Medicinrådet

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

Beh

Version 1.0

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 behandlingsvejledninger

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. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling.
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling.

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

Medicinrådets opsummering (dette dokument) baseres på den senest opdaterede evidensgennemgang. Heri indgår den samlede kliniske vurdering af lægemidlerne samt det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I opsummeringen indplaceres lægemidlerne i en eller flere af følgende kategorier:

Anvend
Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer er klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater som standardbehandling til patientpopulationen i det kliniske spørgsmål.

Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Overvej
Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer *ikke* er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler/behandlingsregimer, som er angivet under ”anvend”. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler/ behandlingsregimer angivet under ”overvej”, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede lægemidler under ”anvend”.

Anvend ikke rutinemæssigt
Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer angivet er forbundet med flere ulemper og færre positive effekter end lægemidlerne under ”anvend” (og ”overvej”). Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under ”anvend ikke rutinemæssigt” kun anvendes i særlige tilfælde.

Anvend ikke
Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer er forbundet med væsentlige ulemper. Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under ”anvend ikke” ikke anvendes.

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
Dokumentnummer	215092
Versionsnummer	1.0

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

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

Om opsummeringen

Denne opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til BRCA-muteret (arvelig eller HRD-positiv/somatisk BRCA-muteret) kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden belyser følgende:

- Om der er klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linje vedligeholdelsesbehandling

Opsummeringen er baseret på følgende dokumenter:

- Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden (version 1.1)
- Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden (version 1.0)
- Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden (version 1.1)
- Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primært kræft i bughinden - *Direkte indplacering af rucaparib* (version 1.0)

Dokumenterne er tilgængelige via Medicinrådets hjemmeside.

Væsentlige ændringer i forbindelse med indplacering og opdatering af behandlingsvejledning

Opdaterede data fra de kliniske studier, der indgår i behandlingsvejledningen, samt bredere klinisk erfaring med PARP-hæmmere har givet anledning til flere ændringer i forbindelse med opdatering af behandlingsvejledningen:

- I nuværende klinisk praksis tilrettelægges patienternes behandling på baggrund af, om der er tale om en arvelig eller somatisk BRCA-mutation. Denne opdeling skyldes primært, at patientpopulationerne med hhv. arvelig og somatisk BRCA-muteret sygdom er prognostisk forskellige, hvor patienterne med arvelig BRCA-mutation generelt er yngre og har færre komorbiditeter. Derfor deles indplaceringen af lægemidlerne tilsvarende op efter typen af BRCA-mutation.
- Som følge af opdaterede data fra SOLO1-studiet vedr. olaparib er den kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af nydiagnosticerede patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne og primær bughulekræft blevet ændret, dog kun til patienter med arvelig BRCA-mutation (jf. Tabel 1). Desuden er rucaparib blevet indplaceret.
- Da bevacizumab ikke blev ligestillet med PARP-hæmmere i den tidligere version af behandlingsvejledningen er der ikke længere behov for at dele patienterne op på baggrund af, om de er kandidater til behandling med bevacizumab eller ej.

Bevacizumab indplaceres som tidligere under ”anvend ikke rutinemæssigt” og det tydeliggøres, at behandlingen kun gælder patienter, der er kandidater til behandlingen.

- Da stort set alle patienter med BRCA-mutation behandles med PARP-hæmmere som 1. linje vedligeholdelsesbehandling efter platinbaseret kemoterapi udgår 2. linje vedligeholdelsesbehandling med PARP-hæmmere i behandlingsvejledningen, idet sekventiel behandling ikke anbefales.

Om kræft i æggestokkene, æggelederne og primær bughulekræft

Kræft i æggestokkene, æggelederne og primær bughulekræft 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. Ca. 70 % af patienter med kræft i æggestokkene har abdominal spredning eller fjernmetastaser (FIGO stadie III-IV) på diagnosetidspunktet, hvilket er medvirkende til en samlet 5-års overlevelse på under 50 %. Ca. 90 % af tilfældene er af epitelial type (karcinomer), heraf er ca. 70 % af typen high-grade serøst karcinom (HGSC). 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. BRCA-mutationer kan være både arvelige eller somatiske. Tumorer med BRCA-mutation vil oftest også have homolog rekombinationsdefekt (HRD), men HRD kan også forekomme i ikke-BRCA-muterede tumorer. Patienter med BRCA-mutation har generelt en bedre prognose. 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. Efterfølgende behandling afhænger af patientens sygdomsstadie, operationsresultat og sundhedsmæssige status. Patienter med avanceret kræft i æggestokkene behandles som standard med adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi bestående af carboplatin og paclitaxel (taxan). Patienter med BRCA-mutation, som responderer på kemoterapien, tilbydes vedligeholdelsesbehandling. Nuværende 1. linje vedligeholdelsesbehandling til patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene består af behandling med en af Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-hæmmerne olaparib eller niraparib, der tidligere er blevet vurderet at være klinisk ligeværdige og dermed ligestillede.

I tillægget til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene er det blevet vurderet, om PARP-hæmmeren rucaparib kan ligestilles med niraparib og olaparib.

Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler er baseret på en samlet gennemgang af lægemidlernes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne.

Den kliniske vurdering af lægemidler til 1. linjebehandling er opdelt i arvelig og somatisk BRCA-muteret kræft i æggestokkene. Det skyldes, at det er vanlig praksis at teste, om patienter med BRCA-mutation har en arvelig eller en somatisk BRCA-mutation, inden behandling med PARP-hæmmer igangsættes. Patienter med arvelig BRCA-mutation har generelt en bedre prognose end patienter med somatisk BRCA-mutation og de to patientgrupper behandles forskelligt i dansk klinisk praksis.

Patienter med *arvelig* BRCA-muteret kræft i æggestokkene

For nydiagnosticerede patienter med *arvelig* BRCA-muteret kræft i æggestokkene vurderer Medicinrådet, at olaparib er en bedre behandling end niraparib og rucaparib, da olaparib er det eneste PARP-hæmmer med dokumenteret overlevelsesgevinst. Derfor placeres olaparib som det eneste lægemiddel i kategorien ”anvend”. Desuden vurderes, at der for niraparib og rucaparib ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på effekt og sikkerhed, og de er derfor betragtet som ligestillede i kategorien ”overvej”, jf. Tabel 1.

Patienter med arvelig BRCA-mutation er generelt yngre og har færre komorbiditeter, og deres prognose er god. Efterlevelsesprocenten er sat til 95 %, da det vurderes at langt størstedelen af nydiagnosticerede patienter med avanceret arvelig BRCA-muteret *high-grade* kræft i æggestokkene bør tilbydes olaparib.

Tabel 1. Medicinrådets indplacering af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med avanceret arvelig BRCA-muteret *high-grade* kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden (1. linje vedligeholdelsesbehandling)

	Lægemiddel og dosis	Behandlingsvarighed
Anvend til 95 % af populationen*	Olaparib, 2 tabletter á 150 mg, 2 gange dagligt	2 år eller indtil progression
Overvej	Niraparib, 2 eller 3 kapsler á 100 mg, 1 gang dagligt	3 år eller indtil progression
	Rucaparib, 2 tabletter á 300 mg, 2 gange dagligt	2 år eller indtil progression
Anvend ikke rutinemæssigt	Bevacizumab, 15 mg/kg, hver 3. uge**	15 måneder eller indtil progression
Anvend ikke	-	-

* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.
** Såfremt patienten ikke ønsker BRCA-test, ikke tåler PARP-hæmmer behandling, PARP-hæmmer er kontraindiceret (fx ved hæmatologisk komorbiditet) eller patienten af anden årsag ikke ønsker behandling med PARP-hæmmer, kan behandling med bevacizumab i kombination med kemoterapi overvejes, hvis patienten er kandidat til bevacizumab.

Patienter med *somatisk* BRCA-muteret kræft i æggestokkene

For nydiagnosticerede patienter med somatisk BRCA-muteret kræft i æggestokkene vurderer Medicinrådet, at de tre lægemidler olaparib, niraparib og rucaparib kan ligestilles i kategorien ”anvend”, jf. Tabel 2.

Patienter med somatisk BRCA-mutation udgør en heterogen gruppe, hvorfor der er større behov for at kunne tage individuelle patienthensyn. Derfor sættes efterlevelsesprocenten til 70 %.

Tabel 2. Medicinrådets indplacering af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med avanceret somatisk BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden (1. linje vedligeholdelsesbehandling)

	Lægemiddel og dosis	Behandlingsvarighed
Anvend til 70 % af populationen*	Olaparib, 2 tabletter á 150 mg, 2 gange dagligt	2 år eller indtil progression
	Niraparib, 2 eller 3 kapsler á 100 mg, 1 gang dagligt	3 år eller indtil progression
	Rucaparib, 2 tabletter á 300 mg, 2 gange dagligt	2 år eller indtil progression
Overvej	-	-
Anvend ikke rutinemæssigt	Bevacizumab, 15 mg/kg, hver 3. uge**	15 måneder eller indtil progression
Anvend ikke	-	-

* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.
** Såfremt patienten ikke ønsker BRCA-test, ikke tåler PARP-hæmmer behandling, PARP-hæmmer er kontraindiceret (fx ved hæmatologisk komorbiditet) eller patienten af anden årsag ikke ønsker behandling med PARP-hæmmer, kan behandling med bevacizumab i kombination med kemoterapi overvejes, hvis patienten er kandidat til bevacizumab.

Tabel 1 og 2 erstatter Tabel 4 og 5 i Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden.

Medicinrådet har indplaceret bevacizumab i ”anvend ikke rutinemæssigt” både til patienter med arvelig og somatisk BRCA-mutation (Tabel 1 og 2). Bevacizumab er ikke blevet sammenlignet med rucaparib, da det tidligere er vurderet, at bevacizumab ikke er ligestillet med niraparib og olaparib. Bevacizumab i kombination med kemoterapi kan dog anvendes 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.

Patienter med BRCA-muteret, platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (2. linje vedligeholdelsesbehandling)

Medicinrådet har tidligere vurderet, at der for niraparib og olaparib ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed til 2. linje vedligeholdelsesbehandling. Stort set alle patienter med BRCA-mutation behandles med PARP-hæmmere som 1. linje vedligeholdelsesbehandling efter platinbaseret kemoterapi og derfor udgår 2. linje vedligeholdelsesbehandling med PARP-hæmmere i behandlingsvejledningen. Derfor udgår Tabel 6 i Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden.

Baggrund for den samlede vurdering af lægemidler til 1. linje vedligeholdelsesbehandling

Evidensgrundlaget

Evidensgennemgangen inkluderer tre randomiserede studier som det primære evidensgrundlag for vurderingen af lægemidler til nydiagnosticerede patienter med BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden. De tre randomiserede studier er dobbeltblindede og undersøger effekt og sikkerhed af hhv. rucaparib, niraparib og olaparib over for placebo som vedligeholdelsesbehandling efter respons på 1. linje behandling (kirurgi og platinbaseret kemoterapi) til nydiagnosticerede patienter med kræft i æggestokkene. ATHENA-MONO-studiet vedr. rucaparib og PRIMA-studiet vedr. niraparib inkluderer en subpopulation af patienter med HRD. Blandt de HRD-positive patienter havde hhv. ca. 50 % og ca. 60 % en mutation i BRCA-genet, heraf havde ca. halvdelen i ATHENA-MONO studiet en arvelig BRCA-mutation. I SOLO1-studiet vedr. olaparib havde stort set alle de inkluderede patienter arvelig BRCA-muteret kræft i æggestokkene.

Resultaterne vedrørende lægemidlernes effekt og sikkerhed er baseret på naive sammenligninger mellem studierne, da der ikke direkte sammenlignelige data for alle lægemidlerne. Samlet set vurderes de randomiserede studier hver især at være af høj kvalitet, men der er forskelle mellem studiepopulationerne, som kan bidrage til usikkerhed ved sammenligning af studiernes resultater. Disse omfatter bl.a., at patienterne i ATHENA-MONO og PRIMA var ældre og flere havde kræft i stadie IV end i SOLO1. Dette kan påvirke prognosen og dermed effekten på overlevelse. Forskelle i studiernes opfølgningstid medfører desuden, at der er forskel på, hvor modne data fra studierne er.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne
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.

I den tidligere vurdering af olaparib og niraparib var OS-data umodne i både SOLO-1 og PRIMA, 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. Efter 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 viser en overlevelsesgevinst for olaparib blandt patienter med arvelig BRCA-mutation. Hverken niraparib eller rucaparib giver en statistisk signifikant eller klinisk relevant øget overlevelse sammenlignet med placebo. Da effekten af lægemidlerne ikke er sammenlignet direkte, er det vanskeligt at vurdere, om olaparib er bedre end niraparib og rucaparib. De opdaterede OS-data vedr. olaparib vægtes imidlertid højt, og samlet vurderes det, at der er en klinisk relevant forskel i effekten på 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.

I den naive sammenligning af rucaparib med olaparib og niraparib vurderes det, at lægemidlerne er sammenlignelige, hvad angår effekten på PFS. Samlet set vurderes det desuden, at der ikke er klinisk betydende 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.

Med udgangspunkt i det ovenstående, hvor OS-data for olaparib vægtes højt, findes der ikke 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. For patienter med somatisk BRCA-mutation vurderes det, at de tre lægemidler er klinisk ligestillede. Når olaparib ikke placeres som 1. valg til patienter med somatisk BRCA-mutation skyldes det, at SOLO1-studiet kun inkluderer få patienter med somatisk BRCA-mutation, og evidensen for at olaparib medfører en overlevelsesgevinst blandt disse patienter er derfor svagere.

Andre overvejelser
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. Efterlevelsesprocenten i den kliniske rækkefølge af lægemidler giver mulighed for, at der kan tages individuelle patienthensyn.

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for opstart af behandling
Behandlingskriterier for 1. linje vedligeholdelsesbehandling er angivet i Tabel 3 nedenfor. Patienter kan som standard påbegynde behandling 6-12 uger efter afsluttet kemoterapi.

Tabel 3. Behandlingskriterier for 1. linje vedligeholdelsesbehandling

Behandlingslinje	Initial behandling i forbindelse med primær diagnose
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

Kriterier for seponering og dosisjustering

Olaparib
Patienterne startes på 300 mg olaparib i tabletform to gange dagligt. Patienter med GFR mellem 0-50 ml/min. startes på en reduceret dosis. For de øvrige patienter kan dosis reduceres ved behov efter påbegyndelse af behandling. Det vurderes, at ca. 80 % opstartes på fuld dosis, mens ca. 20 % af patienterne dosisjusteres. Heraf vurderes det, at ca. 15 % dosisjusteres til 250 mg to gange dagligt og ca. 5 % til 200 mg 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.

Niraparib
Standarddoseringen er 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 (≥ 150,000/µl). Det estimeres, at ca. 10 % af patienterne starter på en dosis på 300 mg og at ca. 60 % af patienterne starter på en dosis på 200 mg. Ca. 30 % vurderes at skulle dosisreduceres til 100 mg. Det vurderes, 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.

Rucaparib
Den anbefalede dosis af rucaparib er 600 mg to gange dagligt. Det skønnes, at dosisreduktion vil være nødvendig for ca. halvdelen af patienterne, heraf at ca. 20 % vil

blive dosisreduceret til 500 mg to gange dagligt, og at ca. 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.

Monitorering af behandling
Scanning for sygdomsprogression foretages hver 12. uge. Ved påbegyndelse af behandling tages ugentlige blodprøver de første 4 uger, herefter hver fjerde uge, hvor der måles hæmatologi, væsketal, levertal og tumormarkører. Der kan evt. foretages telefonkontrol 1-2 uger efter opstart.

Skift mellem præparater
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 anden PARP-hæmmer overvejes.

Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler i kategorierne ”anvend” og ”overvej” med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population. Det kliniske sammenligningsgrundlag skal anvendes i en eventuel omkostningsanalyse samt i forbindelse med Amgros’ udbud.

Den forventede dosisjustering af olaparib og niraparib er tidligere beskrevet i det kliniske sammenligningsgrundlag for recidiverende BRCA-muteret kræft i æggestokkene, afsnit 8 i Baggrund for Medicinrådets 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 olaparib og niraparib, og omfanget af dosisreduktioner er derfor blevet tilpasset. Den forventede dosisjustering for rucaparib er baseret på studiedata. Gennemsnitlige dosisreduktioner og gennemsnitligt dagligt forbrug af lægemiddel er nu estimeret for et samlet behandlingsforløb, jf. Tabel 4, og ikke som tidligere hhv. fra behandlingsstart indtil 3 måneder og fra 3 måneder til behandlingsophør.

Tabel 4: Gennemsnitligt dagligt forbrug af lægemiddel for et samlet behandlingsforløb for en gennemsnitlig population med nydiagnosticeret, BRCA-muteret, platinsensitiv, *high-grade* epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi.

Lægemiddel	Dosis	Andel af patienter (%)	Sammenligningsgrundlag (dagligt forbrug)	Gennemsnitligt dagligt forbrug
Olaparib	300 mg to gange dagligt	80	2 tabletter á 150 mg to gange dagligt	3,5 tabletter af 150 mg og 0,5 tabletter á 100 mg (575 mg i alt)
	250 mg to gange dagligt	15	1 tablet á 150 mg og 1 tablet á 100 mg to gange dagligt	
	200 mg to gange dagligt	5	2 tabletter á 100 mg to gange dagligt	
Niraparib	300 mg én gang dagligt	10	3 kapsler á 100 mg én gang dagligt	1,8 kapsler á 100 mg (180 mg i alt)
	200 mg én gang dagligt	60	2 kapsler á 100 mg én gang dagligt	
	100 mg én gang dagligt	30	1 kapsler á 100 mg én gang dagligt	
Rucaparib	600 mg to gange dagligt	50	2 tabletter á 300 mg to gange dagligt	2 tabletter á 300 mg, 0,8 tabletter á 250 mg og 1,2 tabletter á 200 mg (1040 mg i alt)
	500 mg to gange dagligt	20	2 tabletter á 250 mg to gange dagligt	
	400 mg to gange dagligt	30	2 tabletter á 200 mg to gange dagligt	

Ved behandling af nydiagnosticerede patienter er der mulighed for en behandlingslængde på maksimalt 2 år for olaparib og rucaparib og maksimalt 3 år for niraparib (se Tabel 1). Dog antages det på baggrund af PFS-resultaterne og fagudvalgets erfaring med behandling med olaparib og niraparib, at behandlingstiden for de tre lægemidler ikke er væsentlig forskellig, og at omfanget af patienter, der kan forventes at gennemgå den fulde behandlingslængde for niraparib på 3 år er minimal. På den baggrund fastsættes perioden for sammenligning til 2 år for alle tre lægemidler.

Det kliniske sammenligningsgrundlag for de klinisk ligestillede lægemidler under ”anvend” og ”overvej” baseres på gennemsnitlige daglige doser af lægemiddel og en sammenligningsperiode på 2 år, jf. Tabel 5. Til patienter med arvelig BRCA-muteret kræft i æggestokkene er olaparib placeret i kategorien ’anvend’, mens niraparib og rucaparib er placeret i ’kategorien ’overvej’. Til patienter med somatisk BRCA-muteret kræft i æggestokkene er alle tre lægemidler placeret i kategorien ’anvend’.

Tabel 5. Samlet klinisk sammenligningsgrundlag over en 2-årig periode (730,5 dage) for olaparib, niraparib og rucaparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticeret, BRCA-muteret, platinsensitiv, high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden

Lægemiddel	Gennemsnitlig daglig dosis	Totaldosis i behandlingsperioden
Olaparib	3,5 tabletter af 150 mg og 0,5 tabletter á 100 mg (575 mg i alt)	420.037,5 mg
Niraparib	1,8 kapsler á 100 mg (180 mg i alt)	131.490 mg
Rucaparib	2 tabletter á 300 mg, 0,8 tabletter á 250 mg og 1,2 tabletter á 200 mg (1040 mg i alt)	759.720 mg

Omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation

Det vurderes, at de behandlingsrelaterede omkostninger, herunder omkostninger til administration, monitorering og bivirkninger, udover prisen på lægemidlet, ikke er væsentligt forskellige for olaparib, niraparib og rucaparib. På den baggrund vil der ikke blive udarbejdet en omkostningsanalyse, og rangeringen af lægemidlerne vil udelukkende blive baseret på lægemiddelpriser.

Versionslog

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

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk