy or enterostomy reversal, interval or secondary cytoreductive surgery, or second look surgery; please consult with the study chair prior to patient entry for any questions related to the classification of surgical procedures</li> <li>• Core biopsy, within 7 days prior to the first date of bevacizumab/placebo therapy (cycle 2)</li> <li>• Patients with GOG Performance Grade of 3 or 4</li> <li>• Patients who are pregnant or nursing; bevacizumab should not be administered to nursing women; patients of childbearing potential must agree to use contraceptive measures during study therapy and for at least six months after completion of bevacizumab therapy</li> <li>• Patients who have received prior therapy with any anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drug, including bevacizumab</li> <li>• Patients with clinical symptoms or signs of gastrointestinal obstruction and who require parenteral hydration and/or nutrition</li> <li>• Patients with medical history or conditions not otherwise previously specified which in the opinion of the investigator should exclude participation in this study; the investigator should feel free to consult the study chair or study co-chairs for uncertainty in this regard</li> </ul>
Intervention	<p>A total of 1873 patients were randomised in equal proportions to the following three arms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CPP arm: Five cycles of placebo (started cycle 2) in combination with carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) for 6 cycles followed by placebo alone, for a total of up to 15 months of therapy</li> <li>• CPB15 arm: Five cycles of Avastin (15 mg/kg q3w started cycle 2) in combination with carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) for 6 cycles followed by placebo alone, for a total of up to 15 months of therapy</li> <li>• CPB15+ arm: Five cycles of Avastin (15 mg/kg q3w started cycle 2) in combination with carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) for 6 cycles followed by continued use of Avastin (15 mg/kg q3w) as single agent for a total of up to 15 months of therapy</li> </ul>
Baseline characteristics	<p>The majority of patients included in the study were White (87% in all three arms); the median age was 60 years in CPP and CPB15 arms and 59 years in CPB15+ arm; and 29% of patients in CPP or CPB15 and 26% in CPB15+ were over 65 years of age. Overall approximately 50% of patients had a GOG PS of 0 at baseline, 43% a GOG PS score of 1, and 7% a GOG PS score of 2. Most patients had EOC (82% in CPP and CPB15, 85% in CPB15+) followed by PPC (16% in CPP, 15% in CPB15, 13% in CPB15+) and FTC (1% in CPP, 3% in CPB15, 2% in CPB15+). The majority</p>

	of patients had serous adenocarcinoma histologic type (85% in CPP and CPB15, 86% in CPB15+). Overall approximately 34% of patients were FIGO Stage III optimally debulked with gross residual disease, 40% Stage III sub-optimally debulked, and 26% were Stage IV patients
Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint was PFS based on investigator's assessment of disease progression based on radiological scans or CA 125 levels, or symptomatic deterioration per protocol. In addition, a prespecified analysis of the data censoring for CA-125 progression events was conducted, as well as an independent review of PFS as determined by radiological scans.</p> <p>Secondary Outcome Measures</p> <p>Overall Survival [ Time Frame: From study entry to death or last contact, up to 6 years ] Median overall survival (OS)</p> <p>Frequency and Severity (Grade 3 or Above) of Adverse Events Assessed by Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 [Time Frame: Up to 5 years] Eligible and Evaluable patients</p> <p>Impact on Quality of Life Measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary Trial Outcome Index (FACT-O TOI) [ Time Frame: At baseline, 9, 18, 36, 60, and 84 weeks ] Estimated least squares means from a mixed module of Quality of Life (QOL) scores at each assessment point, adjusted for baseline score and patient's age. Note: The range of possible scores of the FACT-O TOI is 0 - 104 for all treatment groups and at all visits. A higher score indicates better QOL. Baseline mean scores are raw means.</p>
Method of analysis	<p>The primary analyses of overall survival will include all patients enrolled onto the study regardless of eligibility or compliance to their assigned study regimen. Patients will be grouped by their randomized treatment for intention-to-treat analyses (ITT).</p> <p>Safety endpoints will be summarized with descriptive statistics for the patients in the safety analysis dataset. The safety analysis dataset will include all patients enrolled to the study who receive any of their assigned study treatment and the patients will be grouped by their assigned treatment. Patients who do not receive any of their assigned study treatment will not be included in these analyses.</p>
Subgroup analyses	Patients determined by presence of clinically measurable of disease (clinically measurable vs non-measurable), site of primary disease (ovarian vs extra-ovarian), stage of disease (III vs IV), histologic cell type (papillary serous vs mucinous vs clear cell vs other cell types), Grade (1 and 2 vs 3) and age (<= 60 vs > 60 years). The exploratory analysis will include an estimate of the treatment hazard ratios among only those patients deemed eligible for the study.

Table A2 Study and baseline characteristics ICON7

Trial name	ICON7 - A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer
NCT number	NCT00483782
Objective	To determine whether the addition of bevacizumab to standard chemotherapy improves Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) when compared to standard chemotherapy alone.
Publications – title, author, journal, year	Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011;365:2484-96.

Study type and design	A randomised controlled phase III trial in patients with high risk early stage (FIGO stage I or IIA clear cell or Grade 3 carcinoma) or advanced stage (FIGO stage IIB or greater, all grades and all histological subtypes) epithelial ovarian carcinoma, primary peritoneal carcinoma or fallopian tube carcinoma, to evaluate the addition of bevacizumab to standard chemotherapy with carboplatin and paclitaxel.
Follow-up time	48.9 months at the time of the OS cut off.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion and exclusion criteria related to NCT number from <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>:</p> <p>DISEASE CHARACTERISTICS:</p> <p>Histologically confirmed ovarian epithelial, fallopian tube, or primary peritoneal cavity cancer  Newly diagnosed disease  Meets 1 of the following staging criteria:  High-risk stage I or IIA disease (grade 3 disease or clear cell carcinoma only)  Stage IIB-IV disease (all grades and all histological types)</p> <p>Must have undergone initial surgery (e.g., debulking cytoreductive surgery or a biopsy if the patient has stage IV disease) within the past 6 weeks</p> <p>Patients with stage IV disease for which initial surgical debulking was not appropriate are eligible provided the following criteria are met:  Stage IV disease diagnosed by histology  No planned surgery prior to disease progression, including interval debulking surgery</p> <p>Patients with prior early-stage ovarian epithelial or fallopian tube carcinoma treated with surgery alone are eligible at the time of diagnosis of abdominopelvic recurrence provided no further interval cytoreductive therapy is planned prior to disease progression</p> <p>Synchronous primary endometrial carcinoma or a past history of primary endometrial carcinoma allowed provided the following criteria are met:</p> <p>Disease ≤ stage IB  No more than superficial myometrial invasion  No lymphovascular invasion  Not poorly differentiated (i.e., no grade 3, papillary serous, or clear cell disease)  Measurable or nonmeasurable disease  No ovarian nonepithelial cancer, including malignant mixed Müllerian tumors  No borderline tumors (e.g., tumors of low malignant potential)  No history or clinical suspicion of brain metastases or spinal cord compression</p> <p>CT scan or MRI of the brain is mandatory (within 4 weeks prior to randomization) in case of suspected brain metastases  Spinal MRI is mandatory (within 4 weeks prior to randomization) in case of suspected spinal cord compression</p> <p>PATIENT CHARACTERISTICS:</p>

	<p>ECOG performance status 0-2</p> <p>Life expectancy &gt; 12 weeks</p> <p>ANC <math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math></p> <p>Platelet count <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math></p> <p>Hemoglobin <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math> (can be post-transfusion)</p> <p>INR <math>\leq 1.5</math></p> <p>APTT <math>\leq 1.5</math> times upper limit of normal (ULN)</p> <p>Bilirubin <math>\leq 1.5</math> times ULN</p> <p>ALT and AST <math>\leq 2.5</math> times ULN</p> <p>Creatinine <math>\leq 2.0 \text{ mg/dL}</math></p> <p>Proteinuria <math>\leq 1+</math> by urine dipstick OR <math>\leq 1 \text{ g}</math> by 24-hour urine collection</p> <p>Not pregnant or nursing</p> <p>Negative pregnancy test</p> <p>Fertile patients must use effective contraception during and for <math>\geq 6</math> weeks after completion of study therapy</p> <p>No significant traumatic injury within the past 4 weeks</p> <p>No cerebrovascular accident, transient ischemic attack, or subarachnoid hemorrhage within the past 6 months</p> <p>No other malignancies within the past 5 years except for adequately treated carcinoma in situ of the cervix, and/or basal cell skin cancer, and/or early endometrial carcinoma</p> <p>No pre-existing sensory or motor neuropathy <math>\geq</math> grade 2</p> <p>No history or evidence of CNS disease (e.g., uncontrolled seizures) by neurological examination unless adequately treated with standard medical therapy</p> <p>No history or evidence of thrombotic or hemorrhagic disorders</p> <p>No uncontrolled hypertension (i.e., blood pressure <math>&gt; 150/100 \text{ mm Hg}</math> despite antihypertensive therapy)</p> <p>No known hypersensitivity to bevacizumab and its excipients, chemotherapy, or Cremophor EL</p> <p>No nonhealing wound, ulcer, or bone fracture</p> <p>Patients with granulating incisions healing by secondary intention with no evidence of facial dehiscence or infection are eligible but require three weekly wound examinations</p> <p>No clinically significant cardiovascular disease, including any of the following:</p> <p>Myocardial infarction or unstable angina within the past 6 months</p> <p>New York Heart Association class II-IV congestive heart failure</p> <p>Poorly controlled cardiac arrhythmia despite medication</p> <p>Rate-controlled atrial fibrillation allowed</p> <p>Peripheral vascular disease <math>\geq</math> grade 3 (i.e., symptomatic and interfering with activities of daily living requiring repair or revision)</p> <p>No evidence of other disease or condition, metabolic dysfunction, physical examination findings, or laboratory findings that would contraindicate the use of an investigational drug or put the patient at high-risk for treatment-related complications</p> <p>PRIOR CONCURRENT THERAPY:</p> <p>See Disease Characteristics</p>
--	---

	<p>More than 4 weeks since other prior surgery or open biopsy</p> <p>No prior systemic therapy for ovarian cancer (e.g., chemotherapy, monoclonal antibody therapy, tyrosine kinase inhibitor therapy, or hormonal therapy)</p> <p>Prior adjuvant chemotherapy allowed for other malignancies (e.g., breast or colorectal carcinoma) if malignancy was diagnosed over 5 years ago with no evidence of subsequent recurrence</p> <p>No prior mouse CA 125 antibody</p> <p>No prior radiotherapy to the abdomen or pelvis</p> <p>More than 10 days since prior and no concurrent chronic use of acetylsalicylic acid (&gt; 325 mg/day)</p> <p>Low-dose (&lt; 325 mg/day) acetylsalicylic acid allowed</p> <p>More than 10 days since prior and no concurrent full-dose oral or parenteral anticoagulants or thrombolytic agents for therapeutic purposes</p> <p>Use of therapy for line patency allowed provided INR &lt; 1.5</p> <p>More than 30 days since prior and no other concurrent investigational agent or participation in another clinical trial</p> <p>No other concurrent systemic antitumor agents</p> <p>No concurrent surgery</p> <p>No concurrent maintenance chemotherapy or intraperitoneal chemotherapy (including cytotoxic chemotherapy)</p>
Intervention	<p>A total of 1528 patients were randomised in equal proportions to the following two arms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CP arm: Carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) for 6 cycles of 3 weeks duration</li> <li>• CPB7.5+ arm: Carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) for 6 cycles of 3 weeks plus Avastin (7.5 mg/kg q3w) for up to 12 months (Avastin was started at cycle 2 of chemotherapy if treatment was initiated within 4 weeks of surgery or at cycle 1 if treatment was initiated more than 4 weeks after surgery).</li> </ul>
Baseline characteristics	<p>The majority of patients included in the study were White (96%), the median age was 57 years in both treatment arms, 25% of patients in each treatment arm were 65 years of age or over, and approximately 50% of patients had an ECOG PS of 1; 7% of patients in each treatment arm had an ECOG PS of 2. The majority of patients had EOC (87.7%) followed by PPC (6.9%) and FTC (3.7%) or a mixture of the three origins (1.7%). Most patients were FIGO Stage III (both 68%) followed by FIGO Stage IV (13% and 14%), FIGO Stage II (10% and 11%) and FIGO Stage I (9% and 7%). The majority of the patients in each treatment arm (74% and 71%) had poorly differentiated (Grade 3) primary tumours at baseline. The incidence of each histologic sub-type of EOC was similar between the treatment arms; 69% of patients in each treatment arm had serous adenocarcinoma histologic type.</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary Outcome Measures :</p> <p>The primary endpoint was PFS as assessed by the investigator using RECIST.</p> <p>Secondary Outcome Measures:</p> <p>Duration of overall survival</p> <p>Objective response rate</p> <p>Duration of response</p> <p>Biological progression-free interval as measured by increasing CA 125 levels</p> <p>Safety as measured by NCI CTAE version 3.0</p> <p>Quality of life</p> <p>Health economics</p>
Method of analysis	<p>The following populations will be defined for efficacy and safety analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intent-to-treat Population (ITT)</li> </ul>

	<p>The ITT population is defined as all patients randomised in the study, regardless of whether they actually received treatment. The treatment group will be analysed as randomised.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety Population</li> </ul> <p>The safety population comprises all patients randomised and having received at least one dose of study treatment. The treatment group will be analysed as treated. Patients who received at least one dose of bevacizumab will be counted in the bevacizumab group.</p> <p><b>Efficacy Analyses</b></p> <p>The primary analysis of this trial will be a non-stratified log-rank test for the difference in the distribution of progression-free survival (PFS) between the bevacizumab group and the control group (two-sided at an <math>\alpha</math>-level of 5%). Kaplan-Meier estimates for median PFS with the corresponding 95% confidence intervals will be presented and a stratified log-rank test (twosided at an <math>\alpha</math>-level of 5%, stratifying for the factors used for randomisation) will also be performed to assess the robustness of the result. In addition, stratified and non-stratified Cox regression analyses will be performed to analyse the influence of baseline covariates.</p> <p>For overall survival and duration of response, the same analyses as for PFS will be performed. For response rates in the two treatment arms 95% Pearson-Clopper confidence intervals will be provided. Response rates will be compared using a <math>\chi^2</math>-test (with Schouten correction, a 95% confidence interval for the difference in response rates will be presented (using the HauckAnderson correction). These analyses will be performed for all the types of response defined above.</p> <p>Efficacy analyses will be performed according to ITT. The analysis of PFS will include at least 684 events. The result of the analysis will be reported a minimum of 12 months after the last patient has been randomised to the trial. This is to ensure that all patients have completed treatment on trial, before the results are made public. The analysis of OS will include at least 715 deaths.</p> <p><b>Censoring</b></p> <p>Patients with no follow up information following randomisation will be censored at the time of randomisation.</p> <p>For PFS, patients who have neither progressed nor died at the time of the analysis or who are lost to follow-up will be censored at the date that they were last known not to have progressed. In the analysis of overall survival, patients without an event at the time of the analysis will be censored at the last time known to be alive.</p> <p>Patients with no baseline tumour measurements (both radiological and CA 125) will be censored at time of randomisation for evaluation of response, progression and biological progression. Patients with missing CA 125 values will be censored for assessment of biological progression at the last recorded CA 125.</p> <p><b>Safety Analyses</b></p> <p>The safety analyses will be based on the safety population. All safety parameters will be summarized and also listed by patient. Summary tables will be presented for incidence rates (number of patients with at least one incidence) of AEs, SAEs, AEs that led to premature withdrawal of trial treatment and interruptions/dose modifications, as well as summaries of severity (CTCAE v3.0 grades) and causal relationship. Tables of change from baseline will be presented for clinical laboratory assessments, vital signs and ECOG performance score. Laboratory abnormalities will also be summarized in tables showing shifts in grade.</p>
Subgroup analyses	FIGO stage (category 1: stage I-III with residual disease $\leq$ 1 cm, category 2: Stage I-III with residual disease $>$ 1 cm, category 3: FIGO stage IV and inoperable FIGO stage III), intent to start chemotherapy $\leq$ 4 weeks following surgery versus intent to start chemotherapy $>$ 4 weeks after surgery and GCIG group.

### 7.1.1 A3. Results per study SOLO1

Trial name:	SOLO1									
NCT number:	NCT01844986									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
PFS (Inv)	Olaparib	260	Not reached	NA	NA	NA	HR = 0.30	(0.23, 0.41)	P<0.0001	Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS) based on investigator assessment, censoring for non-protocol-specified therapy (randomly assigned patients)
	Placebo	131	13,8 months							
PFS (BIRC)	Olaparib	260	Not reached	NA	NA	NA	HR = 0.28	(0.20, 0.39)	P<0.0001	Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS) assessed by independent review committee, censoring for non-protocol-specified cancer therapy (randomly assigned patients).
	Placebo	131	14,1 months							
PFS (residual disease)	Olaparib	55	29,4 months	18.1	NA	NA	HR = 0.44	(0.25, 0.77)	NA	Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS) assessed by independent review committee, censoring for non-protocol-specified cancer therapy (randomly assigned patients).
	Placebo	29	11,3 months							
2-year PFS rate	Olaparib	260	73.6%	39.0 %	NA	NA	RR= 2,13	(1,66 ; 2,72)	NA	KM estimates of PFS based on investigator assessment, censoring for non-protocol-specified therapy (randomly assigned patients). RR calculated by AstraZeneca
	Placebo	131	34.6%							



3-year OS rate	Olaparib	260	84%	4 %	NA	NA	RR= 1,050	(0,95, 1,16)	NA	At the time of the DCO (17 May 2018), data were immature (82/391 events, 21.0% maturity) Final OS analysis will be conducted at approximately 60% maturity and is expected 2023. RR calculated by AstraZeneca
	Placebo	131	80%							
Median OS	Olaparib	260	Not reached. 70.4 % alive	0.9 %	NA	NA	HR=0.95	(0.60, 1.53)	P=0.8903	At the time of the DCO (17 May 2018), data were immature (82/391 events, 21.0% maturity) Final OS analysis will be conducted at approximately 60% maturity and is expected 2023.
	Placebo	131	Not reached. 69.5 % alive							
Discontinuations	Olaparib	260	11,5 %	9,2 %	NA	NA	RR = 5.0	(1.56, 16,08)	NA	RR calculated by AstraZeneca
	Placebo	131	2,3 %							
HQoL 24 months	Olaparib	237	0.3 (-0.72, 1.32)	- 3.00	(-4.8 - -1.2)	P=0.001	NA	NA	NA	TOI scorer. Baseline 73.6 (SD 12.8) and 75 (SD 13.1)
	Placebo	125	3.3 (1.84, 4.76)							
AE of CTCAE grade 3 or higher	Olaparib	260	39.2%	20,7 %	NA	NA	RR = 2,13	(1.44, 3.14).	NA	Calculated by AstraZeneca

### 7.1.2 A3. Results per study Study 19

Trial name:	Study 19									
NCT number:	NCT00753545									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
<b>OS ITT</b>	Olaparib	136	29.8	2.0	NA	NA	HR=0.73	(0.55 - 0.95)	0.002138	
	Placebo	129	27.8							
<b>OS BRCAwt</b>	Olaparib	57	24.5	-2.1	NA	NA	HR=0.84	(0.57 - 1.25)	0.39749	<i>Median time to event based on the KM estimate. HR Estimated from Cox proportional hazards model including treatment, subgroup and the treatment by subgroup interaction. P-value for HR from comparing difference in -2 log likelihood from this model and a model without the treatment term, against a chi-squared distribution. HR% &lt;1 favours olaparib.</i>
	Placebo	61	26.6							
<b>PSF ITT (Inv)</b>	Olaparib	136	8.4	3.6 m	NA	NA	HR=0.35	(0.25 - 0.49)	<0.00001	<i>PFS was analyzed using a Cox proportional hazards model with factors for time to progression (6–12 months, and &gt;12 months, after the penultimate platinum therapy prior to study enrolment). PFS was consistent with the investigator-assessed PFS (HR 0.39; 95% CI 0.27, 0.55; P&lt;0.001)</i>
	Placebo	129	4.8							
<b>PFS BRCAwt</b>	Olaparib	57	7.4	1.9 m	NA	NA	HR=0.54	(0.34- 0.85)	0.00745	<i>PFS was analyzed using a Cox proportional hazards model with factors for time to progression (6–12 months, and &gt;12 months, after the penultimate platinum therapy prior to study enrolment)</i>
	Placebo	61	5.5							
<b>Discontinuations ITT</b>	Olaparib	136	5,9 %	4.3 %	NA	NA	RD=-0.04	(-0.00 – 0.09)	0.0599	<i>Odds ratio and relative risk &lt;1, and risk difference &lt;0 favours olaparib. logistic regression adjusted for stratification variables.</i>
	Placebo	128	1.6 %							

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	HR/OR/RR	95% CI	P value	
<b>Discontinuations</b> 1)FAS (Ledermann 18 suppl.) 2)BRCAwt (DCO May 16. Data on file. Extracted from Study 19)	Olaparib	57	1)5.9% 2)3.5%	1) 4.3% 2) 0.2%	NA NA	NA NA	Calculated AZ 1) OR=3.92 1) RR=3.76 2) OR=1.12 2) RR=1.07	Calculated AZ 1) 0.81-19.05 1) 0.81-17.4 2) 0.15-8.53 2) 0.16-7.35	Calculated AZ 1) 0.0901 1) 0.0896 2) 0.9101 2) 0.9450	<i>Odds ratio and relative risk &lt;1, and risk difference &lt;0 favours olaparib. Odds ratio obtained from logistic regression adjusted for stratification variables.</i>
	Placebo	61	1)1.6% 2)3.3%							
<b>AE of CTCAE grade 3 or Higher.</b> ITT (Ledermann 18 suppl.). Calculated OR/RR	Olaparib	136	43.4%	21.5%	NA NA	NA NA	OR=2.74 RR=1.98	(1.59 - 4.70) (1.36 - 2.90)	0.0003 0.0004	<i>Odds ratio and relative risk &lt;1, and risk difference &lt;0 favours olaparib. Odds ratio obtained from logistic regression adjusted for stratification variables.</i>
	Placebo	128	21.9%							
<b>AE of CTCAE grade 3 or Higher.</b> BRCAwt	Olaparib	57	45.6%	17.7%	NA NA	NA NA	OR=2.29 RR=1.64	(1.06 - 4.98) (1.00 - 2.68)	0.0361 0.0503	<i>Odds ratio and relative risk &lt;1, and risk difference &lt;0 favours olaparib. Odds ratio obtained from logistic regression adjusted for stratification variables.</i>
	Placebo	61	27.9%							
<b>HQoL</b> ITT. Patient with improved or unchanged FACT-O Ledermann 2016 BJO	Olaparib	114	80.7%	5 %	NA	NA	RR=1.07	(0.9, 1.22)	NA	<i>Calculated by AstraZeneca</i>
	Placebo	111	75,7%							

<b>HQoL</b> <i>FACT-O and FOSI improvement rate</i> Ledermann 2016 suppl.	Olaparib	114	21.1%	1.2%	NA	NA	OR=1.17	0.60-2.27	0.65	<i>See Ledermann suppl. [18] for statistical methods</i>
	Placebo	111	19.9%							

### 7.1.3 A3. Results per study SOLO2

Trial name:	SOLO2 (tablets)									
NCT number:	NCT01874353									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
PFS(inv.) BRCAm	Olaparib	196	19.1m (16.3-25.7)	13.6m	NA	NA	HR=0.3	(0.22-0.41)	p<0.0001	Defined as the time from randomisation until objective radiological disease progression or death using modified RECIST version 1.1.
	Placebo	99	5.5m (5.2-5.8)							
PFS(BICR) BRCAm	Olaparib	196	30.2m (19.8-NC)	24.7m	NA	NA	HR=0.25	(0.18-0.35)	p<0.0001	Defined as the time from randomisation until objective radiological disease progression or death using modified RECIST version 1.1.
	Placebo	99	5.5m (4.8-5.6)							
Discontinuations	Olaparib	196	11%	9%	NA	NA	RR=5.5	(1,3, 23,1)	NA	Calculated by AstraZeneca
	Placebo	99	2%							
AE of CTCAE grade 3 or Higher. ITT	Olaparib	196	36%	18%	NA	NA	RR=2.0	(1,3 ; 3,17)	NA	Calculated by AstraZeneca
	Placebo	99	18%							
OS Events	Olaparib	196	45 (23%)	4 %	NA	NA	HR = 0.80	0.50–1.31	0.43	24% maturity
	Placebo	99	27 (27 %)							

### 7.1.4 A3. Results per study GOG218

Trial name:	GOG218									
NCT number:	NCT00262847									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
PFS	Standard + bevacizumab	625	11.2 m	0.9 m	NA	NA	HR= 0.91	(0.80 – 1.04)	P=0.16	DCO: Feb 2010. Burger et al.
	Carboplatin/paclitaxel	625	10.3 m							
	Standard + bev → bev	623	14.1 m	2.9 m	NA	NA	HR= 0.72	(0.63 – 0.82)	P<0.001	
PFS (BRCAm)	Standard + bev → bev	120	19.6 m	4.2 m	NA	NA	HR= 0.95	(0.71 – 1.26)		Tewari et al. DCO: Jan 2018. Follow-up 102,9 m
	Carboplatin/paclitaxel	108	15.4 m							
OS	Standard + bevacizumab	625	40.8 m	0.3 m	NA	NA	HR= 1.06	(0.94-1.20)	P=0.34	Tewari et al. DCO: Jan 2018. Follow-up 102,9 m
	Carboplatin/paclitaxel	625	41.1 m							
	Standard + bev → bev	623	43.4 m	2.3 m	NA	NA	HR= 0.96	(0.85 – 1.09)	P=0.53	
OS (BRCAm)	Standard + bev → bev	120	62.2	0.2 m	NA	NA	RR=1,033	(0,8 - 1,33)	NA	Norquist et al. RR calculated by AstraZeneca
	Carboplatin/paclitaxel	108	62.0							
Grade 3 or more AE	Standard + bevacizumab	625								

	Carboplatin/paclitaxel	625								AE of grade 3 or more is not possible to extract from Burger et al.
	Standard + bev → bev	623								
Discontinuations	Standard + bevacizumab	625	14 %	3 %	NA		RR=1,27	(0,95, 1,71)		Only absolut values are available. Burger et al. supplementary. RR calculated by AstraZeneca
	Carboplatin/paclitaxel	625	11 %							
	Standard + bev → bev	623	15 %	4%	NA			0,7 ; 1,71		
HQoL	Standard + bevacizumab	625		-2.7 points	CI 98,3 (0.88 – 4.57)	P=0.001	NA	NA	NA	Burger et al. FACT-O TIO.
	Carboplatin/paclitaxel	625								
	Standard + bev → bev	623		- 3.0 points	CI 98,3 (1.13-4.78)	P=0.001				

7.1.5 A3. Results per study ICON7

Trial name:	ICON7									
NCT number:	NCT00262847									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
PFS Primary analysis Perren et al	Standard + bevacizumab	764	19.0 m	1.7 m	NA	NA	HR=0.81	(0.70–0.94)	p=0.004	Unstratified log-lank test. Cox regression analyses Median follow-up 19.4 months
	Carboplatin/paclitaxel	764	17.3 m							
PFS High risk Perren	Standard + bevacizumab	764	15.9 m	5.4 m	NA	NA	HR=0.68	(0.55 – 0.85)	p=0.001	Unstratified log-lank test. Cox regression analyses. Median follow-up 19.4 months
	Carboplatin/paclitaxel	764	10.5 m							
PFS High risk Update by Oza 2015	Standard + bevacizumab	248	16.0 m (14.2 – 17.8)	5.5 m	NA	NA	HR=0.73	(0.61-0.88)	p=0.001	Unstratified log-lank test. Cox regression analyses. Median follow-up 10.1 m and 15.6 m
	Carboplatin/paclitaxel	254	10.5 m (9.3-12.0)							
AE of CTCAE grade 3 or Higher Perren et al	Standard + bevacizumab	764	66%	10 %	NA	NA	RR=1.18	(1.08, 1.78)		Unstratified log-lank test. Cox regression analyses. Median follow-up 19.4 m. RR calculated by AstraZeneca
	Carboplatin/paclitaxel	764	56%							
Median OS Update by Oza 2015	Standard + bevacizumab	764	58.6 m (53.5 – 67.5)	0.6 m	NA	NA	HR= 0.85	(0.85 - 1.14)	p=0.02	DCO March 2013. Median follow-up 48.9 m.



	Carboplatin/paclitaxel	764	58.0 m (52.4 – 66.9)							Unstratified log-lank test. Cox regression analyses
Median OS High Risk Update by Oza 2015	Standard + bevacizumab	248	30.2 m (27.0 – 34.3)	9.5 m	NA	NA	HR= 0.78	(0.63 – 0.97)	p=0.01	DCO March 2013. Median follow-up 29 m and 38.9 m
	Carboplatin/paclitaxel	254	39.7 m (36.0 – 44.2)							
Median OS (restricted mean survival time). ITT Update by Oza 2015	Standard + bevacizumab	764	45.5 m (44.2–46.7)	0.9 m	(-0.8 – 2.6)	P=0.85	HR= 0.99	(0.85 - 1.14)	p=0.02	DCO March 2013. Median follow-up 48.9 m
	Carboplatin/paclitaxel	764	44.6 m (43.2, 45.9)							
Median OS (retricted mean survival time) High risk Update by Oza 2015	Standard + bevacizumab	248	34.5 m (32.0, 37.0)	4.8 m	(1.5 -8.1)	NA	HR=0.78	(0.63-0.97)	p=0.01	DCO March 2013. Median follow-up 29 m and 38.9 m
	Carboplatin/paclitaxel	254	39.3 m (37.0, 41.7)							
HQoL EORTC QLQ-C30 High Risk	Standard + bevacizumab	44	72.4 points	4.3 p	(-4.9 – 13.4)	p= 0.36	NA	NA	NA	76 weeks. The difference is considered of non significance
	Carboplatin/paclitaxel	26	76.7 points							

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

## Om Medicinrådet

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

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

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

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

## Om protokollen

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

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

## Dokumentoplysninger

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

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

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 26. juli 2019

## Indhold

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

## 1 Lægemiddelinformationer

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

## 2 Forkortelser

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

### 3 Formål

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

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

### 4 Baggrund

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

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

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

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

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

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

#### 4.1 Nuværende behandling

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

Næsten alle patienter, der opereres makroskopisk radikalt, tilbydes efterfølgende adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel (6 serier). Patienter med efterladt makroskopisk tumurvæv 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 tumurvæv efter operation. Sidstnævnte gruppe (< 10 mm) får ikke tilbudt vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab.

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

#### 4.2 Olaparib

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

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

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

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

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



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

## 5 Kliniske spørgsmål

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

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

Olaparib som beskrevet i 4.2.

#### *Komparator*

Placebo.

#### *Effektmål*

Se tabel 1.

### 5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

#### *Population*

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

### Intervention

Olaparib som beskrevet i 4.2.

### Komparator

Bevacizumab.

### Effektmål

Se tabel 1.

## 5.3 Valg af effektmål

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

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

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

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

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

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

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

### *Kritiske effektmål*

#### **Overlevelse (OS)**

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

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

#### **Progressionsfri overlevelse (PFS)**

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

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

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

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

## **Bivirkninger**

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

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

### *Behandlingsophør på grund af bivirkninger*

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

### *Bivirkninger grad 3-4*

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

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

### *Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne*

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

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

### *Vigtige effektmål*

## Livskvalitet

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

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

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

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

### *Mindre vigtige effektmål*

#### **Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2)**

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

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

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

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

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

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

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

## 6 Litteratursøgning

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

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

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

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

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

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

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

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

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

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

## 7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 8 Andre overvejelser

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

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

Fagudvalget vil forholde sig til olaparibs eventuelle indplacering i behandlingsalgoritmen.

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

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

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

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

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

## 9 Referencer

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



4. Hare-bruun H. Dansk Gynækologisk Cancer Database Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. 2017;
5. Galic V, Coleman RL, Herzog TJ. Unmet Needs in Ovarian Cancer : Dividing Histologic Subtypes to Exploit Novel Targets and Pathways. 2013;698–707.
6. Huang Y. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis. An updated meta-analysis. 2017;
7. Charlotte Lautrup, Uffe Birk Jensen, Anders Bojesen, Mads Thomassen, Thomas van Overeem Hansen, Anne-Marie Gerdes, Jan Blaaekær, Henrik Roed, Ulla Peen, Karina Dahl Steffensen, Bente Lund, Lotte Nedergaard Thomsen EH. Forslag til national guideline for genetisk udredning af patienter med ovariecancer . 2018. 1-4 sider.
8. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25. Tilgængelig fra: <http://www.dgcg.dk/>
9. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination. *J Med Chem*. 2015;58(8):3302–14.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
11. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
12. Phippen NT, Secord AA, Wolf S, Samsa G, Davidson B, Abernethy AP, et al. Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer : An ancillary data analysis of the NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group ( GOG-0218 ) study. *Gynecol Oncol* [internet]. 2017; Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.121>
13. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol* [internet]. 2001 [citeret 16. april 2018];19(6):1809–17. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.6.1809>
14. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
15. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;2495–505.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26.07.2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 12 Bilag 1

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