

Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden

Direkte indplacering af rucaparib

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Dette dokument er et *tillæg til evidensgennemgangen* i form af en direkte indplacering af et nyt lægemiddel i behandlingsvejledningen.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	21. maj 2025
------------------	--------------

Ikrafttrædelsesdato	21. maj 2025
---------------------	--------------

Dokumentnummer	215094
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Sagsoplysninger

Lægemiddel	Rucaparib (Rubraca)
Indikation	Rubraca er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med fremskreden (FIGO stadie III og IV) <i>highgrade</i> epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som reagerer helt eller delvist på 1. linje platinbaseret kemoterapi. Rubraca er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinfølsom, recidiverende <i>high-grade</i> epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som reagerer helt eller delvist på platinbaseret kemoterapi.
Lægemiddelfirma	GHN Pharma
ATC-kode	L01XK03

Sagsbehandling

Proces	16-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	30. maj 2024
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	17. oktober 2024
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	7. april 2025
Rådets godkendelse af tillæg	21. maj 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	21 uger og 3 dage (108 arbejdsdage) Der har været clock-stop i sagen fra den 31. oktober 2024 til den 23. december 2024, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende gynækologisk kræft



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	5
1. Baggrund	6
1.1 Kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden	7
1.2 Rucaparib	8
2. Metode.....	10
3. Resultater	10
3.1 Studie- og populationskarakteristika	10
3.1.1 ATHENA-MONO	11
3.1.2 PRIMA	12
3.1.3 SOLO1.....	12
3.1.4 Samlet vurdering af studier	13
3.2 Databehandling og analyse	15
3.3 Resultater pr. effektmål	15
3.3.1 Resultater for effektmålet progressionsfri overlevelse (kritisk)	16
3.3.2 Resultater for effektmålet samlet overlevelse (kritisk)	17
3.3.3 Resultater for effektmålet uønskede hændelser (kritisk).....	20
3.3.4 Resultater for effektmålet livskvalitet (vigtigt)	23
3.3.5 Risiko for bias.....	27
3.4 Andre overvejelser.....	27
3.4.1 Patientpræferencer.....	27
4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler	28
5. Øvrige forhold	29
5.1 Kriterier for opstart af behandling	29
5.2 Dosering	30
5.2.1 Olaparib	30
5.2.2 Niraparib	30
5.2.3 Rucaparib	30
5.3 Monitorering af effekt og bivirkninger	31
5.4 Skift af behandling	31
6. Referencer	32
7. Sammensætning af fagudvalg.....	35
8. Versionslog	36



9. Bilag.....	37
Bilag 1: Prismadiagram.....	37
Bilag 2: Studiekarakteristika.....	38
Bilag 3: Inklusionskriterier.....	40
Bilag 4: Baselinekarakteristika.....	41
Bilag 5: Uønskede hændelser.....	43
Bilag 6: Risiko for bias.....	45

© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. maj 2025



Begreber og forkortelser

ALT:	Alaninaminotransferase
AST:	Aspartattransaminase
BRCA:	<i>Breast Cancer</i>
BICR:	<i>Blinded Independent Central Review</i>
ECOG PS:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EORTC QLQ:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ESGO:	<i>European Society of Gynecological Oncology</i>
FACT-O TOI:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian questionnaire Trial Outcome Index</i>
FDA:	<i>US Food and Drug Administration</i>
FIGO:	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FOSI:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer Symptom Index</i>
HGSC:	<i>High-Grade Serous Carcinoma (high-grade serøst karcinom)</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRD:	Homolog Rekombinationsdefekt
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
PARP:	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af GHN Pharmas ansøgning vedr. vurdering af rucaparib. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af rucaparib i [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeleiderne eller primær kræft i bughinden.](#)

Det kliniske spørgsmål i tillægget relaterer sig til klinisk spørgsmål 1 og 2 i [Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeleiderne eller primær kræft i bughinden.](#)

Formålet med tillægget er at undersøge, om der er klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticeret BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeleiderne eller primær kræft i bughinden.

Medicinrådet har tidligere vurderet, at lægemidlerne niraparib og olaparib er klinisk ligeværdige og kan ligestilles som 1. linje vedligeholdelsesbehandling til patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene. Vurderingen kan læses [her](#). I dette tillæg vurderes, om rucaparib kan ligestilles med niraparib og olaparib til patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene. Der laves ikke en sammenligning med bevacizumab, da dette lægemiddel ikke er ligestillet med niraparib og olaparib.

Klinisk spørgsmål: *Er der klinisk betydende forskelle mellem lægemidler til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeleiderne eller primær kræft i bughinden?*

Vurderingen omfatter nedenstående population, intervention, komparator og effektmål.

Population

Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret *high-grade* epitelial kræft i æggestokkene, æggeleiderne eller primær kræft i bughinden, som har modtaget platin-baseret kemoterapi.

Intervention

Rucaparib

Komparator

Niraparib

Olaparib

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1-1 og er beskrevet i detaljer i [protokollen](#).



Tabel 1-1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Median PFS i antal måneder	6 måneder
		PFS-rate ved 2 år	10 %-point
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Median OS i antal måneder	4 måneder
		OS-rate ved 5 år	5 %-point
Uønskede hændelser	Kritisk	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	10 %-point
		Andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger	5 %-point
Livskvalitet	Vigtigt	Andel patienter, der viser en klinisk relevant ændring i livskvalitet	10 %-point

1.1 Kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden

Kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden benævnes herefter samlet som kræft i æggestokkene. Der diagnosticeres omkring 500-550 nye tilfælde om året, og ved udgangen af 2022 levede knap 5000 kvinder med sygdommen [1]. Overlevelsen er afhængig af alder ved diagnosen samt sygdomsstadiet. Tidlige stadier af sygdommen er ofte asymptomatiske på grund af æggestokkenes frie beliggenhed i det lille bækken. Således har ca. 70 % af patienter med kræft i æggestokkene abdominal spredning eller fjernmetastaser (FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*)-stadie III-IV) på diagnosetidspunktet, hvilket er kraftigt medvirkende til en samlet 5-års overlevelse på under 50 % [2]. I perioden 2018-2022 var 5-års overlevelsen 46,1 % [1]. Kræft i æggestokkene er overordnet set en heterogen gruppe. Dog er omkring 90 % af tilfældene af epitelial type (karcinomer), og ca. 70 % af disse er af typen *high-grade* serøst karcinom (HGSC) [2]. Mutationer i *Breast Cancer* (BRCA) 1- eller 2-genet er en væsentlig arvelig risikofaktor for udviklingen af kræft i æggestokkene. Forekomsten er ca. 15-20 % med en højere forekomst hos patienter med HGSC [3–5]. BRCA-mutationer kan være både arvelige eller somatiske. Patienter med BRCA-mutation har generelt en bedre prognose, da mutationerne medfører et signifikant bedre respons på platinbaseret kemoterapi og hæmmere af Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) [3,6–8]. BRCA er involveret i homolog rekombination, som er en vital celleproces til reparation af DNA-skader [9,10]. Tumorer med BRCA-mutation vil oftest også have homolog



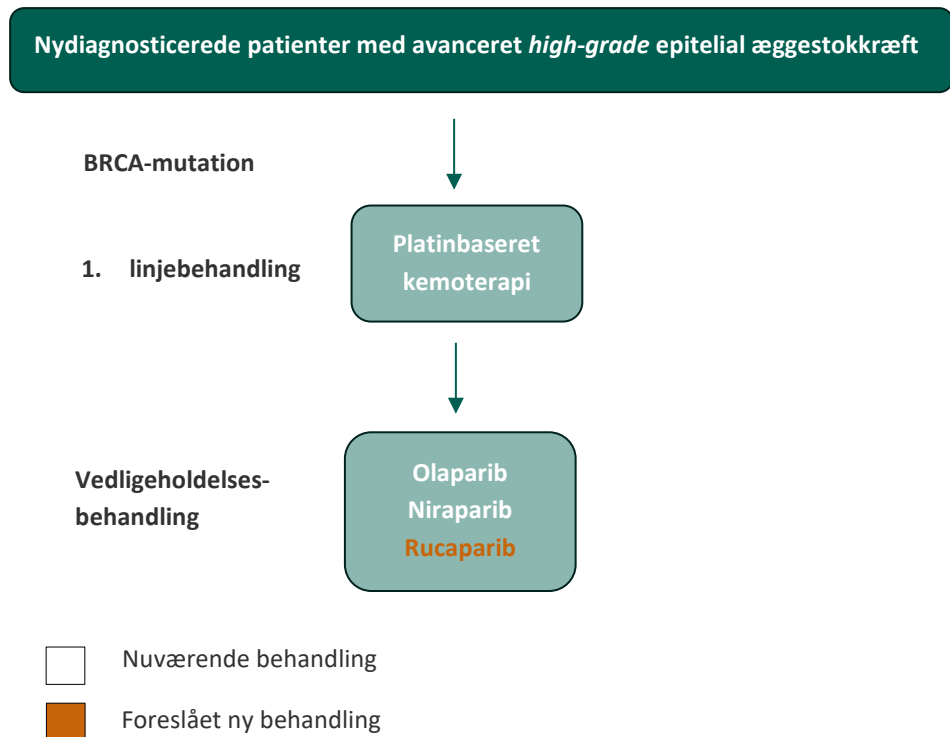
rekombinationsdefekt (HRD), men HRD kan også forekomme i ikke-BRCA-muterede tumorer [4,11]. Ud fra en antagelse om et samlet antal på ca. 300 nydiagnosticerede patienter med HGSC om året forventes ca. 60 patienter med BRCA-mutation om året, ca. 100 HRD-positive patienter uden BRCA-mutation om året og ca. 140 HRD-negative patienter om året.

Den primære behandling af ovariecancer er kirurgisk, hvor målet er korrekt stadieinddeling og radikal operation. Efterfølgende behandling afhænger af patientens sygdomsstadie, operationsresultat og sundhedsmæssige status. Patienter med avanceret kræft i æggestokkene uden makroskopisk tumorvæv efter operation (< 1 cm) behandles som standard med adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi bestående af carboplatin og taxan (paclitaxel). Patienter med BRCA-mutation, som responderer på kemoterapien, tilbydes vedligeholdelsesbehandling med en PARP-hæmmer [12]. Patienter uden BRCA-mutation tilbydes ikke yderligere vedligeholdelsesbehandling. Patienter i stadium III med efterladt makroskopisk tumorvæv efter operation (≥ 1 cm) samt patienter i stadium IV og inoperable patienter behandles som standard også med carboplatin og paclitaxel som 1. linjebehandling. Patienter med BRCA-mutation tilbydes vedligeholdelsesbehandling med en PARP-hæmmer [13]. Størstedelen af patienterne (60-80 %) responderer på førstelinjebehandlingen, men omkring 80 % af disse vil opleve tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi [2].

1.2 Rucaparib

Rucaparib (Rubraca) er en PARP-hæmmer, som spiller en rolle i reparationen af beskadiget DNA både i normale celler og i kræftceller. Når PARP-proteiner blokeres, kan det beskadigede DNA i kræftcellerne ikke repareres, og cellerne dør som følge heraf [14].

Rucaparib har indikation som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med fremskreden (FIGO-stadie III og IV), *high-grade* epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som reagerer helt eller delvist på førstelinje platinbaseret kemoterapi. Rucaparib er desuden indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinfølsom, recidiverende *high-grade* epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som reagerer helt eller delvist på platinbaseret kemoterapi [14]. Den relevante indikation for dette tillæg er en delmængde af den oprindelige indikation og er begrænset til 1. linje vedligeholdelsesbehandling til patienter med BRCA-mutation.



Figur 1-1. Rucaparibs indplacering som vedligeholdelsesbehandling efter den nuværende 1. linjebehandling med platinbaseret kemoterapi af kræft i æggestokkene.

Rucaparib fik en betinget markedsføringstilladelse af Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency, EMA*) den 24. maj 2018. Denne blev ændret til en standard markedsføringstilladelse den 9. november 2022 [15].

Den anbefalede dosis er 600 mg to gange dagligt (tabletter der tages i hjemmet), svarende til en samlet daglig dosis på 1200 mg. Vedligeholdelsesbehandling med rucaparib påbegyndes senest 8 uger efter afslutningen af den sidste dosis af platinbaseret kemoterapi. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller afslutning af to års behandling [14].

Følgende dosisjusteringer anbefales, hvis lægen ordinerer det [14]:

- Startdosis: 600 mg to gange dagligt (to 300 mg tabletter to gange/dag)
- Første dosisreduktion: 500 mg to gange dagligt (to 250 mg tabletter to gange/dag)
- Anden dosisreduktion: 400 mg to gange dagligt (to 200 mg tabletter to gange/dag)
- Tredje dosisreduktion: 300 mg to gange dagligt (én 300 mg tablet to gange/dag)



2. Metode

Ansøger har indsendt dokumentation i form af en litteratursøgning og en naiv sammenligning af lægemidternes effekt og sikkerhed, der besvarer det kliniske spørgsmål. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og kan danne grundlag for nærværende tillæg. Medicinrådet har derfor ikke lavet yderligere litteratursøgning eller udført supplerende analyser.

3. Resultater

3.1 Studie- og populationskarakteristika

Neden for beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ligger til grund for vurderingen. Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og begrænset søgningen til at omfatte rucaparib og de to komparatorer niraparib og olaparib. Søgningen resulterede i inklusion af 44 relevante publikationer fra fire kliniske studier, se PRISMA-diagram i Bilag 1. Blandt de identificerede studier har Medicinrådet fravalgt det ene studie, **PRIME** [16]. Dette studie sammenligner effekten af niraparib med placebo blandt patienter fra Kina og ca. 1/3 af patienter havde BRCA-mutation. Et tilsvarende klinisk studie, **PRIMA**, der også undersøger niraparib vs. placebo, er udført i 20 lande, og det er derfor blevet vurderet, at det var tilstrækkeligt at inkludere dette studie vedr. niraparib. En liste over de inkluderende studier og relaterede publikationer kan ses i Tabel 3-1. En beskrivelse af de inkluderende studier fremgår nedenfor. I Bilag 2-4 præsenteres studiekarakteristika (Tabel 9-1), udvalgte inklusionskriterier (Tabel 9-2) og baselinekarakteristika (Tabel 9-3).

Tabel 3-1. Oversigt over studier og relevante publikationer

Studienavn [NCT-nummer]	Intervention	Komparator
ATHENA-MONO		
[NCT03522246]		
Monk, 2022 [17]	Rucaparib	Placebo
Kristeleit, 2024 [18]		
EMA vurderingsrapport [15]		
PRIMA		
[NCT02655016]		
	Niraparib	Placebo
González-Martín, 2019 [19]		
Monk, 2024 [20]		



Studienavn [NCT-nummer]	Intervention	Komparator
Pothuri, 2024 [21]		
SOLO1		
[NCT01844986]		
Moore, 2018 [22]	Olaparib	Placebo
Banerjee, 2021 [23]		
DiSilvestro, 2023 [24]		

3.1.1 ATHENA-MONO

ATHENA er et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, dobbelt placebokontrolleret, 4-armet, fase 3 studie, der undersøger effekt og sikkerhed af rucaparib og nivolumab som monoterapi og i kombination som vedligeholdelsesbehandling efter respons på 1. linje behandling (kirurgi og platinbaseret kemoterapi) hos nydiagnosticerede patienter med kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden. I dette tillæg anvendes udelukkende sammenligningen mellem rucaparib som monoterapi og placebo (ATHENA–MONO). Studiet inkluderede en subpopulation af patienter med HRD. Blandt de HRD-positive patienter havde ca. halvdelen BRCA-mutation, hvoraf 50-62 % havde en arvelig BRCA-mutation .

Patienterne blev randomiseret 4:1 til oral rucaparib + IV placebo (alle: n = 427; HRD subpopulation: n = 185) eller oral placebo + IV placebo (alle: n = 111; HRD subpopulation: n = 49). Patienterne modtog 600 mg rucaparib eller placebo oralt to gange dagligt fra dag 1 i serie 1 og placebo IV hver 4. uge startende fra dag 1 i serie 2. Hver serie havde en varighed på 28 dage. Behandlingen fortsatte op til 24 måneder efter igangsættelse af IV placebo eller indtil progression, død eller uacceptabel toksicitet.

Overkrydsning var ikke muligt. Randomiseringen var stratificeret efter HRD-status (BRCA-mutation, BRCA wildtype/loss of heterozygosity (LOH) høj, BRCA wildtype/LOH intermediær og BRCA wildtype/LOH lav), sygdomsstatus efter kemoterapi (ingen residual sygdom vs. residual sygdom) og timing af kirurgi (primær *debulking* kirurgi v. interval *debulking* kirurgi).

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (*progression-free survival* – PFS) defineret som tid fra randomisering til objektiv sygdomsprogression vurderet ud fra billeddiagnostik (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST, version 1.1). Sekundære endepunkter inkluderede bl.a. samlet overlevelse (*overall survival* – OS), objektiv responsrate, varighed af respons, sikkerhed og livskvalitet (se Tabel 9-1).

For ATHENA-MONO er baselinekarakteristika for BRCA-populationen vist. Kontrol- og interventionsarmen var generelt velbalancerede bortset fra en højere andel med *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) 1 i placebo-armen end i



interventionsarmen (33 % vs. 23 %) og en højere andel af patienter i stadie IV i placeboarmen end i interventionsarmen (50 % vs. 29 %) (se Tabel 9-3).

Studiet rapporterer resultater vedr. PFS og OS for BRCA-muterede patienter. Data vedr. uønskede hændelser omfatter alle randomiserede patienter, der modtog mindst én dosis af rucaparib eller placebo. Der er data vedr. livskvalitet fra *intention-to-treat* (ITT)-populationen og HRD-populationen.

3.1.2 PRIMA

PRIMA er et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie af effekt og sikkerhed af PARP-hæmmeren niraparib sammenlignet med placebo til behandling af patienter med stadie III-IV kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, der har responderet på forudgående førstelinje platin-baseret kemoterapi. Studiet inkluderede en subpopulation af patienter med HRD. Heraf havde ca. 60 % en mutation i BRCA-genet.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til niraparib (alle: n = 487; HRD subpopulation: n = 247) eller placebo (alle: n = 246; HRD subpopulation: n = 126) dagligt i serier á 28 uger. Behandling blev givet indtil progression dog maksimalt i 36 måneder. Ifølge den første protokol startede alle patienter med en fast dosis på 300 mg én gang dagligt. Ved en ændring af forsøget blev det muligt at anvende en startdosis på 200 mg én gang dagligt til patienter med en kropsvægt < 77 kg, trombocytaltal < 150.000 pr. mm³ eller begge dele.

Overkrydsning fra placebo til niraparib var ikke tilladt. Randomiseringen var stratificeret efter klinisk respons på 1. linje platin-baseret kemoterapi (komplet eller delvist), neoadjuverende kemoterapi (ja eller nej), og HRD-status (ja, nej eller ikke bestemt).

Studiets primære endepunkt var PFS defineret som tid fra randomisering til objektiv sygdomsprogression vurderet ud fra billeddiagnostik (RECIST, version 1.1.) eller død af enhver årsag. Sekundære endepunkter var OS, tid til første efterfølgende behandling eller død, farmakokinetik, livskvalitet og sikkerhed (se Tabel 9-1).

For PRIMA er baselinekarakteristika for den samlede HRD-positive subpopulation vist (se Tabel 9-3), da baselinekarakteristika ikke er angivet for subpopulationen med BRCA-mutation. De demografiske og kliniske patientkarakteristika ved baseline var generelt velbalancerede i kontrol- og interventionsarmen.

Resultaterne for effektmålene PFS og OS var baseret på data fra patienter med BRCA-mutation, mens resultaterne vedr. uønskede hændelser omfatter alle patienter, der modtog mindst én dosis af niraparib eller placebo. For livskvalitet var der resultater for ITT-populationen og for HRD-populationen.

3.1.3 SOLO1

PRIMA er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3, multicenter studie, der undersøger effekt og sikkerhed af PARP-hæmmeren olaparib sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling af patienter med nydiagnosticeret, BRCA-



muteret stadie III-IV kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, der har responderet på forudgående 1. linje platin-baseret kemoterapi.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til olaparib, 300 mg to gange dagligt som tabletter (n = 260) eller placebo (n = 131). Interventionen fortsatte indtil sygdomsprogression forudsat, at patienten havde gavn af behandlingen og ikke opfyldte eventuelle ophørskriterier. Patienter, der ikke havde tegn på sygdom efter to år stoppede med interventionen, mens patienter med delvist respons efter to år kunne fortsætte med behandlingen.

Mulighed for overkrydsning mellem intervention og komparator var ikke specificeret i protokollen. Efter seponering af forsøgsinterventionen kunne patienten modtage behandling ud fra efterforskernes skøn. Randomiseringen var stratificeret efter klinisk respons på 1. linje platin-baseret kemoterapi (komplet eller delvist).

Studiets primære endepunkt var PFS defineret som tid fra randomisering til objektiv sygdomsprogression vurderet ud fra billeddiagnostik (RECIST, version 1.1.) eller død af enhver årsag. Sekundære endepunkter inkluderede sekundær PFS, OS, tid til første efterfølgende behandling eller død, tid til anden efterfølgende behandling eller død, livskvalitet og sikkerhed (se Tabel 9-1).

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem interventionsarmen og komparatorarmen (se Tabel 9-3).

Resultaterne for effektmålene PFS og OS var baseret på hele populationen, mens sikkerhedsanalyser blev baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen. Resultater for livskvalitet var baseret på hele populationen med de data, der var tilgængelige på hvert opfølgningstidspunkt. Responsraten vedr. livskvalitet var > 80 % fra baseline til uge 97 i begge behandlingsarme.

3.1.4 Samlet vurdering af studier

Alle studierne var randomiserede, dobbeltblindede, fase 3, multicenter kliniske undersøgelser, hvor patienterne var randomiseret 2:1 (PRIMA og SOLO1) eller 4:1 (ATHENA-MONO) til hhv. interventionsarm og placeboarm. Overkrydsning var ikke mulig i nogen af studierne. Randomiseringerne var stratificerede for respons på (PRIMA og SOLO1) eller sygdomsstatus efter (ATHENA-MONO) platinbaseret kemoterapi. ATHENA-MONO og PRIMA var også stratificeret på HRD-status. Alle studiepopulationer omfattede patienter med nydiagnosticeret *high-grade* kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden i stadium III og IV. Det primære endepunkt i alle studier var PFS defineret som tid fra randomisering indtil objektiv radiologisk progression ifølge RECIST-kriterierne eller død. I PRIMA og SOLO1 var placebo- og interventionsarmene velbalancerede i forhold til baselinekarakteristika. Dette var også tilfældet i ATHENA-MONO bortset fra en højere andel med ECOG PS 1 i placebo-armen end i interventionsarmen (33 % vs. 23 %) og en højere andel af patienter i stadie IV i placeboarmen end i interventionsarmen (50 % vs. 29 %). Dette kan medføre, at patienterne i placeboarmen generelt havde en dårligere prognose end patienterne i interventionsarmen. ATHENA-MONO og PRIMA indeholdt en subpopulation med BRCA-



mutation, som kan anvendes sammen med data fra SOLO-1 til at besvare det kliniske spørgsmål.

Der er væsentlige forskelle mellem studierne:

- Baselinekarakteristika for BRCA-muterede var ikke tilgængelige for PRIMA-studiet, hvilket vanskeliggør en sammenligning af baselinekarakteristika hos subpopulationen af patienter med BRCA-mutation mellem studierne.
- Studierne anvender forskellige testmetoder for HRD- og BRCA-mutation, hvilket kan have betydning for patientudvælgelsen. ATHENA-MONO anvender FoundationOne CDx next-generation sequencing test, en HRD-test baseret på tumormateriale, samt en gentest baseret på blodprøver for at dele BRCA-mutationer op i somatiske og arvelige. PRIMA-studiet bruger Myriad MyChoice CDx, en anden HRD-test baseret på tumormateriale, hvor det ikke er muligt at adskille mellem somatiske og arvelige BRCA-mutationer. Endelig anvender SOLO1 Myriad BRACAnalysis CDx, en *germline* BRCA-test baseret på blodprøver. Både Foundation og Myriad CDx-testene har modtaget FDA (*US Food and Drug Administration*)-godkendelse og er understøttet af klinisk validering. Et studie der sammenligner forskellige HRD-testmetoder fandt klinisk konsistens på tværs af de undersøgte testmetoder, herunder FoundationOneCDx og Myriad CDx-tests [25].
- I dansk klinisk praksis skelnes mellem arvelig og somatisk BRCA-mutation ved valget af PARP-hæmmer. Resultaterne for BRCA-muterede patienter i ATHENA-MONO- og PRIMA-studierne er ikke opdelt i arvelig og somatisk BRCA-mutation. I SOLO1-studiet havde stort set alle patienter arvelig BRCA-mutation, mens dette var tilfældet for over halvdelen af patienterne i ATHENA-MONO. I PRIMA-studiet fremgår det ikke hvor stor en andel der har hhv. arvelig og somatisk BRCA-mutation.
- Patienterne var generelt ældre i ATHENA-MONO og PRIMA end i SOLO1-studiet, hvilket kan påvirke prognosen i disse studier negativt.
- ATHENA-MONO og PRIMA inkluderede en større andel af patienter med kræft i stadium IV end SOLO-1, hvilket påvirker prognosen i disse studier negativt. I ATHENA-MONO og SOLO1 var der en høj andel (> 50 %) med komplet resektion eller ingen residual sygdom efter cytoreduktiv kirurgi. Dette var ikke oplyst i PRIMA-studiet. Som det eneste studie inkluderede PRIMA kun patienter med stadium III, der havde resttumor efter operation eller var inoperable. Dette påvirker prognosen for patienterne i PRIMA-studiet yderligere.
- Opfølgningstiderne var forskellige med en median opfølgningstid på 4 år for rucaparib og 3,5 år for placebo for PFS og ca. 3 år for OS i ATHENA-MONO, ca. 6 år for PFS og OS i PRIMA og ca. 5 år for PFS og ca. 7 år for OS i SOLO1. Dette kan give forskelle i uønskede hændelser og forskelle i hvor modne data er, hvilket kan påvirke estimaterne for PFS og OS.
- Respons på platinbaseret kemoterapi og cytoreduktiv kirurgi blev ikke rapporteret på samme måde på tværs af studier og der blev observeret forskelle i andelen af patienter med hhv. komplet respons på kemoterapi og komplet resektion med et



bedre respons på kemoterapi i SOLO1 end i ATHENA-MONO og PRIMA og en større andel med komplet resektion i SOLO1 end i ATHENA-MONO.

Det vurderes, at patientpopulationerne generelt stemmer overens med, hvad der observeres i dansk klinisk praksis, bortset fra, at patienter med stadium III uden synlig restsygdom efter operation ikke er inkluderet i PRIMA. Dette medfører, at populationen i PRIMA overordnet set har en dårligere prognose end den samlede population i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis skelnes der desuden mellem arvelig og somatisk BRCA-mutation ved valget af PARP-hæmmer. Dette er ikke afspejlet i studierne patientpopulationer eller resultater. Udover dette, vurderes data fra studierne overførbare til dansk klinisk praksis.

3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne beskrevet.

Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle lægemidler. Ansøger argumenterer for, at der er begrænset grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning mellem rucaparib, olaparib og niraparib baseret på ATHENA-MONO, PRIMA og SOLO1 på grund af forskelle mellem studierne, herunder anvendelse af forskellige testmetoder til at påvise HRD- og BRCA-mutation, forskelle i andelen af patienter med BRCA-mutation (overordnet og opdelt i arvelig og somatisk BRCA-mutation), forskelle i andelen af ældre patienter og patienter med stadie IV, hvilket kan påvirke prognosen samt forskelle i opfølgningstider. Medicinrådet er enig heri, og på den baggrund er effekten og sikkerheden blevet vurderet ud fra naive sammenligninger af lægemidlerne. Her sammenlignes effekten af de respektive lægemidler med placebo, som er den fælles interne kontrol i både ATHENA-MONO, PRIMA og SOLO-1, hvorefter lægemidlerne sammenlignes indbyrdes.

- For effektmålene PFS og OS er subgruppen af patienter i ATHENA-MONO og PRIMA med påvist BRCA-mutation anvendt. Disse blev sammenholdt med den samlede patientpopulation fra SOLO-1.
- For effektmålet uønskede hændelser er resultaterne for alle lægemidler baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen.
- For effektmålet livskvalitet er resultaterne for rucaparib (ATHENA-MONO) og niraparib (PRIMA) baseret på ITT-populationen og HRD-populationen, mens resultaterne for olaparib er opgjort for den samlede patientpopulation fra SOLO-1, dvs. patienter med BRCA-mutation (dette studies ITT-population).

3.3 Resultater pr. effektmål

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



3.3.1 Resultater for effektmålet progressionsfri overlevelse (kritisk)

PFS vurderes som et kritisk effektmål.

Det primære endepunkt i alle studier var progressionsfri overlevelse, der var defineret som tid fra randomisering til sygdomsprogression eller død af enhver årsag. Alle studierne havde resultater vedr. PFS for patienter med BRCA-mutation. De er vist i Tabel 3-2.

Tabel 3-2. Resultater for effektmålet progressionsfri overlevelse for patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden

Studie	Sammenligning	Median PFS og rater	HR (95 % CI)	Forskel
ATHENA-MONO	Rucaparib (n = 91)	Median PFS (mdr.):	0,47	-
Kristeleit, 2024 [18]	vs.	Ikke nået vs. 16,7	(0,26; 0,84)	Forskel i %-point ved 2 år: 25,1
Monk, 2022 [17]	Placebo (n = 24)	PFS-rate, 2 år (%)*: 68,1 vs. 43,0		
PRIMA	Niraparib (n = 152)	Median PFS (mdr.):	0,43	Absolut forskel: 18,6 mdr.
Monk, 2024 [20]	vs.	30,1 vs. 11,5	(0,31; 0,59)	
	Placebo (n = 71)	PFS-rate, 2 år (%)**: 56 vs. 28 PFS-rate, 5 år (%)**: 37 vs. 14		Forskel i %-point ved 2 år: 28
SOLO1	Olaparib (n = 260)	Median PFS (mdr.):	0,33	Absolut forskel: 42,2 mdr.
Banerjee, 2021 [23]	vs.	56,0 vs. 13,8	(0,25; 0,43)	
	Placebo (n = 131)	PFS-rate, 2 år (%)**: 73 vs. 34 PFS-rate, 5 år (%): 48 vs. 21		Forskel i %-point ved 2 år: 39

HR: Hazard ratio, *Baseret på landmark analyse, **Kaplan-Meier estimator

I ATHENA-MONO var PFS opgjort for populationen med påvist BRCA-mutation efter en median opfølgningstid på hhv. 4 år og 3,5 år for rucaparib-armen og placebo-armen. Median PFS blev ikke nået i rucaparib-armen, mens den var 16,7 mdr. i placebo-armen. PFS landmark analyser viser en 2-års PFS rate på hhv. 68,1 % og 43,0 % i rucaparib-armen og placebo-armen, hvilket giver en absolut forskel på 25,1 %-point. Der rapporteres en hazard ratio (HR) på 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84). I et conferenceabstract fra ESGO (*European Society of Gynecological Oncology*) konferencen i 2022 fremgår det, at PFS var længere ved behandling med rucaparib sammenlignet med placebo blandt patienter med både arvelig (HR = 0,33; 95% CI: 0,10; 1,12) og somatisk (HR = 0,65; 95% CI: 0,18; 2,39) BRCA-mutation [26].



I PRIMA er PFS opgjort for populationen med påvist BRCA-mutation efter en median opfølgningstid på 73,9 mdr. (ca. 6 år) for niraparib og 73,8 mdr. (ca. 6 år) for placebo. Median PFS var 30,1 vs. 11,5 mdr. for hhv. niraparib og placebo, hvilket giver en absolut forskel på 18,6 mdr. PFS-raten ved 2 år var henholdsvis 56 % og 28 % i niraparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 28 %-point. HR var 0,43 (95% CI: 0,31; 0,59).

I SOLO-1 var median PFS efter 5-års opfølgning henholdsvis 56,0 mdr. og 13,8 mdr. i olaparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 42,2 mdr. PFS-raten ved 2 år var henholdsvis 73 % og 34 % i olaparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 39 %-point. HR var 0,33 (95 % CI: 0,25; 0,43).

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) var sat til 6 mdr. for median PFS og 10 %-point for forskellen ved 2 år. Resultaterne fra PRIMA-studiet og SOLO1-studiet viser en klinisk relevant forskel på hhv. niraparib og olaparib vs. placebo hvad angår median PFS og PFS-raten ved 2 år. Resultaterne fra ATHENA-MONO studiet viser en klinisk relevant forskel på rucaparib vs. placebo for PFS-raten ved 2 år (landmark analyse). Der kan ikke udføres en statistisk sammenligning mellem lægemidlerne ift. effektmålet PFS, men resultaterne indikerer, at alle lægemidlerne har effekt på PFS blandt patienter med BRCA-mutation, bedømt både ud fra absolutte forskelle i median PFS og 2-års PFS-rater samt HR i forhold til placebo.

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Vurderingen af effektmålet er baseret på en naiv sammenligning og effekten af lægemidlerne over for hinanden kan derfor ikke kategoriseres.

På baggrund af de tilgængelige resultater vurderes det, at både rucaparib, niraparib og olaparib er effektive behandlinger ift. PFS blandt patienter med BRCA-mutation, og at lægemidlerne samlet set er sammenlignelige hvad angår PFS.

3.3.2 Resultater for effektmålet samlet overlevelse (kritisk)

Samlet overlevelse er et kritisk effektmål. Samlet overlevelse er et sekundært endepunkt i alle studierne og var defineret som tid fra randomisering til død af enhver årsag. Alle studierne havde resultater vedr. OS for patienter med BRCA-mutation. Resultaterne er vist i Tabel 3-3.

Tabel 3-3. Resultater for effektmålet samlet overlevelse for patienter med kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden

Studie	Sammenligning	Median OS og rater	HR (95 % CI)	Forskel
ATHENA-MONO EMA vurderingsrapport [15]	Rucaparib (n = 91) vs. Placebo (n = 24)	Median OS (mdr.): Ikke nået	1,51 (0,47; 4,86)	-



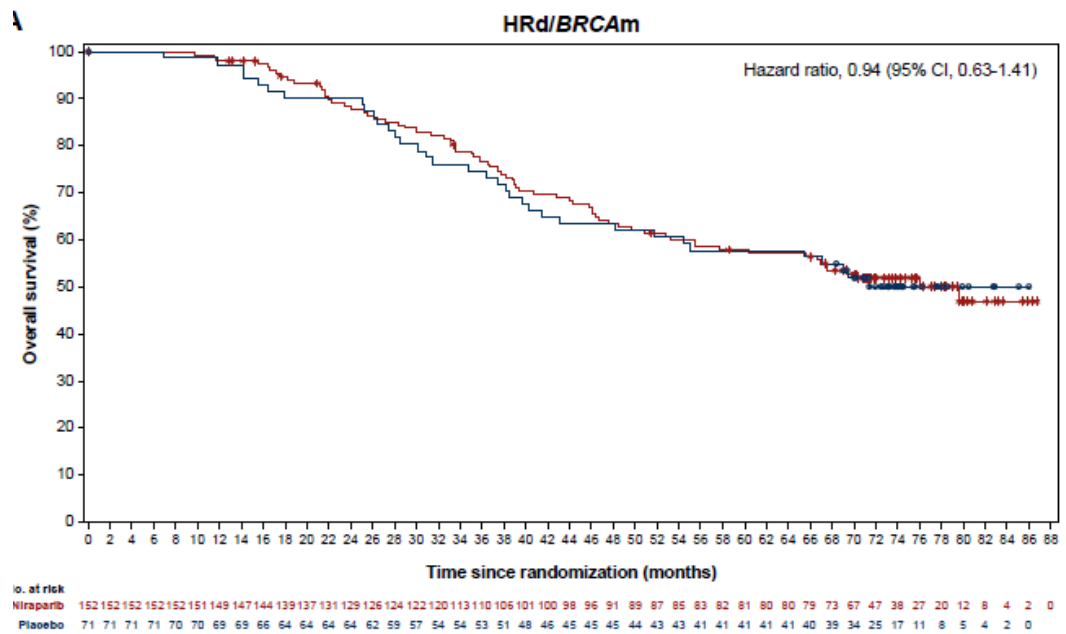
Studie	Sammenligning	Median OS og rater	HR (95 % CI)	Forskel
PRIMA Monk, 2024 [20]	Niraparib (n = 152) vs. Placebo (n = 71)	Median OS (mdr.): Ikke nået OS-rate, 5 år (%)*: Ca. 58 for begge arme	0,94 (0,63; 1,41)	- Forskel i %-point ved 5 år: Ingen
SOLO1 DiSilvestro, 2022 [24]	Olaparib (n = 260) vs. Placebo (n = 131)	Median OS (mdr.): Ikke nået vs. 75,2 OS-rate, 5 år (%)*: 73,1 vs. 63,4 OS-rate, 7 år (%)*: 67,0 vs. 46,5	0,55 (0,40; 0,76)	- Forskel i %-point ved 5 år: 9,7

*Rater er aflæst på Kaplan-Meier kurver

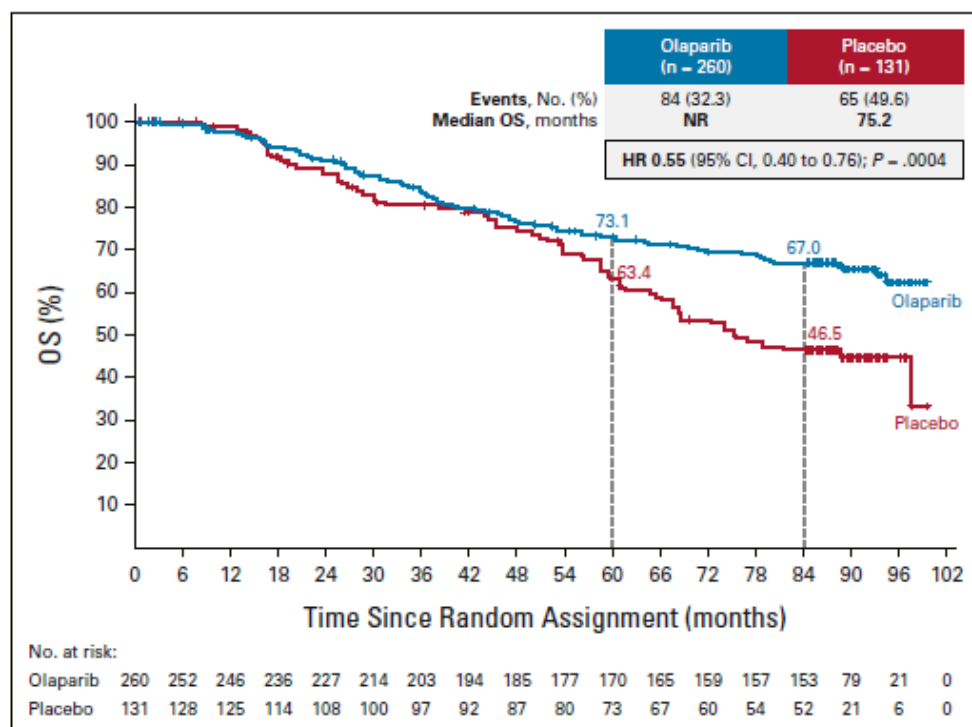
Figur 3-1, Figur 3-2 og Figur 3-3 viser overlevelseskurver for hhv. rucaparib, niraparib og olaparib sammenlignet med placebo for patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden.



Figur 3-1. Overlevelseskurve for rucaparib vs. placebo blandt patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden [15]



Figur 3-2. Overlevelseskurve for niraparib vs. placebo blandt patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden [20]



Figur 3-3. Overlevelseskurve for olaparib vs. placebo blandt patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden [24] (ref.)



I ATHENA-MONO-studiet blev median OS ikke nået i hverken rucaparib- eller placebo-armen efter 37 måneders opfølgning, og opfølgningstiden er ikke tilstrækkelig til at rapportere 5-års OS-rate. Det beregnede effektestimat indikerer, at der ikke er forskel mellem behandlingsarmene hvad angår OS (HR: 1,51; 95 % CI: 0,47; 4,86).

Samlet overlevelse blandt BRCA-muterede patienter blev rapporteret i PRIMA efter 74 måneders opfølgning. Median OS blev ikke nået. OS-raten ved 5 år var ca. 58 % i begge arme, og effektestimatet indikerer, at der ikke er forskel mellem armene hvad angår OS (HR: 0,94; 95% CI: 0,63; 1,41).

I SOLO1-studiet blev median OS nået i placebo-armen (75,2 mdr.) men ikke i olaparib-armen. OS-raten ved 5 år var 73,1 % i olaparib-armen mod 63,4 % i placebo-armen, hvilket giver en absolut forskel på 9,7 %-point. Effektestimatet viser en signifikant forbedring af OS for olaparib sammenlignet med placebo efter 7 års opfølgning med en HR på 0,55 (95% CI: 0,40; 0,76).

MKRF var sat til 4 mdr. for median OS og 5 %-point for forskellen ved 5 år. Forskellen i median OS kan ikke vurderes for nogen af studierne. Kun for SOLO1-studiet var der en klinisk relevant forskel mellem olaparib og placebo for OS-raten ved 5 år.

Der kan ikke udføres en statistisk sammenligning mellem lægemidlerne ift. effektmålet OS. Data er umodne og studierne repræsenterer forskellige studiepopulationer. Dog indikerer resultaterne, at hverken rucaparib eller niraparib giver en statistisk signifikant øget overlevelse sammenlignet med placebo, mens olaparib har effekt på OS bedømt ud fra 5-års OS-rater og HR i forhold til placebo.

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Vurderingen af effektmålet er baseret på en naiv sammenligning og effekten af lægemidlerne over for hinanden kan derfor ikke kategoriseres.

Data for samlet overlevelse er umodne og median OS blev kun nået for placebo-armen i SOLO1-studiet, der havde længst opfølgning. Dette studie viser som det eneste en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring af OS for olaparib sammenlignet med placebo blandt patienter med BRCA-mutation, mens data vedr. rucaparib og niraparib er usikre. 5-års OS-raten fra PRIMA-studiet indikerer, at der ikke er nogen klinisk relevant forbedring af overlevelsen ved behandling med niraparib sammenlignet med placebo. Ud fra det tilgængelige datagrundlag vurderes det, at der er en klinisk relevant forskel i forbedringen af samlet overlevelse ved behandling med olaparib sammenlignet med niraparib. Pga. usikre og umodne data i ATHENA-MONO studiet kan det ikke vurderes, om der kan forventes en klinisk relevant forskel i samlet overlevelse mellem rucaparib og de øvrige lægemidler blandt patienter med BRCA-mutation.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at ud af de tre PARP-hæmmere foreligger der kun evidens for, at behandling med olaparib forlænger patienternes overlevelse.

3.3.3 Resultater for effektmålet uønskede hændelser (kritisk)

Uønskede hændelser anses som et kritisk effektmål og vurderes samlet ud fra andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse af grad 3-5, behandlingsophør på



grund af uønskede hændelser samt en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser. I alle tre studier omfatter resultaterne vedr. uønskede hændelser alle randomiserede patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (intervention eller placebo). Resultaterne vedr. uønskede hændelser er sammenfattet i Bilag 5, Tabel 9-4.

Andelen af uønskede hændelser var generelt høj og varierede kun lidt mellem studierne fra 96,7 % for rucaparib til 99,0 % for niraparib. I alle studier var andelen af uønskede hændelser højere for interventionsarmen end for placeboarmen. Kun PRIMA-studiet rapporterede uønskede hændelser relateret til behandlingen med en andel på 96,5 % for niraparib-armen og 71,7 % for placebo-armen. PRIMA-studiet og SOLO1-studiet havde oplysninger om andelen med alvorlige uønskede hændelser (SAE), der svingede fra 21,2 % for olaparib til 40,9 % for niraparib.

Tabel 3-4 viser andelen med uønskede hændelser grad 3-5 og andelen med behandlingsophør pga. uønskede hændelser.

Tabel 3-4. Andelen med grad 3-5 uønskede hændelser og behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Grad 3-5 uønskede hændelser, n (%)				Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%)		
ATHENA MONO [17]	Rucaparib (N = 425)	Placebo (N = 110)	Absolut forskelle	Rucaparib (N = 425)	Placebo (N = 110)	Absolut forskelle
	257 (60,5)	25 (22,7)	37,8 %- point	50 (11,8)	6 (5,5)	6,3 %- point
PRIMA [20]	Niraparib (N = 484)	Placebo (N = 244)	Absolut forskelle	Niraparib (N = 484)	Placebo (N = 244)	Absolut forskelle
	357 (73,8)	58 (23,8)	50 %- point	79 (16,3)	9 (3,7)	12,6 %- point
SOLO1 [23,24]	Olaparib (N = 260)	Placebo (N = 130)	Absolut forskelle	Olaparib (N = 260)	Placebo (N = 130)	Absolut forskelle
	103 (39,6)	26 (20,0)	19,6 %- point	31 (11,9)	4 (3,1)	8,8 %- point

Uønskede hændelser grad 3-5

I ATHENA-MONO var andelen med mindst én uønsket hændelse af grad 3-5 på 60,5 % i rucaparib-armen og 22,7 % i placebo-armen. Dette giver en absolut forskel på 37,8 %-point.

I PRIMA var andelen med mindst én uønsket hændelse af grad 3-5 på 73,8 % i niraparib-armen og 23,8 % i placebo-armen, hvilket giver en absolut forskel på 50 %-point.



I SOLO-1 var andelen, der oplevede en uønsket hændelse af grad 3-5 på 39,6 % i olaparib-armen og 20,0 % i placebo-armen, hvilket giver en absolut forskel på 19,6 %-point.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

I ATHENA-MONO var andelen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser 11,8 % i rucaparib-armen og 5,5 % i placebo-armen, hvilket giver en absolut forskel på 6,3 %-point.

I PRIMA var andelen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser 16,3 % i niraparib-armen og 3,7 % i placebo-armen, hvilket giver en absolut forskel på 12,6 %-point.

I SOLO-1 var andelen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser 11,9 % i olaparib-armen og 3,1 % i placebo-armen, hvilket giver en absolut forskel på 8,8 %-point.

Kvalitativ gennemgang af specifikke uønskede hændelser

ATHENA-MONO

De mest almindelige uønskede hændelser i interventionsarmen var kvalme, asteni/træthed, anæmi/nedsat hæmoglobin og forhøjet alaninaminotransferase (ALT) eller aspartattransaminase (AST). Størstedelen af de forhøjede ALT/AST-hændelser var grad 1 eller 2 og ALT- og AST-niveauer normaliseredes generelt i løbet af behandlingen uden andre tegn på leverskade.

De hyppigste grad 3-5 uønskede hændelser i rucaparib-armen var anæmi/nedsat hæmoglobin og neutropeni/nedsat neutrofilantal. Den mest almindelige uønskede hændelser, der førte til seponering af rucaparib, var anæmi/nedsat hæmoglobin.

Myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) blev rapporteret hos to patienter i rucaparib-gruppen (én MDS under behandling (0,2%) og én AML under langtidsopfølgning (0,2%)) og ingen patienter i placebo-gruppen. Der var ikke oplysninger om udvikling af nye primære maligniteter i ATHENA-MONO studiet.

Dødsfald som følge af en uønsket hændelse forekom hos 2 (0,5 %) patienter i ATHENA-MONO-studiet, der fik rucaparib (én pga. myokardieinfarkt og lungeemboli og én pga. multipel organsvigt) og ingen patienter i placebo-gruppen. Ingen af dødsfaldene blev anset for at være relateret til rucaparib.

PRIMA

De mest almindelige uønskede hændelser rapporteret blandt patienter i niraparib-armen var kvalme, anæmi, trombocytopeni, neutropeni og forstoppelse. De hyppigste grad 3-5 uønskede hændelser i niraparib-armen var anæmi, trombocytopeni og neutropeni. Myelosuppressive uønskede hændelser var den primære årsag til seponering.

MDS og AML blev rapporteret hos 11 patienter (2,3 %) i niraparib-armen og 4 patienter (1,6 %) i placebo-armen. 18 patienter udviklede nye primære maligniteter (niraparib: 2,5 %; placebo: 2,5 %).



I PRIMA-studiet oplevede 12 patienter (2,5 %) i niraparib-armen og fire patienter (1,6 %) i placebo-armen uønskede hændelser, der førte til dødsfald. Det blev ikke angivet, om dødsfaldene blev anset for at være relateret til behandlingen.

SOLO1

De mest almindelige uønskede hændelser rapporteret hos olaparib-patienter var kvalme, asteni/fatigue, anæmi og opkastning, og den mest almindelige grad 3-5 uønskede hændelse var anæmi.

I alt blev der efter en 7-årig opfølgning rapporteret 4 (1,5 %) tilfælde af MDS/AML i olaparib-gruppen og ét (0,8 %) tilfælde af MDS/AML i placebo-gruppen. I alt blev der efter en 7-årig opfølgning rapporteret nye primære maligniteter hos 14 patienter (5,4 %) i olaparib-gruppen og 8 patienter (6,2 %) i placebo-gruppen.

I SOLO1-studiet resulterede uønskede hændelser i to dødsfald blandt patienter i olaparib-gruppen (0,8 %), begge pga. akut myeloid leukæmi, og ét dødsfald (0,8 %) blandt patienter i placebo-gruppen. Ingen af dødsfaldene blev anset for at være relateret til behandlingen.

Medicinrådets vurdering af uønskede hændelser

Vurderingen af uønskede hændelser er baseret på en naiv sammenligning og effekten af lægemidlerne over hinanden kan derfor ikke kategoriseres. Ift. behandlingsophør pga. uønskede hændelser vurderes det, at data ikke indikerer nogen forskelle mellem behandlingerne. Det bemærkes, at forekomsten af grad 3-5 uønskede hændelser er større for niraparib og rucaparib end olaparib. Patienterne i ATHENA-MONO og PRIMA var generelt ældre og havde en større sygdomsbyrde, hvilket kan medføre, at disse mere skrøbelige patienter i højere grad udvikler uønskede hændelser. De rapporterede uønskede hændelser er generelt velkendte og håndterbare i klinikken for alle lægemidlerne.

Samlet set vurderes, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem rucaparib, niraparib og olaparib hvad angår sikkerhed.

3.3.4 Resultater for effektmålet livskvalitet (vigtigt)

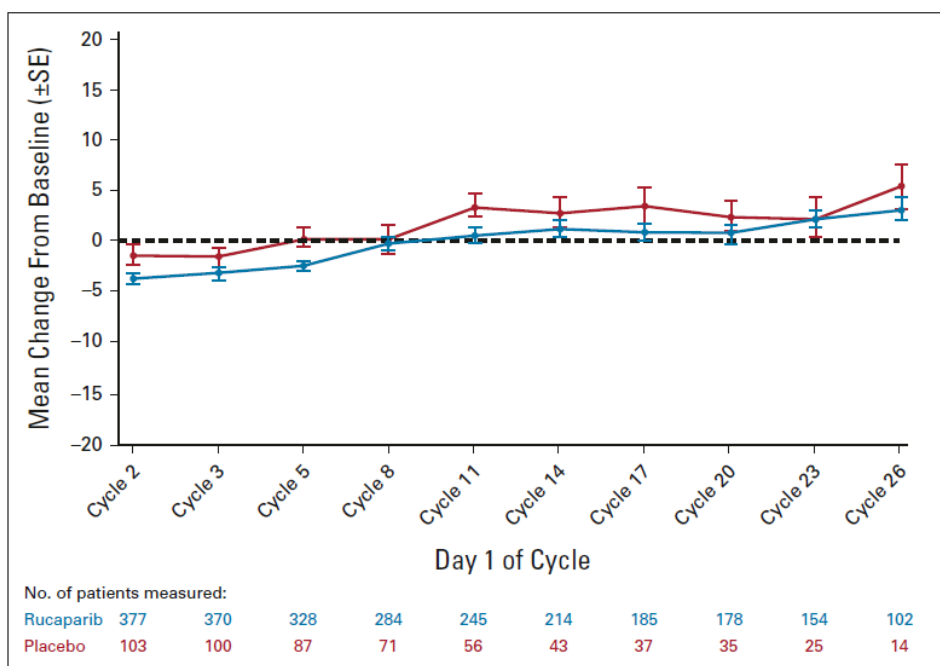
Ændring i livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som kan give indblik i lægemidlernes fordele og ulemper set fra patientens perspektiv. Livskvalitet betragtes som et vigtigt effektmål. Studierne oplyser ændringer i livskvalitet ift. baselinemålingen målt vha. forskellige generiske spørgeskemaer. I ATHENA-MONO og PRIMA rapporteres data for ITT-populationen og HRD-populationen. Under antagelse af at ændringer i livskvalitet er uafhængige af HRD- og BRCA-status anvendes udelukkende data for ITT-populationen til at vurdere effektmålet livskvalitet.

ATHENA-MONO

I ATHENA-MONO blev livskvalitet vurderet vha. et generisk, sygdomsspecifikt spørgeskema, *Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian questionnaire* (FACT-O), der indeholder i alt 39 spørgsmål om patientens fysiske, psykiske, sociale og funktionelle funktioner samt en række specifikke symptomer ofte associeret med kræft i æggestokkene med svarmuligheder på en 5-point Likert-type skala. Der blev dog kun



rapporteret resultater fra FACT-O *Trial Outcome Index* (TOI), der er et sammenfattende indeks for fysisk og funktionel velvære samt specifikke symptomer for kræft i æggestokkene, afledt af FACT-O spørgeskemaet. TOI-scoren spænder fra 0 til 100, hvor højere score indikerer bedre livskvalitet. Resultaterne er præsenteret grafisk, som vist i Figur 3-4, og viser en forbedring af FACT-O TOI fra baseline til serie 26 i begge arme. Der er ikke nogen statistisk test for forskellen mellem armene, men baseret på en visuel vurdering repræsenterer eventuelle ændringer ikke relevante forskelle. På den baggrund vurderes, at behandling med rucaparib ikke medfører ændringer i livskvalitet over for placebo ud fra det anvendte måleinstrument.



Figur 3-4. Gennemsnitlig ændring af FACT-O TOI fra baseline til serie 26 for ITT-populationen blandt patienter randomiseret til rucaparib eller placebo [17]

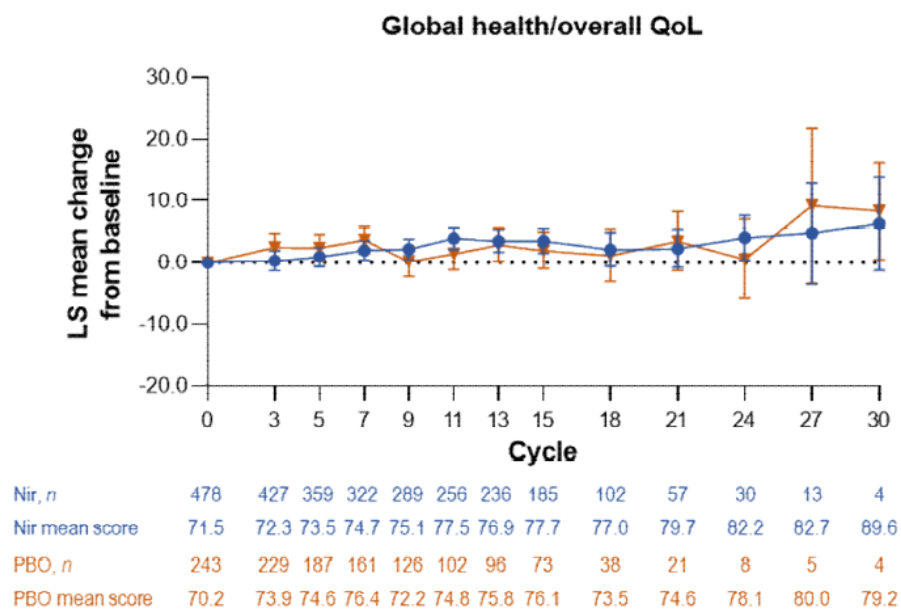
PRIMA

I PRIMA-studiet blev livskvalitet målt ved hjælp af *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30), *EORTC QLQ Ovarian Cancer Module* (EORTC QLQ-OV28), *FOSI (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer Symptom Index)* og *EuroQol-5 Dimensions-5 Levels Questionnaire* (EQ-5D-5L). EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål, som er udviklet til at måle helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kræft. Spørgeskemaet dækker en række funktionelle domæner og typiske symptomer ved kræftsygdomme. Herudover angiver patienterne deres selvopfattede livskvalitet og generelle helbredsstatus (*global health status*). Højere score på den funktionelle og generelle helbredsstatusskala indikerer bedre helbred. Højere score på symptomskalaen indikerer mere alvorlige symptomer. På baggrund af besvarelserne beregnes en samlet score for helbredsrelateret livskvalitet. EORTC QLQ-OV28 indeholder 28 spørgsmål og er udviklet til at måle symptomer blandt patienter med æggestokkræft. FOSI er en forkortet version af FACT-O og indeholder kun 8 elementer. Det er specifikt designet til at måle



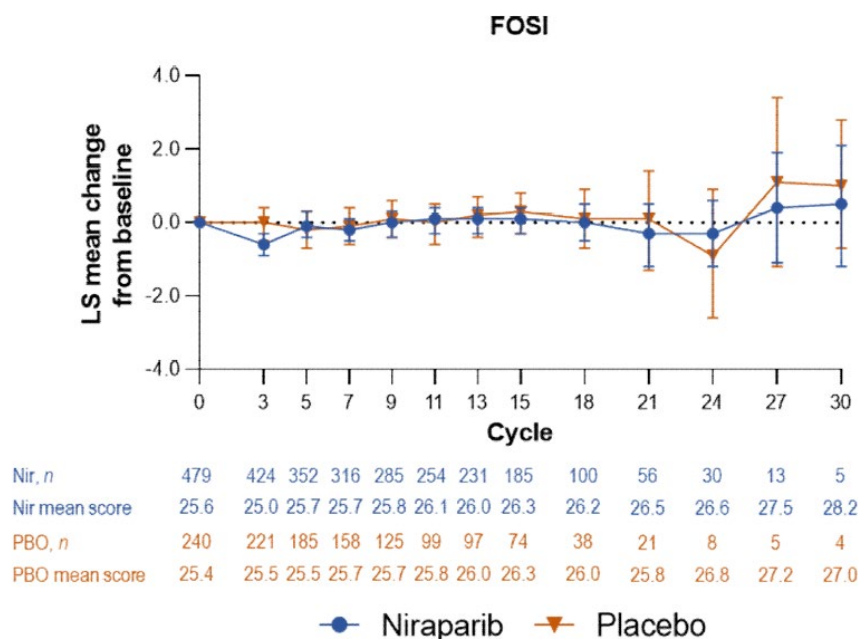
symptomer hos patienter med kræft i æggestokkene. I EQ-5D-5L vurderes patientens helbredstilstand ud fra fem dimensioner, som omfatter bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter og ubehag samt angst og depression og scores fra 0 til 1, hvor en høj score indikerer bedre livskvalitet. Her rapporteres resultater for EORTC QL-C30 global health, FOSI og EQ-5D-5L [21].

Vurderingen af livskvalitet er baseret på figurer, der viser middelværdi og spredninger i niraparib-armen og placebo-armen over tid.



Figur 3-5. LS mean (least square gennemsnitlig) ændring i EORTC QLQ-C30 global health fra baseline til serie 30 for ITT-populationen blandt patienter randomiseret til niraparib eller placebo [21]

Ændringen fra baseline i EORTC-QLQ-C30 global var sammenlignelig på tværs af behandlingsarmene og forblev generelt stabil over tid (se Figur 3-5). Baseret på en visuel vurdering repræsenterer eventuelle ændringer ikke signifikante forskelle.



Figur 3-6. LS mean (least square gennemsnitlig) ændring i FOSI fra baseline til serie 30 for ITT-populationen blandt patienter randomiseret til niraparib eller placebo [21]

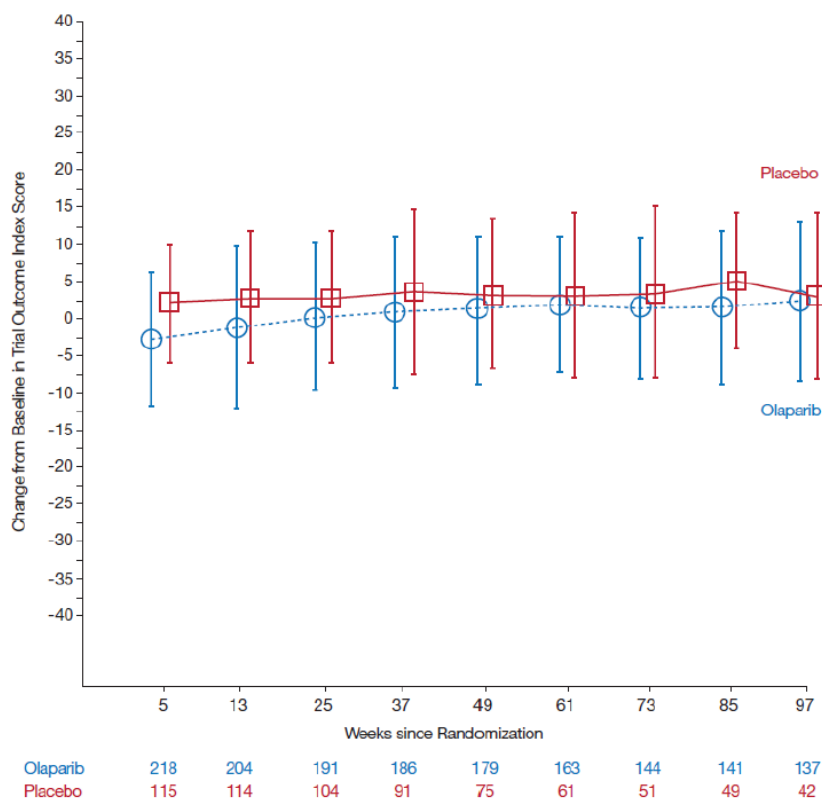
Ændringen i FOSI fra baseline til serie 30 viste en mindre variation over tid for begge armen (se Figur 3-6). Baseret på en visuel vurdering repræsenterer eventuelle ændringer dog ikke signifikante forskelle.

Resultaterne for EQ-5D-5L var sammenlignelig for de to behandlingsarme med en forbedring af livskvaliteten over tid [21].

På den baggrund vurderes det samlet set, at behandling med niraparib ikke medfører ændringer i livskvalitet overfor placebo ud fra de anvendte målesystemer.

SOLO1

I SOLO1-studiet blev livskvalitet vurderet som den gennemsnitlige ændring i FACT-O TOI fra baseline til år 2 [22]. Den gennemsnitlige TOI score ved baseline var 73,6 i olaparib-gruppen og 75,0 i placebo-gruppen. Scoren forblev stabil i olaparib-gruppen (237 patienter) med en justeret gennemsnitlig ændring fra baseline til 2 år på 0,30 point (95% CI: -0,72; 1,32), sammenlignet med en ændring på 3,3 point (95% CI: 1,8; 4,8) i placebo-gruppen (125 patienter). Den estimerede absolutte forskel i udviklingen af TOI-scoren var -3,0 (95% CI: -4,8; -1,2) ved behandling med olaparib, hvilket repræsenterer et lille fald i livskvalitet, der dog ikke betragtes som klinisk relevant (se Figur 3-7).



Figur 3-7. Ændring af FACT-O TOI fra baseline til uge 97 blandt patienter randomiseret til olaparib eller placebo [22]

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Livskvalitet blev målt vha. forskellige måleinstrumenter i de tre studier. Med undtagelse af en statistisk signifikant, men ikke klinisk meningsfuld, forværring i livskvalitet for olaparib målt vha. FACT-O TOI i SOLO1-studiet, viste resultaterne på tværs af studier ingen forskel i livskvalitet mellem interventioner og placebo. Effekten på livskvalitet af rucaparib, niraparib og olaparib over for hinanden kan ikke kategoriseres. Samlet set indikerer de tilgængelige data, at hverken behandling med rucaparib, niraparib eller olaparib medfører væsentlige ændringer i patienternes livskvalitet.

3.3.5 Risiko for bias

Vurdering af risikoen for bias ved *Cochrane risk of bias tool 2.0* ved de enkelte studier fremgår af Bilag 6. Samlet set vurderer Medicinerådet, at der er få usikkerheder forbundet med studierne resultater, og at evidensens kvalitet er høj.

3.4 Andre overvejelser

3.4.1 Patientpræferencer

Valget af behandling beror på en individuel vurdering og foretages af patient og kliniker i fællesskab. Faktorer som sygdomsbyrde, alder, komorbiditet, mulighed for dosisjustering



og patientpræferencer, f.eks. i forhold til risiko for specifikke bivirkninger, er afgørende for valget af behandling. Efterlevelseshøjden i den kliniske rækkefølge af lægemidler giver mulighed for, at der kan tages individuelle patienthensyn.

4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er anvendt til at vurdere, om og hvilke lægemidler der kan ligestilles. I vurderingen er der lagt størst vægt på resultaterne for det kritiske effektmål OS, mens resultaterne for PFS, uønskede hændelser og livskvalitet har understøttet vurderingen men har vægtet mindre.

Ud fra de tilgængelige data vurderes, at rucaparib samlet set er en effektiv behandlingsmulighed i forhold til placebo, og at lægemidlet har en håndterbar bivirkningsprofil. I den naive sammenligning af rucaparib med olaparib og niraparib vurderes det, at lægemidlerne er sammenlignelige, hvad angår effekten på PFS. Ift. behandlingsophør pga. uønskede hændelser indikerer data, at der ikke er nogen forskelle mellem behandlingerne, mens forekomsten af grad 3-5 uønskede hændelser er større for niraparib og rucaparib end olaparib. Denne forskel kan muligvis forklares med, at patienterne i ATHENA-MONO og PRIMA generelt var ældre og havde en større sygdomsbyrde end patienterne i SOLO1-studiet. Samlet set vurderes, at der ikke er klinisk betydningsfulde forskelle mellem rucaparib, niraparib og olaparib hvad angår sikkerhed. Ligeledes indikerer de tilgængelige data, at hverken behandling med rucaparib, niraparib eller olaparib medfører væsentlige ændringer i patienternes livskvalitet. Ift. OS bemærkes det, at hverken rucaparib eller niraparib giver en statistisk signifikant eller klinisk relevant øget overlevelse sammenlignet med placebo. Derimod har olaparib effekt på OS bedømt ud fra 5-års OS-rater og HR i forhold til placebo. Forskelle mellem studierne i OS-resultaterne kan delvist forklares med forskelle i studiernes opfølgningstid og at andelen af ældre patienter og patienter med stadie IV var mindre i SOLO1-studiet. Samlet set vurderes der at være en klinisk relevant forskel i forbedringen af samlet overlevelse ved behandling med olaparib sammenlignet med niraparib blandt patienter med *arvelig* BRCA-mutation. Pga. usikre og umodne data i ATHENA-MONO studiet kan det ikke vurderes, om der kan forventes en klinisk relevant forskel i samlet overlevelse mellem rucaparib og de øvrige lægemidler blandt patienter med BRCA-mutation.

Siden det blev vurderet, at olaparib og niraparib kunne ligestilles til behandling af BRCA-muteret kræft i æggestokkene, er der kommet opfølgende data fra SOLO1-studiet, der stiller olaparib bedre blandt patienter med *arvelig* BRCA-mutation. I den tidligere vurdering var OS-data umodne i både SOLO-1 og PRIMA-studierne, og der var ikke evidens for, at behandling med PARP-hæmmere forlængede patienternes overlevelse. Derfor vægtede effekten på PFS højt ifm. stillingtagen til ligestilling af lægemidlerne. Desuden har praksis ændret sig, så der i dag er større fokus på at teste, om patienter



med BRCA-mutation har en arvelig eller en somatisk BRCA-mutation, inden behandling med PARP-hæmmer igangsættes.

Med udgangspunkt i det ovenstående findes der ikke længere belæg for en ligestilling af lægemidlerne olaparib og niraparib til patienter med *arvelig* BRCA-mutation, ligesom der ikke findes grundlag for at ligestille rucaparib med olaparib til patienter med *arvelig* BRCA-mutation pga. de umodne data fra ATHENA-MONO studiet. Det vurderes, at lægemidlerne niraparib og rucaparib kan anses som klinisk ligestillede ift. effekt og bivirkninger til patienter med *arvelig* BRCA-mutation. På den baggrund indplaceres olaparib som det eneste lægemiddel i kategorien "anvend" til patienter med *arvelig* BRCA-mutation, mens niraparib og rucaparib placeres i kategorien "overvej".

For patienter med *somatisk* BRCA-mutation vurderes det, at de tre lægemidler kan ligestilles i kategorien "anvend".

Den samlede indplacering af lægemidlerne kan ses i "*Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang*" på [Medicinrådets hjemmeside](#). Heri fremgår også det kliniske sammenligningsgrundlag for de ligestillede lægemidler samt strategi for en opdatering af omkostningsanalysen.

5. Øvrige forhold

5.1 Kriterier for opstart af behandling

Behandlingskriterier er angivet i Tabel 5-1. Patienter kan som standard påbegynde behandling 6-12 uger efter afsluttet kemoterapi. Bevacizumab i kombination med kemoterapi kan overvejes i tilfælde, hvor patienten ikke ønsker BRCA-test, ikke tåler PARP-hæmmer behandling, PARP-hæmmer behandling er kontraindiceret (fx ved hæmatologisk komorbiditet) eller hvis patienten af anden årsag ikke ønsker behandling med PARP-hæmmer og såfremt patienten er kandidat til bevacizumab.

Tabel 5-1. Behandlingskriterier for 1. linje vedligeholdelsesbehandling

Behandlingskriterier	
BRCA-mutationsstatus	Genetisk eller somatisk (i tumorvæv) BRCA-mutation
Sygdomsstadie	FIGO III eller IV
Respons på kemoterapi (carboplatin og taxan)	Komplet eller partielt respons
I øvrigt	Vurderet i stand til at tage tabletter og gennemføre behandlingen



5.2 Dosering

Dosering af olaparib og niraparib er tidligere beskrevet i [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden](#). Siden da er der opnået større erfaring med anvendelse af lægemidlerne, og omfanget af dosisreduktioner er derfor blevet tilpasset.

5.2.1 Olaparib

Olaparib anvendes i tabletform, men findes dog også som kapsler. Kapsler og tabletter kan ikke erstatte hinanden milligram til milligram på grund af forskelle i biotilgængelighed. Patienterne startes på 300 mg olaparib i tabletform to gange dagligt. Patienter med GFR mellem 0-50 ml/min. startes på en reduceret dosis [1]. For de øvrige patienter kan dosis reduceres ved behov efter påbegyndelse af behandling. Dosis reduceres typisk til 250 mg eller 200 mg to gange dagligt. Pausering af behandling med olaparib bør overvejes ved CTCAE grad 2 hæmatologisk toksicitet. Når toksiciteten er restitueret til CTCAE grad 1 eller mindre, kan behandling med olaparib i reduceret dosis genoptages. Ved ikke-hæmatologisk toksicitet som f.eks. gastrointestinal toksicitet (vægttab, kvalme og reflux), CTCAE grad 2 eller værre, bør behandling med olaparib også pauseres. Behandling i reduceret dosis kan genoptages, når toksiciteten er restitueret til CTCAE grad 1 eller mindre. Det vurderes, at ca. 80 % opstartes på fuld dosis, mens ca. 20 % af patienterne dosisjusteres til 250 mg (15 %) eller 200 mg (5 %) to gange dagligt eller pauseres for at tåle behandlingen.

Det forventes, at ca. 10 % af patienterne ophører behandling på grund af uacceptable bivirkninger. Behandling med olaparib bør fortsættes, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen eller indtil uacceptabel toksicitet. Behandling kan gives i op til to år.

5.2.2 Niraparib

For niraparib er standarddoseringen 2 kapsler á 100 mg dagligt indtil sygdomsprogression eller 3 kapsler á 100 mg dagligt, hvis patienten vejer over 77 kg og har et tilstrækkeligt antal trombocytter ($\geq 150,000/\mu\text{l}$). Det estimeres, at ca. 60 % af patienterne starter på en dosis på 200 mg, og ca. 30 % starter på 100 mg.

Det skønnes, at ca. 10 % af patienterne ophører behandlingen på grund af uacceptable bivirkninger. Behandlingen med niraparib bør fortsætte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller 3 år, hvis der ikke er nogen synlig restsygdom. Behandlingen bør som udgangspunkt stoppes efter 3 år for at mindske risikoen for alvorlige bivirkninger ved længere tids behandling. Behandlingen kan dog fortsættes ud over 3 år, hvis det skønnes, at patienten stadig har gavn af behandlingen.

5.2.3 Rucaparib

Rucaparib anvendes i tabletform. Den anbefalede dosis er 600 mg to gange dagligt, svarende til en samlet daglig dosis på 1200 mg. Der er mulighed for dosisreduktion i tre trin. Større følsomhed over for bivirkninger hos ældre patienter (≥ 65 år) kan ikke



udelukkes, men justering af startdosis for ældre patienter anbefales ikke. Ligeledes vurderes der ikke at være behov for dosisjustering blandt patienter med mild eller moderat nedsat lever- og lungefunktion [14]. I ATHENA-MONO-studiet forekom dosisreduktion pga. uønskede hændelser dog hos ca. 50 % af de patienter, der blev behandlet med rucaparib. I tilfælde af grad 3 eller 4 uønskede hændelser blev dosisreduktion på 100 mg to gange dagligt tilladt [17]. Der er rapporteret én dosisreduktion for 21,6 % og to eller flere dosisreduktioner for 27,6 % af patienterne, der blev behandlet med rucaparib i ATHENA-MONO-studiet (ITT-populationen) [15]. På den baggrund skønnes det, at halvdelen af patienterne vil blive dosisreduceret, heraf at 20 % vil blive dosisreduceret til 500 mg to gange dagligt og at 30 % vil blive dosisreduceret til 400 mg to gange dagligt i løbet af et behandlingsforløb.

Det vurderes, at ca. 10 % af patienterne ophører behandlingen med rucaparib pga. uacceptable bivirkninger. Behandlingen med rucaparib fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller afslutning af to års behandling.

5.3 Monitorering af effekt og bivirkninger

Scanning for sygdomsprogression foretages hver 12. uge. Desuden tages blodprøver, hvor der måles hæmatologi, væsketal, levertal og tumormarkører. Der kan evt. foretages telefonkontrol 1-2 uger efter opstart. Frekvensen af blodprøver for de tre lægemidler fremgår af nedenstående:

- Rucaparib: Før opstart af behandling, herefter en gang om måneden [14].
- Niraparib: Ved påbegyndelse af behandling tages ugentlige blodprøver den første måned, efterfulgt af månedlige blodprøver de efterfølgende 10 måneder og derefter med jævne mellemrum. Baseret på individuelle laboratorieværdier kan der være behov for ugentlige blodprøver under den anden måneds behandling. Desuden måles patientens blodtryk med jævne mellemrum under hele behandlingen. Patienten kan instrueres i at måle blodtrykket hjemme og kontakte den behandlende læge i tilfælde af, at blodtrykket stiger [27].
- Olaparib: Ved opstart af behandling, herefter en gang om måneden under det første års behandling. Derefter fortsættes med blodprøvekontroller i regelmæssige intervaller, som bestemmes af den behandlende læge [28].

5.4 Skift af behandling

Medicinrådets anbefalinger forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anvendes sekventielt, hvorfor der ikke kan skiftes mellem PARP-hæmmere. I de ganske få tilfælde, hvor en patient ikke tåler en af PARP-hæmmerne, og bivirkningen menes at være udelukkende relateret til det enkelte stof, kan skift til en af de andre PARP-hæmmere overvejes. Dog bør der være en opmærksomhed på, at skift fra en 2-årig til en 3-årig behandling kan være problematisk.



6. Referencer

1. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.4 [internet]. NORDCAN 2.0. [citeret 18. marts 2025]. Tilgængelig fra: <https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz>
2. DGCD. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. National Årsrapport 2021/2022 [internet]. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram; Tilgængelig fra: <https://www.dgcm.dk/images/DGCD%20rsrapport%202021-20225724.pdf>
3. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307(4):382–90.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15.
5. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):353–7.
6. Huang Y-W. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9380.
7. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–28.
8. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154–64.
9. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(7):704–13.
10. Pellegrino B, Mateo J, Serra V, Balmaña J. Controversies in oncology: are genomic tests quantifying homologous recombination repair deficiency (HRD) useful for treatment decision making? *ESMO Open*. 2019;4(2):e000480.
11. Takaya H, Nakai H, Takamatsu S, Mandai M, Matsumura N. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):2757.
12. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden [internet]. Medicinrådet; Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/zgpgy0to/baggrund-for-medicin%C3%A5dets-behandlingsvejledning-vedr-%C3%A6gemidler-til-brca-muteret-kr%C3%A6ft-i-%C3%A6ggestokkene-vers-1-1_adlegacy.pdf



13. DGCG. Ovariecancer - medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie IIB-IV [internet]. 2025 [citeret 26. marts 2025]. Tilgængelig fra: https://www.dgcg.dk/images/retningslinier/Ovarie/DGCG_Med_beh_c_ovarie%20Ib-IV_V.%202.0_AdmGodk_100125.pdf
14. European Medicines Agency. Rubraca produktresumé [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_da.pdf
15. European Medicines Agency. Assessment report - Rubraca [internet]. 2023 [citeret 26. marts 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0036-assessment-report-variation_en.pdf
16. Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(9):1230–7.
17. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA–MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2022 [citeret 16. januar 2025]; Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01003>
18. Kristeleit R, O'Malley D, Lim M-C, McNeish I, Herzog TJ, Wilson M, et al. 49MO Updated progression-free survival (PFS) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) treated with rucaparib (RUC) in ATHENA-MONO. *ESMO Open* [internet]. 2024 [citeret 18. marts 2025];9. Tilgængelig fra: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)01325-5/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01325-5/fulltext)
19. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391–402.
20. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Annals of Oncology.* 2024;35(11):981–92.
21. Pothuri B, Han S, Chase DM, Heitz F, Burger RA, Gaba L, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer treated with niraparib vs placebo: Results from the phase 3 randomized PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Gynecologic Oncology.* 2024;184:168–77.
22. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495–505.
23. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(12):1721–31.



24. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):609–17.
25. Quesada S, Penault-Llorca F, Matias-Guiu X, Banerjee S, Barberis M, Coleman RL, et al. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: Global expert consensus on testing and a comparison of companion diagnostics. *Eur J Cancer*. 2025;215:115169.
26. Oaknin A, Kristeleit RS, Mahdi HS, Lim MC, De Vivo R, Salinas EA, et al. 2022-LBA-325-ESGO Patients with newly diagnosed ovarian cancer treated with maintenance rucaparib: exploratory biomarker analysis from the phase 3 ATHENA-MONO study (GOG-3020/ENGOT-ov45; NCT03522246). I: Late breaking abstracts [internet]. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2022 [citeret 18. marts 2025]. s. A472.1-A472. Tilgængelig fra: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ijgc-2022-ESGO.1018>
27. European Medicines Agency. Zejula produktresumé [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>
28. European Medicines Agency. Lynparza produktresumé [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
29. pharmaand GmbH. ATHENA-MONO Interim Clinical Study Report. 2022.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft

Forperson

Trine Zeeberg Iversen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

Medlemmer

Anne Krejbjerg Motavaf
Afdelingslæge

Jacob Christian Lindegaard
Overlæge

Trine Lembrecht Jørgensen
(næstforperson)
Overlæge

Dejan Labudovic
Afdelingslæge

Hanne Mathiesen
Afdelingslæge

Henrik Horwitz
Overlæge

Dorthe Long
Farmaceut

Gitte Plambek
Patient/patientrepræsentant

Ulla Juul Christensen
Patient/patientrepræsentant

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Danske Patienter

Danske Patienter



8. Versionslog

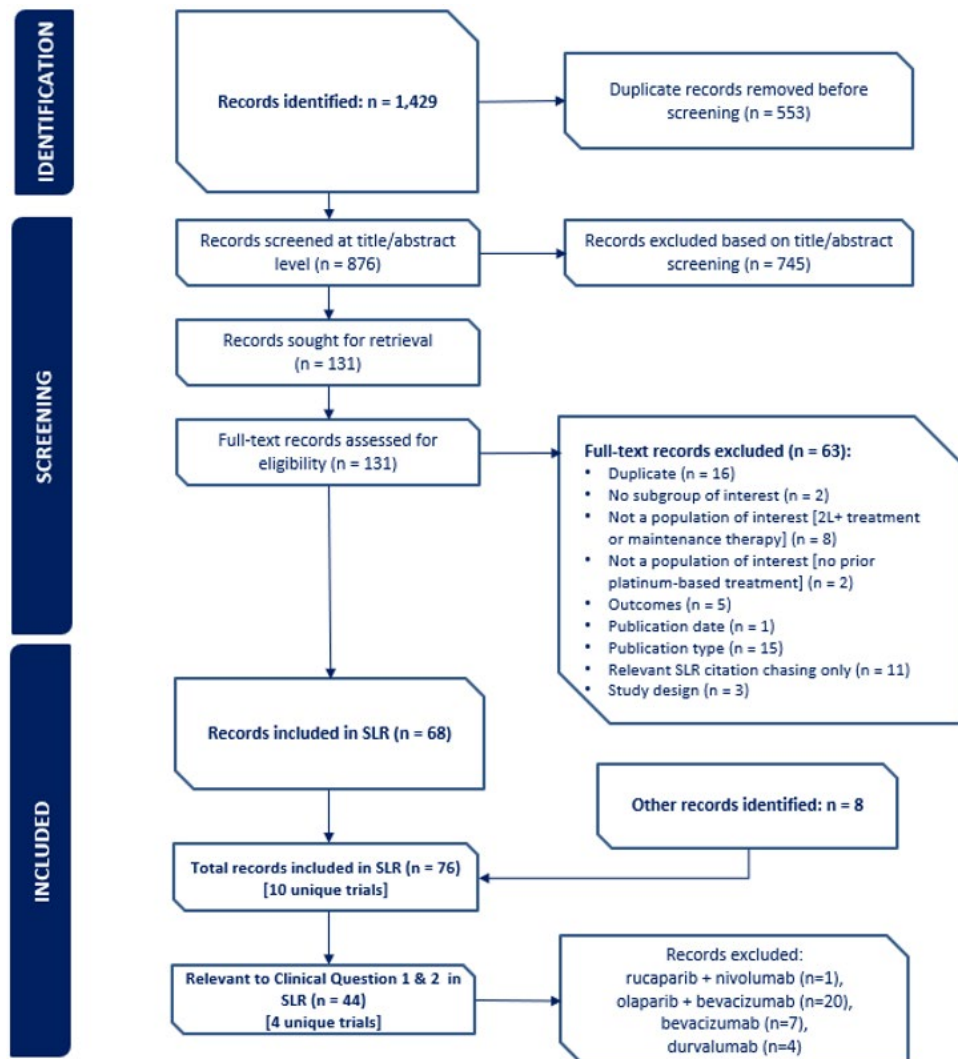
Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	21. maj 2025	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Bilag 1: Prismadiagram

Søgning den 25. september 2024





Bilag 2: Studiekarakteristika

Tabel 9-1. Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Intervention og komparator, antal med BRCA-mutation	Studiepopulation	Studiedesign	Overkrydsning	Stratifikationsfaktorer	Effekt mål	Median opfølgningstid
ATHENA-MONO Monk, 2022 [17] Kristeleit, 2024 [18] Produktresumé [14]	Rucaparib, n = 91 vs. Placebo, n = 24	Patienter med nydiagnosticeret stadie III-IV high-grade kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden, der har responderet på førstelinje platin-baseret kemoterapi En subpopulation har HRD og blandt disse har ca. halvdelen en BRCA-mutation	Randomiseret Dobbeltblindet Fase 3 Multicenter, 24 lande	Ikke tilladt	HRD-status Sygdomsstatus efter kemoterapi Timing af kirurgi	PFS1 OS2 Objektiv responsrate2 Varighed af respons2 BICR-vurderet PFS2 Behandlingsophør pga. uønskede hændelser2 Grad 3+ uønskede hændelser2 Livskvalitet (FACT-O)2	PFS: 4 år for rucaparib 3,5 år for placebo OS: 37 mdr. for begge arme
PRIMA Gonzalez-Martin, 2019 [19] Monk, 2024 [20]	Niraparib, n = 152 vs. Placebo, n = 71	Patienter med nydiagnosticeret stadie III-IV high-grade serøs eller endometrioid kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden, der har responderet på førstelinje platin-baseret kemoterapi. En subpopulation har HRD og blandt disse patienter har ca. 60 % BRCA-mutation	Randomiseret Dobbeltblindet Fase 3 Multicenter, 20 lande	Ikke tilladt	Klinisk respons på platin-baseret kemoterapi (komplet eller delvist) Neoadjuverende kemoterapi (ja eller nej)	PFS1 OS2 Tid til første efterfølgende behandling2 Sekundær PFS2	73,9 mdr. for niraparib 73,8 mdr. for placebo



Studie	Intervention og komparator, antal med BRCA-mutation	Studiepopulation	Studiedesign	Overkrydsning	Stratifikationsfaktorer	Effektmål	Median opfølgningstid
					HRD-status	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser ² Grad 3-4 uønskede hændelser ² Livskvalitet (FOSI, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28) ²	
SOLO1 Moore, 2018 [22] Banerjee, 2021 [23] DiSilvestro, 2022 [24]	Olaparib, n = 260 vs. Placebo, n = 131	Patienter med nydiagnosticeret high-grade stadie III-IV high-grade serøs eller endometrioid kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden med BRCA-mutation	Randomiseret Dobbeltblindet Fase 3 Multicenter, 15 lande	Ikke specificeret i protokollen, kunne tillades efter afbrydelse af intervention	Klinisk respons på platin-baseret kemoterapi (komplet eller delvist)	PFS1 Sekundær PFS2 OS2 Tid til første efterfølgende behandling eller død ² Tid til anden efterfølgende behandling eller død ² Behandlingsophør pga. uønskede hændelser ² Grad 3+ uønskede hændelser ² Livskvalitet (FACT-O TOI) ²	PFS: 4,8 år for olaparib 5 år for placebo OS: 88,9 mdr. for olaparib 87,4 mdr. for placebo

BICR: Blinded Independent Central Review; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT-O TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian questionnaire Trial Outcome Index; FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer Symptom Index; HRD: Homologous-Recombination Deficiency; OS: samlet overlevelse (overall survival); PFS: progressionsfri overlevelse

¹ Primært effektmål

² Sekundære effektmål



Bilag 3: Inklusionskriterier

Tabel 9-2. Oversigt over inklusionskriterier for inkluderende studier

Studie	Alder	Diagnose	Sygdomsstadie	ECOG PS	Forudgående platin-baseret kemoterapi	Forudgående kirurgi	Andet
ATHENA-MONO [20]	≥ 18 år	Nydiagnosticeret, histologisk bekræftet high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden	FIGO stadie III eller IV	0-1	4-8 serier med respons	Gennemført cytoreduktiv kirurgi, inkl. mindst en bilateral salpingo-ooforektomi og partiel omentektomi, enten før kemoterapi (primær kirurgi) eller efter neoadjuverende kemoterapi (interval debulking)	Tilstrækkeligt tumorvæv til at udføre de planlagte analyser
PRIMA [19]	≥ 18 år	Nydiagnosticeret, histologisk bekræftet high-grade serøs eller endometrioid kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden	FIGO stadie III eller IV		6-9 serier med komplet eller delvist respons	Patienter med stadium III sygdom med synlig resttumor efter primær kirurgi, inoperabel stadium III sygdom eller enhver stadium IV sygdom, samt patienter, der havde fået neoadjuverende kemoterapi	
SOLO1 [22]	≥ 18 år	Nydiagnosticeret, histologisk bekræftet high-grade serøs eller endometrioid kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden	FIGO stadie III eller IV	0-1	4-9 serier uden bevacizumab med komplet eller delvist respons	Stadie III: Gennemgået et forsøg på cytoreduktiv operation før start af kemoterapi eller efter start men før afslutning af kemoterapi. Stadie IV: Gennemgået enten biopsi eller cytoreduktiv kirurgi.	BRCA 1 eller 2 mutation

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics



Bilag 4: Baselinekarakteristika

Tabel 9-3. Oversigt over baselinekarakteristika for de inkluderede studier

	ATHENA-MONO [17,29]		PRIMA [19]		SOLO-1 [22]	
	Rucaparib (n = 91)	Placebo (n = 24)	Niraparib (n = 247)	Placebo (n = 126)	Olaparib (n = 260)	Placebo (n = 131)
Population med baselinekarakteristika	Patienter med BRCA-mutation		Patienter med HRD		Patienter med BRCA-mutation	
N	91	24	247	126	260	131
Alder (år), median [interval]	59 [30-78]	60 [38-78]	58 [32-83]	58 [33-82]	53,0 [29-82]	53,0 [31-84]
Vægt (kg), median [interval]	65,2 [41-115]	62,1 [49-82]	-	-	-	-
ECOG Performance Status, n (%)						
0	70 (77 %)	16 (67 %)	182 (74 %)	97 (77 %)	200 (77 %)	105 (80 %)
1	21 (23 %)	8 (33 %)	65 (26 %)	29 (23 %)	60 (23 %)	25 (19 %)
Missing	-	-	-	-	0	1 (1 %)
Primær tumor, n (%)						
Æggestok	76 (84 %)	19 (79 %)	201 (81 %)	105 (83 %)	220 (85 %)	113 (86 %)
Æggeleder	9 (10 %)	3 (13 %)	32 (13 %)	13 (10 %)	22 (8 %)	11 (8 %)
Bughinde	6 (7 %)	2 (8 %)	14 (6 %)	8 (6 %)	15 (6 %)	7 (5 %)
Andet	-	-	-	-	3 (1 %)	0
FIGO stadie, n (%)						
III	65 (71 %)	12 (50 %)	161 (65 %)	78 (62 %)	220 (85 %)	105 (80 %)
IV	26 (29 %)	12 (50 %)	86 (35 %)	48 (38 %)	40 (15 %)	26 (20 %)
BRCA-mutation, n (%)	91 (100 %)	24 (100 %)	152 (62 %)	71 (56 %)	260 (100 %)	260 (100 %)
BRCA1-mutation	60 (66 %)	15 (62,5 %)	105 (43 %)	43 (34 %)	191 (73 %)	91 (69 %)
BRCA2-mutation	31 (34 %)	9 (37,5 %)	47 (19 %)	28 (22 %)	66 (25 %)	40 (31 %)
Både BRCA1 og BRCA2	-	-	-	-	3 (1 %)	0
BRCA-mutationsstatus, n (%)						
Genetisk	56 (62 %)	12 (50 %)	i.o.	i.o.	257 (99 %)	131 (100 %)
Somatisk	25 (28 %)	8 (33 %)	i.o.	i.o.	2 (1 %)	0
Ukendt	10 (11 %)	4 (17 %)	i.o.	i.o.	0	0
HRD-positiv	91 (100 %)	24 (100 %)	247 (100 %)	126 (100 %)	-	-
Tidligere brug af bevacizumab, n (%)*	15 (17 %)	2 (8 %)	i.o.	i.o.	1 (0,4 %)	0



	ATHENA-MONO [17,29]		PRIMA [19]		SOLO-1 [22]	
	Rucaparib (n = 91)	Placebo (n = 24)	Niraparib (n = 247)	Placebo (n = 126)	Olaparib (n = 260)	Placebo (n = 131)
Antal serier med platin-baseret kemoterapi						
4	4 (4 %)	2 (8 %)			2 (1 %)	0
5					2 (1 %)	1 (1 %)
6	87 (96 %)	22 (92 %)	165 (67 %)	84 (67 %)	198 (76 %)	106 (81 %)
7			52 (21 %)	28 (22 %)	17 (7 %)	10 (8 %)
8					18 (7 %)	7 (5 %)
9					23 (9 %)	7 (5 %)
Missing			30 (12 %)	14 (11 %)		
Respons på platin-baseret kemoterapi						
Komplet respons	22 (24 %)	1 (4 %)	185 (75 %)	93 (74 %)	213 (82 %)	107 (82 %)
Delvist respons	17 (19 %)	4 (17 %)	62 (25 %)	33 (26 %)	47 (18 %)	24 (18 %)
Ingen sygdom efter kirurgi	41 (45 %)	15 (63 %)	-	-	-	-
Ikke bestemt	11 (12 %)	4 (17 %)	-	-	-	-
Udfald af cytoreduktiv kirurgi, n (%)						
Komplet resektion = R0	48 (53%)	17 (71%)	-	-	-	-
Mikroskopisk residual < 1 cm	21 (23%)	2 (8%)	-	-	-	-
Makroskopisk residual ≥ 1cm	22 (24%)	5 (21%)	-	-	-	-
Primær cytoreduktiv kirurgi	-	-	-	-	161 (62%)	85 (65%)
Residual makroskopisk sygdom	-	-	-	-	37 (23%)	22 (26%)
Ingen residual makroskopisk sygdom	-	-	-	-	123 (76%)	62 (73%)
Ukendt	-	-	-	-	1 (<1%)	1 (1%)
Interval cytoreduktiv kirurgi	-	-	-	-	94 (36%)	43 (33%)
Residual makroskopisk sygdom	-	-	-	-	18 (19%)	7 (16%)
Ingen residual makroskopisk sygdom	-	-	-	-	76 (81%)	36 (84%)
Ingen kirurgi før randomisering	-	-	-	-	4 (1%)	3 (2%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRD: Homologous-Recombination Deficiency

* I den samlede population havde i alt 6 niraparib-patienter tidligere fået bevacizumab som behandling af deres æggestokkræft [27].



Bilag 5: Uønskede hændelser

Tabel 9-4. Oversigt over rapporterede uønskede hændelser

Studie	ATHENA-MONO [17] ¹		PRIMA [20] ²		SOLO1 [23,24] ³	
Behandling	Rucaparib (N = 425)	Placebo (N = 110)	Niraparib (N = 484)	Placebo (N = 244)	Olaparib (N = 260)	Placebo (N = 130)
Uønskede hændelser i alt, n (%)	411 (96,7)	102 (92,7)	479 (99,0)	229 (93,9)	256 (98,5)	120 (92,3)
Uønskede hændelser relateret til behandling, n (%)	i.o.	i.o.	467 (96,5)	175 (71,7)	i.o.	i.o.
Grad 3-5 uønskede hændelser, n (%)	257 (60,5)	25 (22,7)	357 (73,8)	58 (23,8)	103 (39,6)	26 (20,0)
SAE i alt, n (%)	i.o.	i.o.	198 (40,9)	43 (17,6)	55 (21,2)	18 (13,8)
Dødsfald i alt, n (%) ⁴	2 (0,5)	0	12 (2,5)	4 (1,6)	2 (0,8)	0
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%)	50 (11,8)	6 (5,5)	79 (16,3)	9 (3,7)	31 (11,9)	4 (3,1)
Dosisreduktion pga. uønsket hændelse	210 (49,4)	9 (8,2)	347 (71,7)	25 (10,2)	75 (28,8)	4 (3,1)
Specifikke uønskede hændelser						
Kvalme	239 (56,2)	33 (30,0)	282 (58,3)	73 (29,9)	202 (77,7)	49 (37,7)
Asteni/fatigue	237 (55,8)	41 (37,3)	180 (37,2)	76 (31,1)	167 (64,2)	54 (41,5)
Anæmi/lavt hæmoglobin	198 (46,6)	10 (9,1)	316 (65,3)	48 (19,7)	104 (40,0)	13 (10,0)
Forhøjet ALT/AST	181 (42,6)	9 (8,2)	i.o.	i.o.	i.o.	i.o.



Neutropeni	118 (27,8)	8 (7,3)	210 (43,4)	19 (7,8)	60 (23,1)	15 (11,5)
Mavesmerter	106 (24,9)	31 (28,2)	121 (25,0)	80 (32,8)	67 (25,8)	25 (19,2)
Diarré	102 (24,0)	23 (20,9)	96 (19,8)	61 (25,0)	90 (34,6)	32 (24,6)
Trombocytopeni	101 (23,8)	1 (0,9)	326 (67,4)	12 (4,9)	29 (11,2)	5 (3,8)
Opkastning	100 (23,5)	13 (11,8)	118 (24,4)	32 (13,1)	104 (40,0)	19 (14,6)
Ledsmerter	86 (20,2)	25 (22,7)	105 (21,7)	63 (25,8)	75 (28,8)	39 (30,0)
Hovedpine	85 (20,0)	16 (14,5)	136 (28,1)	42 (17,2)	60 (23,1)	31 (23,8)
Forstoppelse	82 (19,3)	17 (15,5)	202 (41,7)	53 (21,7)	72 (27,7)	25 (19,2)

ALT: alaninaminotransferase; AST: aspartattransaminase; i.o.: ikke oplyst; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

¹NCI CTCAE, version 5.0

²NCI CTCAE, version 4.03

³NCI CTCAE, version 4.0

⁴ATHENA-MONO og SOLO1: Ingen af dødsfaldene blev anset for at være relateret til behandlingen; PRIMA: Ikke angivet om dødsfaldene blev anset for at være relateret til behandlingen.



Bilag 6: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias vha. [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Vurdering af risiko for bias: ATHENA-MONO [NCT03522246] [17]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til behandling eller placebo var randomiseret i en ratio 4:1. Fra artiklen: <i>Random assignment was computer-generated (block size of 10).</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	Allokering til behandling eller placebo var dobbeltblindet. Fra artiklen: <i>The study was conducted in a double-blinded manner: patients, investigators, site staff, and the study sponsor were blinded to assignments, and study treatments were manufactured to be identical in appearance.</i> Kun få patienter i både interventions- og placebogruppen (< 1 %) påbegyndte ikke den tildelte behandling.
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	Resultater for PFS er baseret på BRCA-populationen, mens resultater vedr. OS stammer fra studiets HRD-population. Data vedr. uønskede hændelser omfatter alle randomiserede patienter, der modtog mindst én dosis af rucaparib eller placebo. Der er data vedr. livskvalitet fra ITT-populationen og HRD-populationen.
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	Effektmålene vurderes ikke at være påvirket pga. det dobbeltblindede studiedesign
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er offentlig tilgængelig. De primære og sekundære effektmål, der beskrives i protokollen, er rapporteret i studiet.
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



Vurdering af risiko for bias: PRIMA [NCT02655016] [19]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til behandling eller placebo var randomiseret i en ratio 2:1. Fra artiklen: <i>Randomization was performed in a doubleblind manner with the use of an interactive Webresponse system.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	Allokering til behandling eller placebo var dobbeltblindet. Kun få patienter i både interventions- og placebogruppen (< 1 %) påbegyndte ikke den tildelte behandling.
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	Analyser af OS og PFS er baseret på BRCA-populationen. Resultater vedr. uønskede hændelser omfatter alle randomiserede patienter, der modtog mindst én dosis af rucaparib eller placebo. Der er data vedr. livskvalitet fra ITT-populationen og HRD-populationen. Frafald i analyser af livskvalitet er transparent og udgør < 20 % for ITT-populationen.
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	Effektmålene vurderes ikke at være påvirket pga. det dobbeltblindede studiedesign.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er offentlig tilgængelig. De primære og sekundære effektmål, der beskrives i protokollen, er rapporteret i studiet.
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



Vurdering af risiko for bias: SOLO1 [NCT01844986] [22]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til behandling eller placebo var randomiseret i en ratio 2:1. Fra artiklen: <i>Randomization was performed centrally with a block design. Patients were assigned to a trial group through an interactive Web-based or voice-response system.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	Allokering til behandling eller placebo var dobbeltblindet. Ingen patienter i interventions og en patient i placebogruppen (< 1 %) påbegyndte ikke den tildelte behandling.
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	Effektivitetsanalyser er baseret på <i>intention-to-treat-data</i> (alle med BRCA-mutation), mens sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, som har modtaget mindst én behandling. Frafald i analyser af livskvalitet er transparent og udgør < 20 % af den samlede population.
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	Effektmålene vurderes ikke at være påvirket pga. det dobbeltblindede studiedesign.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er offentlig tilgængelig. De primære og sekundære effektmål, der beskrives i protokollen, er rapporteret i studiet.
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk