

Medicinrådets vurdering
af klinisk merværdi for
olaparib til behandling af
kræft i æggestokkene,
æggeledeerne 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 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 vurderingen af klinisk merværdi

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. marts 2019
Dokumentnummer	43682
Versionsnummer	1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 13. marts 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning	9
8	Databehandling.....	10
9	Klinisk merværdi	11
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	11
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	12
9.2.1	Gennemgang af studier.....	12
9.2.2	Resultater og vurdering	14
9.2.3	Evidensens kvalitet.....	18
9.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	19
10	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
11	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	20
12	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	20
13	Referencer.....	21
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	23
15	Versionslog.....	24
16	Bilag 1: OCEANS	25
17	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	26
17.1	Cochrane Risk of Bias	26
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af olaparib.....	27

1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets 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	“Lynparza 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.”

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at olaparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi giver en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bevacizumab. Evidensens kvalitet er ikke vurderet.

Medicinrådet vurderer, at olaparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

AR:	Bivirkning (<i>Adverse reaction</i>)
AE:	Uønsket hændelse (<i>Adverse event</i>)
BRCA1/2:	<i>BReast CAncer1/2</i> (tumorsuppressorgen)
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>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (system til vurdering af evidens)
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
MDS/AML:	Myelodysplastisk syndrom / akut myeloid leukæmi
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PARP:	Poly (adenosin disphosphat [ADP]-ribose) polymerase
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious adverse event</i>)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af olaparib til platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, herunder kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden, er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om olaparib anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Kræft i æggestokkene

Kræft i æggestokkene, herunder kræft i æggelederne og primær kræft i bughinden er en heterogen gruppe med forskellige histologiske undertyper. Tumorer opstår overvejende i overfladeepitelceller. Serøst adenokarcinom, herunder undertypen high-grade serøst adenokarcinom (HGSC), er en af de hyppigste undertyper. I denne rapport bliver disse kræftformer fremadrettet kaldt for kræft i æggestokkene. Den komplekse histologiske klassifikation gør subklassificering og dermed behandlingsvalg til en kompleks proces, der kræver tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer, billeddiagnostikere og kliniske onkologer [1,2].

Kræft i æggestokkene er den 4. hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år, og 80 % af patienterne er postmenopausale [2]. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde pr. år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen i Danmark [3]. Kræft i æggestokkene har den højeste dødelighed blandt de gynækologiske kræftsygdomme, dels fordi kræften oftest bliver opdaget i stadium III-IV på grund af uspecifikke symptomer, hvor spredning udover æggestokkene allerede har fundet sted, men også på grund af høj frekvens af recidivudvikling (ca. 80 % af patienterne) [2]. Overlevelsen er bl.a. afhængig af sygdomsstadiet på diagnosepunktet. Ifølge Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD) ligger 5-års overlevelsen for patienter med kræft i æggestokkene i stadie I, II, III eller IV på henholdsvis 87%, 70 %, 30 % og 15 % (tal fra 2005-2016) [2], og den samlede 5-års overlevelse er ca. 40 %.

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer har været beskrevet. Antal fødsler og brug af p-piller virker beskyttende og spiller en væsentlig rolle i livstidsrisikoen for at udvikle kræft i æggestokkene [1]. Desuden menes ca. 30 % af HGSC-tilfældene, som udgør ca. 75 % af de samlede high-grade epiteliøle karcinomer, at være genetisk betinget med Brystkræft (BRCA) 1 eller 2 genmutationer (arvelige eller somatiske) som de mest kendte [2].

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 få fjernet alt synligt kræftvæv (makroskopisk radikal operation) samt korrekt stadieinddeling [2]. Næsten alle patienter, der opereres makroskopisk radikalt, tilbydes efterfølgende adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel (6 serier). Patienter med efterladt makroskopisk tumorbvæv (og alle stadium IV-patienter) tilbydes samme slags kemoterapi i kombination med bevacizumab efter operation (se nedenfor) [4]. Omkring 60-80 % af patienterne vil opnå komplet eller partielt respons efter 1. linjebehandling, men ca. 80 % af disse patienter vil få tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi [2]. Patienter med tilbagefald har generelt en dårlig prognose og formålet med videre behandling er levetidsforlængelse og symptomlindring. Her er en af de vigtigste prognostiske faktorer det platinfrie interval, det vil sige tidsrummet fra afslutning af platinbaseret kemoterapi til recidiv. Dette tidsinterval er afgørende for valg

af efterfølgende behandling [4]. Nogle patienter, der primært blev makroskopisk radikalt opereret, vil også blive vurderet med henblik på mulighed for ny operation.

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

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

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

Patienter uden BRCA1/2-mutation

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

Olaparib er en selektiv hæmmer af PARP 1/2/3. PARP 1/2/3 er cellekerneproteiner, der detekterer DNA-skader og fremmer deres reparation. Til forskel fra raske celler, har tumorceller tit defekter i deres DNA-reparationsmekanismer, såsom BRCA-mutationer eller defekt homolog rekombination (*homologous recombination deficiency* (HRD)), hvilket resulterer i genomisk ustabilitet og akkumulering af mutationer. Den celledræbende effekt af PARP-inhibition er særlig udtalt hos patienter med BRCA1/2-mutation eller positiv HRD. Platinsensitivitet vurderes også at være forbundet med PARP-hæmmersensitivitet på grund af høj prævalens af forandringer/mutationer i DNA-reparationsmekanismer i platinfølsom kræft i æggestokkene [5].

I 2014 godkendte det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)) olaparib som vedligeholdelsesbehandling til patienter med BRCA1/2-mutation og recidiverende high-grade serøs karcinom i æggestokkene, herunder æggeledeerne og primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons). Den 11. juni 2015 anbefalede Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) olaparib som standardbehandling til den pågældende population. I maj 2018 godkendte EMA en udvidelse af indikationen, som dækker over platinsensitive patienter med high-grade epitelial kræft i æggestokkene, herunder æggeledeerne og primær kræft i bughinden, uafhængigt af BRCA-mutationsstatus og histologisk undertype. Det er udelukkende indikationsudvidelsen fagudvalget tager stilling til i denne vurdering.

Indikationsudvidelsen inkluderer også en ændring i lægemiddelformuleringen, hvor olaparib gives i tabletform (150 mg, 2 tabletter ad gangen, 2 gange dagligt) indtil progression fremfor kapselform (50 mg, 8 kapsler ad gangen, 2 gange dagligt). Fagudvalget vurderer, at der i Danmark er 175 patienter per år, der er kandidater til behandling i henhold til EMA-godkendelsen af indikationsudvidelsen for olaparib. I tabel 1 er placering af olaparib efter indikationsudvidelsen i den nuværende behandlingsalgoritme markeret med rødt.

Fagudvalget vil gerne fremhæve, at indplacering af olaparib i behandlingsalgoritmen afhænger af anvendelse af bevacizumab. Bevacizumab kan gives i 1. linje, 2. linje eller senere i behandlingsforløbet. I klinisk praksis er valget baseret på en individuel vurdering i samarbejde med patienten.

Tabel 1. Behandlingsalgoritmen for patienter med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene efter 1. linjebehandling. Olaparibs potentielle placering i behandlingsalgoritmen er indikeret med rødt.

	Patienter med BRCA1/2-mutation	Patienter uden BRCA1/2 mutation	
2. linjebehandling*	Platinbaseret kombinationskemoterapi efterfulgt af olaparib vedligeholdelsesbehandling	Platinbaseret kombinationskemoterapi i kombination med bevacizumab efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling	Platinbaseret kombinationsterapi efterfulgt af olaparib vedligeholdelsesbehandling
Efterfølgende behandlingslinjer**	Ny linje kemoterapi, eventuelt platinbaseret		

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

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

6 Metode

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

Den endelige ansøgning fra AstraZeneca blev godkendt den 30. januar 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 9. oktober 2018.

Ansøgningen indeholder en narrativ sammenligning af olaparib og bevacizumab og en direkte sammenligning af olaparib og placebo.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi 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 af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. 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 den 12. juni 2018 foretaget en systematisk litteratursøgning af olaparib og relevante komparatorer. Søgningen er udført som specificeret i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen. Søgningen resulterede i identifikation af 10 publikationer fra to randomiserede dobbeltblindede kliniske studier. De kliniske studier opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier og kan således anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål i protokollen. Publikationerne er listet nedenfor. Ansøger identificerede yderligere fem publikationer fra tre randomiserede dobbeltblindede kliniske studier (SOLO2/ENGOT Ov-21, ENGOT-OV16/NOVA og Studie 41). Disse studier opfylder ikke Medicinrådets præspecificerede kriterier og kan ikke anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål. Derfor indgår de ikke i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af olaparib.

Tabel 2. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af olaparib

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Olaparib		
Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2012. 366: 1382–1392 [6].	Studie 19	NCT00753545
Ledermann J, Harter P, Gourley C, 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 randomized phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2014. 15: 852–861 [7].	Studie 19, retrospektiv analyse baseret på BRCA-mutationsstatus	NCT00753545
Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2016. 17: 1579–1589 [8].	Studie 19, opdaterede overlevelsedata	NCT00753545
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 [9].	Studie 19, livskvalitetsdata	NCT00753545
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 postprogression poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. <i>Cancer</i> . 2016;122(12):1844-52 [10].	Studie 19, opfølgning	NCT00753545
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 [11].	Studie 19, opfølgning	NCT00753545
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 [12].	Studie 19, opfølgning	NCT00753545
Bevacizumab		

Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, 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. <i>J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol</i> 2012. 30: 2039–2045 [13].	OCEANS	NCT00434642
Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y, Husain A, Blank S. Independent radiologic review: bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. <i>Gynecol Oncol</i> . 2014;133(1):105-10 [14].	OCEANS, opfølgning	NCT00434642
Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. <i>Gynecol Oncol</i> . 2015;139(1):10–6 [12].	OCEANS, opdaterede overlevelsedata	NCT00434642

De ovennævnte primærstudier samt European Product Assessment Report (EPAR) og produktresumé for olaparib [15,16] og bevacizumab [17–19] 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 bevacizumab til patienter uden BRCA1/2-mutation, har ansøger foretaget en narrativ sammenligning baseret på data for olaparib fra Studie 19 og data for bevacizumab fra OCEANS (se studiekaraktistika i bilag 1). Fagudvalget finder imidlertid ikke, at en sådan sammenligning kan gennemføres meningsfuldt på grund af følgende forskelle mellem studierne:

- BRCA1/2-mutationsstatus blev ikke analyseret i OCEANS, og dermed er frekvensen af patienter med og uden BRCA1/2-mutation ukendt. Som konsekvens foreligger der ikke noget data på patienter opgjort efter BRCA1/2-mutationsstatus. Dette afviger fra Studie 19, som indeholder to kohorter: patienter med BRCA1/2-mutation og patienter uden BRCA1/2-mutation. Fagudvalget vurderer, at disse forskelle i patientsammensætningen i de omtalte studier ikke tillader en narrativ sammenligning af studiedata.
- Behandling med bevacizumab gives *samtidigt* med kemoterapi, efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling. Til gengæld gives olaparib som vedligeholdelsesbehandling *efter* endt kemoterapi. Dette vil medføre en forskel i opfølgningen af effektmålet PFS, som bliver målt over forskellige tidsintervaller i Studie 19 (fra afslutning af kemoterapi) og OCEANS (fra opstart af kemoterapi). Ansøger tillægger 5,6 måneder til PFS i Studie 19 baseret på en leveringstid af kemoterapi på 126 dage. Denne beregning er imidlertid ikke korrekt, idet kemoterapi (6 serier med 21 dages mellemrum) leveres på 105 dage. Desuden forbigår ansøger det faktum, at evaluering i OCEANS skete hver 9. uge sammenlignet med hver 12. uge i Studie 19. Dette vil kunne føre til en mindre undervurdering af PFS i OCEANS i forhold til Studie 19. En narrativ sammenligning er dermed ikke meningsfuld.

Derfor vurderer fagudvalget, at der ikke foreligger grundlag for en narrativ sammenligning.

Klinisk spørgsmål 2

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2, hvor olaparib sammenlignes med placebo til patienter uden BRCA1/2-mutation, har ansøger indsendt data fra den direkte sammenligning, der foreligger fra Studie 19.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger.

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Ansøger har ikke indsendt data opdelt på histologiske undertyper, som var 1) high-grade serøs adenokarcinom eller blandingstumorer med en serøs komponent og 2) patienter med anden epithelial histologi, som anført i protokollen.
- 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.
- For effektmålene behandlingsophør på grund af uønskede hændelser og hændelser grad 3-4 har ansøger indsendt data for patienter uden BRCA1/2-mutation, som endnu ikke er publiceret i peer-reviewed tidsskrifter (*data on file*). Fagudvalget vil ikke basere vurderingen af olaparib herpå, men tager i stedet udgangspunkt i publicerede data for den samlede studiepopulation, hvor der både indgår patienter med og uden BRCA1/2-mutation med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at patienter med og uden BRCA1/2-mutation vil opleve samme type bivirkninger og med lignende frekvens. Data for den samlede population kan derfor godt anvendes til at besvare effektmålet for populationen uden BRCA1/2-mutation.
- For effektmålet livskvalitet målt ved FACT-O har sekretariatet foretaget en mindre justering i udregning af den absolutte effektforskel, hvor der tages højde for andelen af patienter, som ikke kunne evalueres, og beregnet den relative effektforskel.

9 Klinisk merværdi

Da størstedelen af patienter uden BRCA1/2-mutation tilbydes bevacizumab på et tidspunkt i deres behandlingsforløb, og da beslutningen er baseret på en individuel vurdering i samarbejde med patienten, ønsker fagudvalget at sammenligne olaparib både med bevacizumab (klinisk spørgsmål 1) og placebo (klinisk spørgsmål 2) til denne patientpopulation.

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med olaparib sammenlignet med bevacizumab hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende high-grade epithelalt karcinom og respons på platinbaseret kemoterapi?

På baggrund af de forskelle, som er fremhævet i afsnit 8, vurderer fagudvalget, at en narrativ sammenligning ikke er meningsfuld.

Fagudvalget vurderer, at olaparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi giver en **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bevacizumab (evidensens kvalitet er ikke vurderet).

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med olaparib sammenlignet med placebo hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom og respons på platinbaseret kemoterapi?

Fagudvalget vurderer, at olaparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er meget lav).

9.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I sammenligningen af olaparib og placebo indgår data fra Studie 19 [6–8,15]

Studie 19 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie. Det er et multicenterstudie (82 onkologiske centre), hvor 265 patienter (136 i olaparibarmen og 129 i placeboarmen) blev randomiseret (senest 8 uger efter endt platinbaseret kemoterapi) 1:1 til at modtage olaparib (800 mg dagligt som kapsler) eller placebo indtil sygdomsprogression eller forekomst af uacceptabel toksicitet. Patienterne i studiet havde platin sensitiv HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og havde modtaget minimum 2 linjer platinbaseret kemoterapi tidligere. Patienter blev stratificeret efter herkomst (jødisk vs. ikkejødisk), tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi (6-12 måneder vs. ≥ 12 måneder) og respons (komplet eller partiel) ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. BRCA-mutationsstatus var kendt hos 36 % af patienterne i olaparibarmen og 37,2 % af patienterne i placeboarmen ved studiestart. Øvrige patienter blev analyseret for deres BRCA-mutationsstatus retrospektivt.

Studiets primære endepunkt var PFS, defineret som progression (målt radiologisk via RECIST-kriterierne) eller død, vurderet af investigator. Patienterne blev skannet hver 12. uge. Sekundære endepunkter var tid til progression (i henhold til RECIST-kriterierne eller CA-125-niveau), objektiv responsrate, sygdomskontrolrate (i henhold til RECIST-kriterierne, opgjort som andel patienter med komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom i minimum 23 uger), procentvis ændring fra baseline i tumorstørrelsen ved 12 og 24 uger, OS, sikkerhed samt livskvalitet (Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT-O), FOSI og TOI).

Data-cutoff for den første primæranalyse af PFS var den 30. juni 2010 [6], efterfulgt af en planlagt retrospektiv analyse af data baseret på BRCA-mutationsstatus, som også inkluderede data for OS (data-cutoff: 26. november 2012) [7] samt opdateret opgørelse af data for OS (data-cutoff: 30. september 2015) [8]. Ved sidste data-cutoff (9. maj 2016) modtog 14 patienter i olaparibarmen og 1 patient i placeboarmen stadig behandling. Median opfølgningstid i ITT-populationen ved primær analyse af PFS (data-cutoff: 30. juni 2010) var 5,6 måneder (206,5 dage i olaparibarmen og 141 dage i placeboarmen). Effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin (sikkerhedspopulation).

Population

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for alle patienter og patienter uden BRCA1/2-mutation i placebo- og interventionsarmen.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for alle patienter og patienter uden BRCA1/2-mutation

	Alle patienter		Patienter uden BRCA1/2-mutation	
	Olaparib (n = 136)	Placebo (n = 129)	Olaparib (n = 57)	Placebo (n = 61)
Median alder, år	58,0 (21-89)	59 (33-84)	62,0 (21-80)	63,0 (49-79)
Race, n (%)				
Kaukasiske	130 (95,6)	126 (97,7)	55 (96,5)	59 (96,7)
Afrikanske	2 (1,5)	1 (0,8)	0	1 (1,6)
Asiatiske	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,8)	1 (1,6)
Andet	2 (1,5)	0	1 (1,8)	0
ECOG PS, n (%)				
0	110 (80,9)	95 (73,6)	45 (78,9)	45 (73,8)
1	23 (16,9)	30 (23,3)	10 (17,5)	14 (23,0)
2	1 (0,7)	2 (1,6)	1 (1,8)	1 (1,8)
Ukendt	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,6)
Tumortype, n (%)				
Æggestokke	119 (87,5)	109 (84,5)	50 (87,7)	49 (80,3)
Æggeleder	3 (2,2)	3 (2,3)	2 (3,5)	1 (1,6)
Bughinden	14 (10,3)	16 (12,4)	5 (8,8)	10 (16,4)
Andet/ukendt	0	1 (0,8)	0	1 (1,6)
Tumor grad, n (%)				
Højt differentierende (G1)	0	0	0	0
Middelhøjt differentierende (G2)	36 (26,5)	34 (26,4)	15 (26,3)	16 (26,2)
Lavt differentierende (G3)	97 (71,3)	89 (69,0)	41 (71,9)	41 (67,2)
Ikke-differentierende (G4)	2 (1,5)	4 (3,1)	1 (1,8)	4 (6,6)
Kan ikke vurderes (GX)	1 (0,7)	2 (1,6)	0	0
Tid til progression efter forrige platinbaserede kemoterapi, n (%)				
> 6 til ≤ 12 måneder	53 (39,0)	54 (41,9)	23 (40,4)	24 (39,3)
> 12 måneder	83 (61,0)	75 (58,1)	34 (59,6)	37 (60,7)
Respons på seneste platinbaserede kemoterapi, n (%)				
Komplet	57 (41,9)	63 (48,8)	20 (35,1)	25 (41,0)
Partiel	79 (58,1)	66 (51,2)	37 (64,9)	36 (59,0)

Fagudvalget bemærker følgende forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen for patienter uden BRCA1/2-mutation:

- Patienter i gruppen behandlet med olaparib er overordnet set i bedre almen helbredstilstand (flere er i PS 0, og flere er lidt yngre).
- Flere patienter i gruppen behandlet med placebo har kræft i bughinden, hvilket kan være et udtryk for dissemineret sygdom og ikke primær sygdom.

Fagudvalget vurderer dog, at ovennævnte diskrete forskelle udgør små bidrag, og de skønnes ikke at påvirke effektestimaterne i væsentlig grad. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med en tilsvarende dansk patientpopulation.

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som henholdsvis kritiske og vigtige, følger nedenfor. Sammenligningen af olaparib med placebo baseres på en direkte sammenligning fra Studie 19 for patienter uden BRCA1/2-mutation. Den samlede kliniske merværdi af olaparib baseres på længst mulig opfølgningstid.

Fagudvalget bemærker, at resultaterne er baseret på en planlagt retrospektiv subgruppeanalyse, som undersøger patienter uden BRCA1/2-mutation, hvilket påvirker styrken af datagrundlaget. Data bør derfor tolkes med forsigtighed.

Overlevelse (OS) (kritisk)

OS ønskes opgjort som median OS. I analysen anvendes data for patienter uden BRCA1/2-mutation fra Studie 19 (data-cutoff 6. maj 2016) [12,15]. Den mediane opfølgningstid var 78 måneder.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse (OS) i antal måneder

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		- 2,1 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR = 0,84 [0,57;1,25]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Median OS for olaparib er 24,5 måneder [19,8; 35,0] sammenlignet med 26,6 måneder [23,1; 32,5] for placebo. Forskellen på 2,1 måneder til fordel for placebo overstiger ikke den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder.

Den relative effektforskel (hazard ratio (HR) = 0,84 [0,57; 1,25]) indplacerer olaparib i kategorien ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00. Fagudvalget bemærker, at OS ikke var den primære effektparameter i Studie 19, der ikke var dimensioneret til at detektere en forskel i OS.

Baseret på tilgængelige data vurderer fagudvalget, at olaparib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår OS.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (kritisk)

PFS ønskes opgjort som median PFS. I analysen af PFS anvendes data for patienter uden BRCA1/2-mutation fra Studie 19 (data-cutoff 30. juni 2010). På tidspunktet for data-cutoff i 2010 var den mediane opfølgningstid 5,6 måneder [7].

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Median progressionsfri overlevelse (PFS) i antal måneder

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	3 måneder		1,9 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	HR = 0,54 [0,34;0,85]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Median PFS for olaparib er 7,4 måneder [5,5; 10,3] sammenlignet med 5,5 måneder [3,7; 5,6] for placebo. Forskellen på 1,9 måneder til fordel for olaparib overstiger ikke den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder.

Den relative effektforskel (HR = 0,54 [0,34; 0,85]) indplacerer olaparib i kategorien vigtig klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er < 0,90. Fagudvalget bemærker, at den relative effektforskel aflæst på Kaplan-Meier kurven ikke ser ud til at være konstant over tid. Det kan betyde, at antagelsen om "proportional hazards" ikke er opfyldt, hvilket kan påvirke validiteten af effekttestimatet. Hvorvidt antagelsen er opfyldt kan ikke afgøres med sikkerhed, da det kræver adgang til rådata. Fagudvalget vælger derfor at tillægge effekttestimatet for den absolutte forskel mest værdi. Derfor vurderer fagudvalget, at olaparib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår PFS.

Bivirkninger (kritisk)

Udover en kvalitativ vurdering af bivirkninger ønskes bivirkninger opgjort som andel af patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger samt andel patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger. Som beskrevet i afsnit 8 har ansøger indsendt bivirkningsdata i form af uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil påvirke vurderingen af effektmålet.

Data opgøres først separat for de to måleenheder, og til sidst udføres en samlet merværdikategorisering baseret på de opgjorte data samt den kvalitative vurdering af bivirkningsprofilen.

Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser

I analysen anvendes data for hele studiepopulationen fra Studie 19 (data-cutoff 6. maj 2016) [12], da publiceret data for patienter uden BRCA1/2-mutation ikke er tilgængelig.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, der ophører behandling pga. uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint		4,3 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 3,76 [0,81;17,4]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I alt ophørte 10 patienter med behandling, fordi de oplevede uønskede hændelser, heraf 8 ud af 136 patienter (5,9 %) behandlet med olaparib og 2 ud af 128 patienter (1,6 %) behandlet med placebo. Den absolutte forskel mellem grupperne er 4,3 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative effektforskel (relativ risiko (RR) = 3,76 [0,81; 17,4]) indplacerer olaparib i kategorien ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00. Da der er ganske få hændelser, er der stor usikkerhed omkring estimatet, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval.

Baseret på tilgængelige data vurderer fagudvalget, at olaparib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår behandlingsophør på grund af uønskede hændelser.

Uønskede hændelser grad 3-4

I analysen anvendes data for hele studiepopulationen fra Studie 19 (data-cutoff 6. maj 2016) [12], da publicerede data for patienter uden BRCA1/2-mutation ikke er tilgængelige.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		21,5 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR = 1,98 [1,36; 2,90]
Evidensens kvalitet	Lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

59 patienter ud af 136 (43,4 %) behandlet med olaparib og 28 ud af 128 patienter (21,9 %) behandlet med placebo oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4. Den absolutte forskel mellem grupperne er 21,5 procentpoint til fordel for placebo, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Fagudvalget bemærker, at dette er forventeligt i sammenligningen af en aktiv behandling med placebo.

Den relative effektforskel (RR = 1,98 [1,36; 2,90]) indplacerer olaparib i kategorien negativ klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse er > 1,00.

Baseret på tilgængelige data vurderer fagudvalget, at olaparib har **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår grad 3-4 uønskede hændelser.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønskede i protokollen at lave en kvalitativ gennemgang af de konkrete bivirkninger forbundet med olaparib med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Fagudvalget fremhævede, at de specifikt er interesserede i data vedrørende myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi (MDS/AML). Ansøger har leveret bivirkningsdata fra de kliniske studier, der undersøger olaparib.

Bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib er for størstedelen af let eller moderat sværhedsgrad (CTCAE grad 1-2) og kræver i en del tilfælde dosisreduktion men generelt ikke afbrydelse af behandling. De hyppigste bivirkninger observeret i kliniske forsøg er kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, træthed, hovedpine, smagsforstyrrelser, nedsat appetit, svimmelhed og anæmi. Anæmi er den mest almindelige CTCAE grad ≥ 3 bivirkning, som er rapporteret i kliniske studier [16].

Forekomsten af MDS/AML hos patienter, som blev behandlet med olaparib i kliniske studier, var < 1,5 %. Størstedelen af tilfældene havde dødelig udgang [16]. Frekvensen ligger inden for den rapporterede frekvens (0,15 % til 1,8 %) for udviklingen af sekundær MDS/AML hos patienter med kræft i æggestokkene [15]. Alle patienter behandlet med olaparib, som udvikler MDS/AML, har tidligere modtaget en række platinbaserede behandlinger. Kausaliteten mellem udviklingen af MDS/AML og behandling med olaparib er fortsat ukendt.

I Studie 19 var de hyppigste uønskede hændelser kvalme (70,6 % vs. 35,9 % i placebogruppen), træthed (63,2 % vs. 46,1 % i placebogruppen), opkastning (35,3 % vs. 14,1 % i placebogruppen), diarré (27,2 % vs. 24,2 % i placebogruppen) og anæmi (22,8 % vs. 7,0 % i placebogruppen) [12]. De hyppigste hændelser \geq grad 3 i Studie 19 kan ses i tabel 8 [12]. Forekomsten af dosisafbrydelser, -reduktioner og -seponeringer på grund af uønskede hændelser var i Studie 19, henholdsvis 34,6 %, 25,7 % og 5,9 %. Dosisafbrydelserne og -reduktionerne forekom hyppigst i de første 3 måneder af behandlingen. De hyppigste bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse eller dosisreduktion, var kvalme, anæmi, opkastning, neutropeni og træthed [16].

Tabel 8. Hyppigste hændelser \geq grad 3 samt frekvensen af MDS og AML i Studie 19 [12]

	Olaparib (n = 136)	Placebo (n = 128)
Trombocytopeni, n (%)	1 (0,7)	0
Anæmi, n (%)	10 (7,4)	1 (0,8)
Neutropeni, n (%)	5 (3,7)	1 (0,8)
Træthed	12 (8,8)	4 (3,1)
Rygsmerter	4 (2,9)	0
Kvalme	3 (2,2)	0
Opkastning	3 (2,2)	1 (0,8)
MDS	NA	NA
AML	NA	NA

Samlet vurdering

Samlet vurderer fagudvalget, at olaparib har **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår bivirkninger. Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib generelt er acceptable og håndterbare i klinisk praksis.

Livskvalitet (vigtig)

Jævnfør protokollen ønskede fagudvalget livskvalitet opgjort som andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet. Fagudvalget ønskede data målt i prioriteret rækkefølge ved enten Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) [20], FACT Ovarian Symptom Index (FOSI) eller EQ-5D [21].

I Studie 19 blev livskvalitet vurderet ved brug af FACT-O, FOSI og trial outcome index (TOI). I analysen anvendes data for FACT-O for hele studiepopulationen fra Studie 19 (data-cutoff 30. juni 2010) [9], da publicerede data for patienter uden BRCA1/2-mutation ikke er tilgængelig. Data er opgjort som andel af patienter, der ikke viste forværring i livskvalitet, dvs summen af dem, der ikke oplevede en forskel, og dem, der oplevede bedring i livskvalitet.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Andel patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		4,3 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR = 0,83 [0,49; 1,42]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andel patienter, der ikke viste forværring i livskvalitet (ingen ændring eller forbedring) målt med FACT-O, var 82,1 % i gruppen behandlet olaparib og 77,8 % i gruppen behandlet med placebo. Den absolutte forskel mellem grupperne er 4,3 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR = 0,83 [0,49; 1,42]) indplacerer olaparib i kategorien ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00.

Baseret på tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at olaparib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår livskvalitet målt ved FACT-O.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **meget 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 *"risk of bias"*. Opgørelsen af data efter BRCA1/2-mutationsstatus blev udført post-hoc, hvorfor randomiseringen ikke er opretholdt i subgruppen uden BRCA1/2-mutation. Dette kan have influeret effektmålene OS og PFS.
- 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 effektestimatet.
- På samtlige effektmål 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.

9.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at olaparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er meget lav).

Nedenstående tabel viser en oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af olaparib per effektmål til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi.

Tabel 10. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
OS	Kritisk	Ingen	Meget lav
PFS	Kritisk	Ingen	Meget lav
Bivirkninger: - Ophør pga. AE'er - AE'er grad 3-4 - Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	Kritisk	Negativ	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet vurdering		Ingen	Meget lav

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på, at olaparib:

- har ingen effekt sammenlignet med placebo, hvad angår de kritiske effektmål OS og PFS.
- har negativ merværdi, hvad angår det kritiske effektmål bivirkninger.

Fagudvalget bemærker desuden, at datagrundlaget for analysen er spinkelt, og at usikkerheden ved analysen er stor, idet der er tale om en planlagt retrospektiv subgruppeanalyse af intervention og komparator.

10 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at olaparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi giver en:

- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bevacizumab. Evidensens kvalitet er ikke vurderet.
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav

11 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at olaparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi giver en:

- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bevacizumab. Evidensens kvalitet er ikke vurderet.
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav

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.

Lægemidlet niraparib er også indiceret til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelialt karcinom i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi. På det foreliggende datagrundlag vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at tage stilling til, om olaparib og niraparib kan ligestilles til denne patientgruppe. De nuværende data på niraparib er af en højere kvalitet end data på olaparib.

13 Referencer

1. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
2. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinier for visitation , diagnostik og kontrol af epiteliale ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. 5. udgave. DgCG. 2016;1–10.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer. 2017.
4. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25.
5. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination. *J Med Chem.* 2015;58(8):3302–14.
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382–92.
7. 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. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852–61.
8. 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. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1579–89.
9. 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. 2016;115(11):1313–20.
10. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I. Olaparib Maintenance Therapy in Patients With Platinum-Sensitive , Relapsed Serous Ovarian Cancer and a BRCA Mutation : Overall Survival Adjusted for Postprogression Poly (Adenosine Diphosphate Ribose) Polymerase Inhibitor Therapy. 2016;
11. 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. 2017;23(Ci).
12. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, 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. *Br J Cancer.* 2018;(September).
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.* 2012;30(17):2039–45.
14. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y, Husain A, Blank S. Gynecologic Oncology Independent radiologic review : Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer ☆. *Gynecol Oncol.* 2019;133(1):105–10.
15. European Medicines Agency EMA. Lynparza EPAR [internet]. 2018. Tilgængelig fra:

https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf

16. European Medicines Agency EMA. Lynparza produktresumé [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_da.pdf
17. European Medicines Agency EMA. Avastin EPAR_OCEANS [internet]. 2012. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf
18. European Medicines Agency EMA. Avastin EPAR_GOG0213 [internet]. 2012. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf
19. European Medicines Agency EMA. Avastin produktresumé [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/avastin-epar-product-information_da.pdf%0D
20. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1809–17.
21. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208.

14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

Formand	Indstillet af
Jørn Herrstedt Forskningsleder, professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland, Region Syddanmark, Region Sjælland og Region Hovedstaden
Mette Hæe Afdelingslæge	Region Midtjylland
Gabor Liposits Overlæge	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
Ekspert	
Bente Lund Overlæge	

Medicinrådets sekretariat

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

15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.

16 Bilag 1: OCEANS

OCEANS (NCT00434642)	
Studiedesign	<p>OCEANS er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter fase 3-studie, der evaluerede effekten og sikkerheden af bevacizumab administreret i kombination med carboplatin og gemcitabin hos kvinder med platinsensitiv recidiverende epithelial kræft i æggestokkene, æggeledere eller primær kræft i bughinden.</p> <p>484 patienter blev randomiseret 1:1 til carboplatin (areal under kurven [AUC] 4, dag 1 hver 21. dag) og gemcitabin (1000 mg/m², dag 1 og dag 8 hver 21. dag) plus bevacizumab (15 mg/kg, dag 1 hver 21. dag) versus carboplatin og gemcitabin plus placebo.</p> <p>Patienterne blev stratificeret efter platinsensitiv sygdom (tilbagefald 6-12 måneder vs. \geq 12 måneder efter sidste platinbaserede behandling) og cytoreduktiv kirurgi for recidiverende epithelial kræft i æggestokkene, æggeledere eller primær kræft i bughinden.</p>
Effektmål	<p>Studiets primære endepunkt var PFS defineret som progression (målt radiologisk via RECIST retningslinjer) eller død, vurderet af investigator.</p> <p>Sekundære endepunkter var objektiv responsrate, responsvarighed, samlet overlevelse (OS), andel af patienter med gastrointestinal perforering (GIP) og andel af patienter med mindst 1 uønsket hændelse.</p>
Opfølgning	Ved data-cutoff var median opfølgning for OS 58,2 måneder i forsøgsarmen og 56,4 måneder i kontrolarmen.
Subgruppeanalyser	For PFS blev der lavet analyser for subgrupper inddelt i forhold til alder, ECOG-status, platinfrit interval (6-12, 12-24, og >24 måneder) og cytoreduktiv kirurgi for recidiverende sygdom.

17 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Risiko for bias – Studie 19	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> Høj risiko for bias for OS og PFS Lav risiko for bias for øvrige effektmål, hvor der tages udgangspunkt i den samlede population 	<p>Randomisering var udført via et interaktivt voice responssystem med et computer-genereret randomiseringssekema. Patienter blev stratificeret efter:</p> <ul style="list-style-type: none"> herkomst tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi respons ved deres sidste platinbaserede kemoterapi.
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias 	<p>Patienter blev randomiseret 1:1 til olaparib- eller placeboarmen. Ingen cross-over var tilladt.</p> <p>Opgørelse af data efter BRCA1/2-mutationsstatus blev udført retrospektivt, hvorfor randomiseringen ikke er opretholdt i subgrupperne.</p>
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias for OS and PFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål 	<p>Både patienter og personale var 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"> Lav risiko for bias for OS and PFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål 	<p>Behandlinger blev maskeret for de, der vurderede effektmål (site investigator) og udførte analyser ved brug af unikke identifikatorer genereret ved randomisering.</p> <p>Da behandling med olaparib er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter, som får aktiv behandling, og hvilke patienter, som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og PFS.</p>
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias 	<p>Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population" og på prædefineret subgruppeniveau.</p>
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias 	<p>De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.</p>
Other bias	-	-

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af olaparib

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 78 months)

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	45/57 (78.9%)	57/61 (93.4%)	HR 0.84 (0.57 to 1.25)	36 fewer per 1.000 (from 146 fewer to 32 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Progressionsfri overlevelse (PFS) (follow up: median 5,6 months)

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^d	none	32/57 (56.1%)	44/61 (72.1%)	HR 0.54 (0.34 to 0.85)	223 fewer per 1.000 (from 369 fewer to 59 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser

1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious ^c	none	8/136 (5.9%)	2/128 (1.6%)	RR 3.76 (0.81 to 17.40)	43 more per 1.000 (from 3 fewer to 256 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	--	-------------	----------

Uønskede hændelser grad 3-4

1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious ^c	none	59/136 (43.4%)	28/128 (21.9%)	RR 1.98 (1.36 to 2.90)	214 more per 1.000 (from 79 more to 416 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Certainty assessment							N ^o of patients		Effect		Certainty	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Olaparib	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Livskvalitet

1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious ^c	none	92/112 (82.1%)	84/108 (77.8%)	RR 0.8300 (0.4893 to 1.4193)	132 fewer per 1.000 (from 397 fewer to 326 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	-------------------------------------	---	-------------	-----------

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

Explanations

- Der nedgraderes, da resultatet er baseret på en planlagt retrospektiv subgruppeanalyse, hvorfor randomiseringen ikke er opretholdt.
- Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.
- CI krydser ikke den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, men der nedgraderes, da kriteriet for OIS ikke er opfyldt.