

Medicinrådets anbefaling vedr. olaparib i kombination med bevacizumab til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af avanceret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden

- For patienter med epitelcelle highgrade karcinom og homolog rekombinationsdefekt (HRD+), men uden BRCA1/2-mutation

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. april 2024

Ikrafttrædelsesdato 24. april 2024

Dokumentnummer 194369

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Olaparib (Lynparza)

Indikation EMAs indikation: Olaparib i kombination med bevacizumab er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med fremskreden (FIGO trin III og IV) highgrade epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som har responderet (komplet eller delvist) efter afslutning af platinbaseret førstelinjekemoterapi i kombination med bevacizumab, og hvis cancer er associeret med homolog rekombinationsmangel (HRD) positiv status defineret af enten en BRCA1/2-mutation og/eller genomisk ustabilitet.

NB. I denne vurdering er indikationen begrænset til patienter med HRD-positiv status uden BRCA 1/2-mutation (BRCAwt).

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01XX46

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 11. februar 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 31. januar 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. marts 2024

Rådets anbefaling 24. april 2024

Sagsbehandlingstid 58 dage (11 uger og 3 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gynækologisk kræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** olaparib i kombination med bevacizumab til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af fremskreden kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden for patienter med epitelcelle highgrade karcinom og homolog rekombinationsdefekt (HRD+), men uden BRCA1/2-mutation.

Medicinerådet vurderer, at olaparib i kombination med bevacizumab ikke er et dårligere behandlingsalternativ end den nuværende standardbehandling niraparib. Begge behandlinger kan udskyde tid til sygdomsforværring. Der er dog også bivirkninger ved begge behandlinger, som hyppigst er kvalme og træthed.

Omkostningerne for de to behandlinger er på samme niveau. Derfor anbefaler Medicinerådet olaparib i kombination med bevacizumab som en mulig standardbehandling.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 25. april 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Lægemiddelvirksomheden AstraZeneca har anmodet Medicinrådet om en revurdering af anbefalingen fra den 23. juni 2021, hvor Medicinrådet ikke anbefalede olaparib i kombination med bevacizumab (olaparib + bevacizumab) som 1. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med avanceret, highgrade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden (videre omtalt som kræft i æggestokkene) for patienter med homolog rekombinationsdefekt (HRD+). Lægemiddelvirksomheden har efterfølgende anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen på baggrund af ny pris og med udgangspunkt i en sammenligning med niraparib, som siden den 23. juni 2021 har været anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling.

Medicinrådets opdaterede vurdering af olaparib + bevacizumab omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Vurderingen tager udgangspunkt i opdateret dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca, hvor der indgår både nye data for den samlede overlevelse (> 2-års længere opfølgningstid i forhold til den oprindelige vurdering) og en ny sundhedsøkonomisk model. Baseret på det indsendte materiale i ansøgningen begrænser revurderingen sig til vedligeholdelsesbehandling af patienter med avanceret HRD+ kræft i æggestokkene, som ikke har *breast cancer gene* (BRCA)-mutation (BRCAwt), der i dag behandles med niraparib. Det har ikke været muligt for Medicinrådet at tage stilling til patienter med BRCA1/2-mutationer (BRCAm), som i dag tilbydes olaparib monoterapi, baseret på den indsendte ansøgning.

Avanceret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden

Hvert år diagnosticeres ca. 450-550 patienter i Danmark med kræft i æggestokkene, og diagnosen udgør ca. 2,8 % af alle kræfttilfælde blandt kvinder. Medianalderen for diagnositidspunktet er 63 år. Tidlige stadier af sygdommen er ofte asymptomatiske på grund af den frie beliggenhed i det lille bækken. Således har ca. 70-80 % af patienter med kræft i æggestokkene lokal spredning eller avanceret sygdom (stadium III-IV) på diagnositidspunktet [1]. 5-års overlevelseshraten er ca. 40-50 % for patienter med avanceret sygdom [2,3]. Da det har betydning for prognose og behandlingsvalg, anbefales det, at patienter udredes i forhold til BRCA- og HRD-status [4].

Olaparib i kombination med bevacizumab

Olaparib tilhører gruppen af selektive Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-inhibitorer, der hæmmer aktivering af enzymerne, PARP-1, -2 og -3 [5]. Hæmning af PARP-enzymene resulterer i brud på DNA'et kaldet DNA-dobbeltstrengsbrud. Disse brud reparerer normalt via homolog rekombination, men i HRD-positive celler vil dobbeltstrengsbrud akkumulere og medføre celledød i tumoren. Olaparib er for den ansøgte indikation om vedligeholdelsesbehandling til HRD+ patienter med BRCAwt kombineret med bevacizumab, et monoklonalt antistof, der binder sig til *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Dette hæmmer dannelsen af nye blodkar i tumoren og normaliserer de eksisterende blodkar, hvorved tumorvæksten hæmmes [6].



Behandling med olaparib administreres i maksimum 2 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Bevacizumab administreres i op til 15 måneder eller indtil sygdomsprogression.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med avanceret kræft i æggestokkene tilbydes kirurgi, såfremt det er muligt, efterfulgt af kemoterapiregimet carboplatin i kombination med paclitaxel.

Vedligeholdelsesbehandling tilbydes afhængigt af forskellige faktorer som HRD- og BRCA-status. Nuværende vedligeholdelsesbehandling for patienter med HRD+ og BRCAwt-status er PARP-hæmmeren niraparib i maksimum 3 år.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering tager udgangspunkt i en indirekte sammenligning af effekt og sikkerhed for vedligeholdelsesbehandling med olaparib + bevacizumab fra studiet PAOLA-1 vs. niraparib fra studiet PRIMA. Både PAOLA-1 og PRIMA er placebo-kontrollerede multicenter fase III-studier med udgangspunkt i avanceret kræft i æggestokkene. Begge studier randomiserede både HRD+/HRD- og BRCAwt/BRCAm-patienter. Andelen af patienter, som er HRD+ BRCAwt, udgør i begge studiepopulationer ca. 20 % af den samlede patientpopulation. Ansøger opdeler i ansøgningen patienter med HRD+ BRCAwt i henholdsvis lav og høj-risiko patienter, hvor patienter med lav-risiko defineres som patienter i stadie III uden makroskopisk restsygdom efter operation. Lav-risiko patienter indgår i PAOLA-1-studiet, men er ikke inkluderet i PRIMA-studiet og er derfor ligeledes frasorteret i sammenligningen af PFS og sikkerhed. I dansk klinisk praksis vurderes inddelingen af patienter i lav- og høj-risiko at være uden betydning for behandlingsvalg for patienter med HRD+, og det forventes at være uden betydning for behandlingseffekten. Yderligere behandles begge risikogrupper med niraparib i dansk klinisk praksis, hvormed der i vurderingen ikke skelnes imellem lav- og høj-risiko patienter.

Femårsoverlevelseshraten for HRD+ BRCAwt-populationen ved behandling med olaparib + bevacizumab i PAOLA-1 er på 54,7 %, medianen er endnu ikke nået ved seneste data cut (median 61,7-måneders opfølgning). For niraparib er der ikke tilgængelige overlevelseshrater, og det er derfor ikke muligt med en formel sammenligning mellem OS for olaparib + bevacizumab og niraparib baseret på det nuværende begrænsede datagrundlag.

Vurderingen af PFS er baseret på en uforankret *Matching-adjusted indirect comparison* MAIC-analyse for HRD+ patienter (både BRCAm og BRCAwt), hvorfra høj-risikopatientpopulationen fra PAOLA-1-studiet justeres, så den matcher patientpopulationen i PRIMA-studiet på flest mulige parametre. Den mediane PFS estimeres for olaparib + bevacizumab til 35,0 (95 % CI: 23,2; NA) måneder vs. 22,0 (95 % CI: 19,3; NA) måneder for niraparib og en HR på 0,57 (95 % CI: 0,41; 79) i den justerede population. Vurderingen er ligeledes suppleret med en deskriptiv sammenligning af PFS-data på HRD+ BRCAwt patienter fra begge studier. PAOLA-studiet viser en median PFS på 30,0 måneder for olaparib + bevacizumab sammenlignet med 16,6 måneder for placebo + bevacizumab (HR på 0,47 (95 % CI 0,32; 0,70)). I PRIMA var median PFS 19,6 måneder



ved behandling med niraparib sammenlignet med 8,2 mdr. i placeboarmen (HR på 0,66 (95 % CI 0,44; 1,00)).

Oplysninger vedr. helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) er indsamlet forskelligt i PAOLA-1 og PRIMA, hvorfor en formel sammenligning ikke kan udføres. Livskvalitetsdata er derfor sammenlignet deskriptivt. Der er i begge studier anvendt flere værktøjer, herunder EQ-5D-5L, og der er ikke indikationer for klinisk relevante ændringer i HRQoL over tid for hverken olaparib + bevacizumab (ITT- og HRD+-populationen) eller niraparib (ITT-populationen).

Sikkerhedsdata er sammenlignet naivt, men efter PAOLA-1-populationen er justeret efter samme parametre, som indgår i MAIC-analysen for PFS (dog ikke selekteret på HRD, idet sikkerhedsdata ikke er tilgængelige for HRD+ subpopulationen i PRIMA). Frekvensen af hændelser af grad ≥ 3 er 70 % blandt patienter i niraparib-armen mod 60 % i olaparib + bevacizumab-armen. De mest hyppige uønskede hændelser ved begge behandlinger er kvalme og træthed og hæmatologiske uønskede hændelser. Anæmi er den hyppigste svære uønskede hændelse og er rapporteret for 18 % grad ≥ 3 for olaparib + bevacizumab-armen i PAOLA-1-studiet. For niraparib-armen i PRIMA-studiet bliver anæmi grad ≥ 3 rapporteret for 31 %. Sikkerhedsdata fra PRIMA skal dog tolkes med forbehold for, at doseringen er blevet nedjusteret siden studieprotokollen.

De største usikkerheder i vurderingen er de begrænsede tilgængelige OS-data for begge behandlinger og forskellene mellem studiedesign og patientpopulationer i de to studier, hvilket vanskeliggør sammenligningen mellem olaparib + bevacizumab vs. niraparib. Resultatet fra den indirekte sammenligning skal derfor tages med forbehold.

Baseret på det tilgængelige datagrundlag vurderer Medicinrådet samlet set, at behandling med olaparib + bevacizumab som minimum er ligeværdig med behandling med niraparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med HRD+ BRCAwt kræft i æggestokkene.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt to sundhedsøkonomiske analyser opdelt på patienter med henholdsvis lav og høj risikostatus. Medicinrådet anvender dog kun den sundhedsøkonomiske analyse for patienter med høj risikostatus, da der jf. ovenstående ikke skelnes mellem lav og høj risikostatus i dansk klinisk praksis.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på HRD+ BRCAwt-patientpopulationen i PAOLA-1-studiet. De usikkerheder, der vedrører datagrundlaget for denne population, er således de samme som i opgørelsen af klinisk effekt og sikkerhed.

Idet olaparib + bevacizumab og niraparib er vurderet klinisk ligeværdige, består den sundhedsøkonomiske analyse af en omkostningsanalyse, hvor inkrementelle omkostninger mellem de to behandlinger estimeres over en tidshorizont på 10 år. Fra PAOLA-1-studiet anvendes data på behandlingsvarighed (TTD) og overlevelse (OS). Behandlingsvarigheder og overlevelse for patienter i behandling med olaparib + bevacizumab anvendes derfor for både patienter i behandling med olaparib + bevacizumab og patienter i behandling med niraparib.



OS-data fra PAOLA-1 kan anvendes i begge behandlingsarme, da data alene anvendes til estimering af andel patienter, der er i live, og afholder omkostninger til monitorering efter endt behandling.

Ligeledes vurderer Medicinrådet, at der kun er mindre usikkerhed forbundet med at anvende data på behandlingsvarighed for olaparib + bevacizumab som proxy for behandlingsvarighed for niraparib, idet der kun anvendes ekstrapolerede kurver for behandlingsvarighed i år 0 til 3, og niveauerne frem til år 2 vurderes klinisk plausible og i overensstemmelse med estimerterne fra PRIMA-studiet fra Medicinrådets tidligere vurdering af niraparib til HRD+ BRCAwt-patienter. Medicinrådet vurderer dog, at der er flere sandsynlige forløb for behandlingsvarigheden, hvormed resultatet af Medicinrådets analyse præsenteres som et spænd mellem to scenarier for ekstrapolering af behandlingsvarigheden.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der yderligere foretaget ændringer i analysen (fx anvendt dosis af lægemidlerne), så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets analyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem olaparib + bevacizumab og niraparib er ca. [redacted]. De samlede inkrementelle omkostninger er drevet af forskelle i lægemiddelomkostninger til olaparib + bevacizumab og niraparib, hvor følsomhedsanalyser viser, at de inkrementelle omkostninger i begge scenarier er følsomme overfor anvendt dosis af lægemidlerne. Ligeledes er omkostningerne følsomme overfor, hvor stor en andel af patienterne, der modtager bevacizumab i 1. linje i kombination med olaparib og i 2. linje som efterfølgende behandling efter niraparib. Resultaterne er robuste overfor ændringer i bivirkningsomkostninger og ekskludering af spild.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede tal

	Olaparib + bevacizumab	Niraparib	Forskel
Scenarie 1 Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenarie 2 Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Forskel i omkostninger		Beregnet med AIP: -77.030 – -12.127 kr. Beregnet med SAIP: [redacted]	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at introduktionen af olaparib + bevacizumab med et markedsoptag på 2/3 af HRD+ BRCAwt-patienter vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] kr. i år 5. Er analysen udført med AIP, er behandling med olaparib + bevacizumab forbundet med færre omkostninger end niraparib i begge scenarier, hvorfor budgetkonsekvenserne bliver negative (-4,2 – -0,3 mio. kr. i år 5).



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Avanceret kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden	12
1.3	Olaparib og bevacizumab.....	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	PAOLA-1	17
2.2.2	PRIMA	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	19
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål.....	21
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	22
2.4.2	Samlet overlevelse (OS)	23
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	26
2.4.4	Helbredsrelateret livskvalitet.....	29
2.5	Sammenligning af sikkerhed	31
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	34
3.1	Analyseperspektiv.....	35
3.2	Model.....	35
3.2.1	Behandlingsvarighed (TTD)	36
3.3	Omkostninger	38
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	38
3.3.2	Administrationsomkostninger	39
3.3.3	Monitoreringsomkostninger	39
3.3.4	Omkostninger til uønskede hændelser.....	40
3.3.5	Efterfølgende behandlinger	41
3.3.6	Patientomkostninger	44
3.3.7	HRD-test omkostninger.....	45
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyser	45
3.5	Resultater.....	47
3.5.1	Medicinrådets følsomhedsanalyser	48



4.	Budgetkonsekvenser	52
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	52
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	52
5.	Referencer	53
6.	Sammensætning af fagudvalg	57
7.	Versionslog	58
8.	Bilag	59
8.1	Referencer identificeret i ansøgers SLR	59
8.2	Baseline patientkarakteristika fra ITT, PAOLA-1 og PRIMA	70
8.3	PAOLA-1 og PRIMA for ITT og fra højrisiko populationen i PAOLA-1	73
8.4	Subgruppeanalyser for PAOLA-1	74
8.5	Subgruppeanalyser for SOLO-1	75
8.6	Kaplan-Meier estimater for OS fra PAOLA-1	76
8.7	Uønskede hændelser fra PAOLA-1 opgjort alt efter BRCA-status	78



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægefaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 57.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BRCA 1+2:	To specifikke gener involveret i homolog rekombination (<i>Breast cancer gene</i>)
CI:	Konfidensinterval
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life five-dimension, five-level questionnaire</i>
FDA:	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FIGO:	<i>Federation of International Gynaecology and Obstetrics</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HGSC:	High-grade serøst karcinom (<i>High-grade serous carcinoma</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRD:	Homolog rekombinations-defekt (<i>Homologues recombination deficiency</i>)
HRD-:	Patienter med intakt homolog rekombination i tumorvævet
HRD+:	Patienter med defekt homolog rekombination i tumorvævet
HRP:	<i>Homologues recombination proficient</i> . Det samme som HRD-negativ
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PARP:	Poly-ADP-ribose-polymerase
PARPi:	Poly-ADP-ribose-polymerase hæmmer (<i>Poly-ADP-ribose-polymerase inhibitor</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PFS2:	Progressionsfri overlevelse efter næste behandlingslinje er påbegyndt
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)



PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Lægemiddelvirksomheden AstraZeneca har anmodet Medicinrådet om en revurdering af anbefalingen fra den 23. juni 2021, hvor Medicinrådet ikke anbefalede olaparib i kombination med bevacizumab (olaparib + bevacizumab) som 1. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med avanceret, highgrade epitelcellekræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden (videre omtalt samlet som kræft i æggestokkene) for patienter, der har homolog rekombinationsdefekt (HRD+).

Anmodningen om revurdering af anbefalingen sker på baggrund af ny pris og opdateret dokumentation. Revurderingen tager udgangspunkt i en sammenligning med niraparib, som siden den 23. juni 2021 har været anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til den del af patienterne, som ikke har *breast cancer gene* (BRCA)-mutation (BRCAwt). Medicinrådets opdaterede vurdering af olaparib + bevacizumab omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Til forskel for den oprindelige vurdering begrænser revurderingen sig til vedligeholdelsesbehandling af patienter med BRCAwt. Revurderinger tager ikke stilling til patienter med BRCA1/2-mutationer (BRCAm), som i dag tilbydes olaparib monoterapi som vedligeholdelsesbehandling.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 17. september 2020.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Avanceret kræft i æggestokkene, æggelejerne eller primær kræft i bughinden

Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Der diagnosticeres omkring 450-550 nye tilfælde om året, og ved udgangen af 2016 levede 4.697 kvinder med sygdommen [1,3]. Omkring 90 % af tilfældene er epitiale karcinomer, og heraf er størstedelen af typen high-grade serøst karcinom (HGSC). I årene 2016-2019 blev 268-307 patienter pr. år diagnosticeret med HGSC [2].

Kræft i æggestokkene udgør i alt 2,8 % af alle kræfttilfælde hos kvinder, og livstidsrisikoen for at udvikle sygdommen er ca. 2 %. Medianalder for diagnosen er 63 år. Overlevelsen er afhængig af alder ved diagnosen samt sygdomsstadiet (FIGO-stadium, herfra blot benævnt stadium). 5-års overlevelseshæfter for stadium I, II, III og IV er for danske patienter opgjort til henholdsvis 93, 76, 41 og 23 % med faldende respektive værdier ved stigende alder på diagnosetidspunktet [2,7]. Tidlige stadier af sygdommen er ofte asymptomatiske på grund af æggestokkenes frie beliggenhed i det lille bækken. Således har ca. 70-80 % af patienter med kræft i æggestokkene på diagnosetidspunktet



lokal spredning eller avanceret sygdom (stadium III-IV) [1], hvilket er kraftigt medvirkende til en 5-års overlevelse på ca. 40-50 % [2,3].

Mutationer i 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 [8–10]. BRCA-mutationer kan være både germline eller somatiske. I dansk klinisk praksis behandles disse på samme måde, hvorved BRCA-mutationer i denne vurdering bruges som fællesbetegnelse for begge typer. Patienter med BRCA1/2-mutation har generelt en bedre prognose end patienter med BRCAwt, fordi mutationerne giver et signifikant bedre respons på både platinbaseret kemoterapi og hæmmere af Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARPi) [11–13].

Ved kræft i æggestokkene er der tilfælde, hvor tumorcellerne ikke længere er i stand til at reparere DNA-skader, dette betegnes som HRD+ kræftsygdom. En betydelig del (ca. 60 %) af HRD+ patienter har BRCA-mutation, men patienter med BRCAwt kan dog også være HRD+ [9,13–16]. Alle BRCAm-patienter er dog HRD+.

Det anbefales i nuværende klinisk praksis, at alle patienter med kræft i æggestokkene udredes i forhold til BRCA- og HRD-status [4]. Ud fra en antagelse om samlet 520 ny diagnosticerede patienter om året i god almen tilstand, opdeles patienterne i tre subpopulationer:

- HRD+ BRCAm-patienter: Ca. 155 patienter om året.
- HRD+ BRCAwt-patienter: Ca. 105 patienter om året.
- HRD- BRCAwt-patienter: Ca. 260 patienter om året. Disse er ikke omfattet af EMA-indikationen for olaparib i kombination med bevacizumab.

1.3 Olaparib og bevacizumab

Olaparib (Lynparza) og bevacizumab er godkendt af EMA til indikationen:

”Olaparib i kombination med bevacizumab er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med fremskreden (FIGO trin III og IV) highgrade epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som har responderet (komplet eller delvist) efter afslutning af platinbaseret førstelinjekemoterapi i kombination med bevacizumab, og hvis cancer er associeret med HRD-positiv status defineret af enten en BRCA1/2-mutation og/eller genomisk ustabilitet”.

Olaparib tilhører gruppen af selektive PARPi, der hæmmer aktivering af enzymerne, PARP-1, -2 og -3 [5]. PARP indgår i cellens DNA-reparationsrespons, hvor de faciliterer reparation af enkeltstrengsbrud på DNA'et. Hæmning af denne proces resulterer i yderligere brud på DNA'et kaldet DNA-dobbeltstrengsbrud. Disse brud reparerer normalt via homolog rekombination, men i celler med HRD-positivitet vil dobbeltstrengsbrud akkumulere og medføre celledød i tumoren [17].

Olaparib er i forvejen indiceret og anbefalet af Medicinrådet som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af BRCAm-patienter med platin sensitiv high-grade kræft i



æggestokkene af stadium III eller IV [5]. Standarddoseringen er for indikationen på 300 mg 2 gange dagligt i op til 2 år eller indtil progression eller uacceptabel toksicitet [18].

Bevacizumab er et monoklonalt antistof, der hæmmer dannelsen af blodkar (angiogenese) via binding til *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Dette hæmmer dannelsen af nye blodkar i tumoren og normaliserer de eksisterende blodkar, hvorved tumorvæksten hæmmes [6]. Bevacizumab er indikeret til kombinationsbehandling med carboplatin og paclitaxel i 1. eller 2. linje ved kræft i æggestokkene af stadie IV eller stadie III, hvis der er resttumor efter operation. Derudover er det indikeret i kombination med paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin til platinresistent – recidiverende kræft i æggestokkene, hvor der ikke tidligere er anvendt VEGF-hæmmere, og hvor patienten ikke har gennemgået mere end to tidligere kemoterapilinjer.

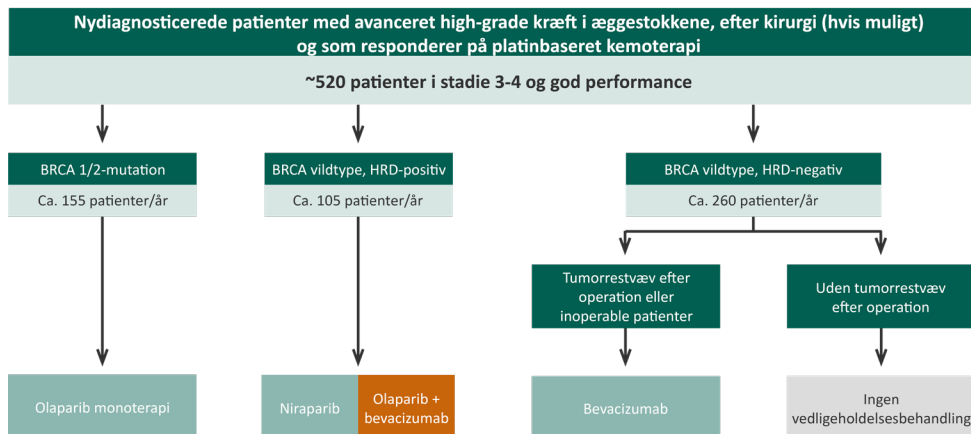
I dansk klinisk praksis stilles yderligere krav til patientens sygdom for at anvende bevacizumab (se afsnit 3.3). Ved behandling gives enten 7,5 eller 15 mg/kg hver 3. uge indtil sygdomsprogression. Patienter kan ikke genbehandles med bevacizumab.

Der er i tidligere studier set en additiv effekt ved at kombinere olaparib med en VEGF-hæmmer. Dette er fx observeret i et fase II-studie, hvor olaparib blev kombineret med VEGF-hæmmeren cediranib, hvilket forbedrede PFS og OS sammenlignet med olaparib alene [19]. Den forbedrede overlevelse var dog begrænset til subpopulationen med BRCAwt, hvorimod der ikke var nogen forbedringer for BRCAm-populationen [19].

1.4 Nuværende behandling

Nydiagnosticerede patienter med avanceret kræft i æggestokkene vil blive tilbudt kirurgi, hvis det vurderes at være muligt. Derefter tilbydes 6 serier af kombinationskemoterapi med carboplatin og taxan (uanset om patienterne er blevet opereret forudgående) [20]. Vedligeholdelsesbehandling tilbydes efterfølgende afhængigt af forskellige faktorer som HRD- og BRCA-status. En oversigt over behandlingsalgoritmen for vedligeholdelsesbehandling er skitseret i Figur 1. I Medicinrådets lægemiddelrekommandation er HRD+ patienter med BRCA-mutation (BRCAm) behandlet med olaparib monoterapi og niraparib effektmæssigt ligestillede til 1. linje vedligeholdelsesbehandling [21]. Baseret på totalomkostningerne er olaparib monoterapi (givet i op til to års behandling) det nuværende førstevalg i rekommandationen og tilbydes til > 95 % af patienterne. Kun en mindre andel (< 5 %) tilbydes niraparib (i op til tre års behandling), som er andet valget [21]. Patienter med HRD+ BRCAwt-status behandles derimod som udgangspunkt med niraparib i op til tre år, og det er denne patientgruppe, som er udgangspunktet for vurderingen.

HRD+ BRCAwt patienter kan opdeles i høj-risiko og lav-risiko patienter. Patienter med lav-risiko defineres som patienter i stadie III uden makroskopisk patologi efter operation. Inddeling i lav og høj risikostatus har i nuværende dansk klinisk praksis ikke betydning for behandlingsvalg for patienter med HRD+, og det forventes at være uden betydning for behandlingseffekten, se uddybning i afsnit 2.3.1.



Figur 1. Behandlingsalgoritme for nydiagnosticerede patienter med avanceret high-grade kræft i æggestokkene, som responderer på platinbaseret kemoterapi. Olaparib + bevacizumab er markeret som orange på den plads i algoritmen, som er udgangspunktet for denne vurdering.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk søgning i PubMed og Cochrane Library efter Medicinrådets retningslinjer. Der blev identificeret 17 relevante publikationer fra 5 fase II-III randomiserede studier, der vedrører effekt og sikkerhed for vedligeholdelsesbehandling af patienter med avanceret kræft i æggestokkene med kendt HRD-status. Vurderingen tager udgangspunkt i de to studier PAOLA-1 og PRIMA (se Tabel 2), idet disse bedst repræsenterer hhv. intervention og nuværende standardbehandling for patienter med HRD+ og BRCAwt-status i dansk klinisk praksis. Ansøger har endvidere fremhævet SOLO-1, der undersøger effekt og sikkerhed af olaparib monoterapi som vedligeholdelsesbehandling til patienter med BRCAm, men da der ikke er foretaget en fyldestgørende sammenligning mellem olaparib monoterapi vs. olaparib + bevacizumab for hverken effekt, sikkerhed eller sundhedsøkonomi, tager vurderingen udgangspunkt i behandling til patienter med BRCAwt alene. Den samlede liste med identificerede interventionsstudier for patienter med kræft i æggestokkene fremgår af bilag 8.1.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2. Kliniske studier, som indgår i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PAOLA-1 [NCT02477644] [22–24]	Patienter med nydiagnosticeret avanceret high-grade kræft i æggestokkene efter respons på platin-taxanbaseret kemoterapi + bevacizumab. Populationen indeholder både HRD+ (BRCAm og BRCAwt) og HRD- patienter.	Olaparib + bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling	Placebo + bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling	Progressionsfri overlevelse (PFS) (det primære effektmål), behandlingsvarighed (TTD), tid til progression eller død efter næstebehandlingslinje (PFS2), samlet overlevelse (OS), tid til efterfølgende behandling eller død og helbredsrelateret livskvalitet (EORTC QLQ-C30) og sikkerhed	OS og behandlingsvarighed (TTD)
PRIMA [NCT02655016][25]	Patienter med nydiagnosticeret avanceret high-grade kræft i æggestokkene efter respons på platin-taxanbaseret kemoterapi + bevacizumab. Populationen indeholder både HRD+ (BRCAm og BRCAwt) og HRD- patienter.	Niraparib som vedligeholdelsesbehandling	Placebo som vedligeholdelsesbehandling	PFS (det primære effektmål), OS, TTD, PFS2, helbredsrelateret livskvalitet (FOSI, EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30).	Ikke anvendt

BRCAm: muteret breast cancer gene, BRCAwt: ikke-muteret (vilttype) breast cancer gene, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, EQ-5D-5L B: FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptom Index, HRD+ Patienter med defekt homolog rekombination i tumorvævet, HRD-: Patienter med intakt homolog rekombination i tumorvævet, OS: Samlet overlevelse, PFS: progressionsfri overlevelse, PFS2: tid til progression eller død efter næstebehandlingslinje, TTD: tid til behandlingsophør.



2.2.1 PAOLA-1

PAOLA-1 [24] er et dobbelt-blindet, multicenter fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af olaparib i kombination med bevacizumab hos nydiagnosticerede patienter med avanceret *high-grade* kræft i æggestokkene og med respons på første-linje platin- og taxanbaseret kemoterapi i kombination med bevacizumab. Patienter kunne indgå i studiet uanset effekt af tidligere operation eller BRCA-status. Blandt inklusionskriterierne var kvinder > 18 år, FIGO stadie III-IV, som responderede på første linje platin- og taxanbaseret kemoterapi (havde opnået partielt respons som minimum), havde fået mindst 3 doser bevacizumab før randomisering (i kombination med kemoterapien) og havde normal organ- og knoglemarvsfunktion målt på blodprøveværdier. Blandt eksklusionskriterierne var tidligere behandling med PARP-hæmmer og tegn på anden sygdom. Patienter blev rekrutteret fra i alt 11 lande.

I alt blev 806 patienter randomiseret 2:1 fra juli 2015 til september 2017. 537 blev tildelt interventionen bestående af olaparib + bevacizumab og 269 komparator bestående af placebo + bevacizumab. Heraf udgik 2 patienter i hver behandlingsarm inden første dosering. Olaparib og placebo blev givet i tabletform (300 mg olaparib i interventionsarmen) 2 gange dagligt i op til 2 år eller indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Behandlingen blev påbegyndt mindst 3 uger og maksimalt 9 uger efter sidste dosis kemoterapi (når bivirkningerne fra kemoterapi havde fortaget sig til maksimalt grad 1 efter *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) version 4.03). Alle patienter uanset behandlingsarm fik tilbudt 15 mg/kg bevacizumab hver 3. uge i op til 15 måneder eller indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Ved behandlingsophør var det muligt at få anden behandling efter investigators valg.

Patienterne blev CT- eller MR-scannet ved baseline og siden hver 24. uge (eller ved planlagt besøg hver 12. uge ved tegn på sygdomsprogression enten klinisk eller baseret på serumniveau af *cancer antigen 125*), de planlagte scanninger fandt sted frem til måned 42 eller til data cut. Tumor HRD-status blev bestemt ved myChoice HRD Plus assay (Myriad Genetic Laboratories). En HRD-score på ≥ 42 blev betragtet som positiv, og en score på < 42 blev betragtet som negativ.

Det primære effektmål var PFS evalueret af investigator efter RECIST 1.1. De sekundære effektmål bestod i OS, PFS evalueret ved et blændet centralt review (BICR), tid til efterfølgende behandling eller død (TTD), tid fra randomisering til progression på næste behandlingslinje (PFS 2). *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) samt spørgeskemaet specifikt for kræft i æggestokkene (skala fra 0-100). EORTC-OV28 blev anvendt som mål for helbredsrelateret livskvalitet (skala fra 0-100). Den mindste kliniske relevante forskel defineret til 10-points ændring.

Vurderingens estimater for helbredsrelateret livskvalitet, sikkerhed og PFS er baseret på data cut fra 22. marts 2019 med en median opfølgningstid på 23 (range 18-28) måneder for olaparib + bevacizumab armen og 24 (range 19-28) måneder for placebo + bevacizumab armen [24]. Dertil er der for OS og PFS suppleret med data fra det endelige



data cut 22. marts 2022 med en median opfølgning på hhv. 61,7 og 61,9 måneder for olaparib + bevacizumab og placebo + bevacizumab [22].

2.2.2 PRIMA

PRIMA [25][26] er et dobbelt-blindet, multicenter fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af niraparib hos nydiagnosticerede patienter med avanceret *high-grade* kræft i æggestokkene og med respons på første-linje platin baseret kemoterapi. Blandt inklusionskriterierne er: kvinder > 18 år, FIGO stadie III eller IV (dog med krav om tilbageværende sygdom efter operation for stadie III), sensitiv for platinholdig kemoterapi (partielt respons som minimum) og normal organ- og knoglemarvsfunktion målt på blodprøveværdier. Eksklusionskriterierne inkluderer tidligere behandling med PARP-hæmmere, patienter uden tumorrestvæv efter operation (lav-risiko) og tumorer, der ikke oprinder fra epitelet (fx germinal-celletumorer) og tegn på anden sygdom. Der var ikke krav til HRD- eller BRCA-status ved inklusion. Der blev rekrutteret patienter fordelt på 181 kliniker fra i alt 20 lande.

Uønskede hændelser blev opgjort efter CTCAE (version 4.03). Patienterne blev CT- eller MR-scannet ved baseline og siden hver 12. uge. Tumor HRD-status blev bestemt ved myChoice HRD Plus assay (Myriad Genetic Laboratories). En HRD-score på ≥ 42 blev betragtet som positiv og en score på < 42 blev betragtet som negativ. Patienter, der ikke blev testet for HRD-status, kunne ligeledes indgå i studiet.

I alt blev 733 patienter randomiseret 2:1 i perioden fra juli 2016 til juni 2018. 487 blev tildelt niraparib interventionen og 246 komparator bestående af placebo. Heraf udgik 3 patienter i interventionsarmen og 2 i komparatorarmen inden første dosering. Niraparib blev givet i tabletform (300 mg niraparib i interventionsarmen, dog justeret pr. 27. november 2017 til individualiseret dosis på 200 mg dagligt for patienter med en startvægt under 77 kg eller < 150.000 blodplader (trombocytter) pr. mL én gang dagligt i op til 3 år eller indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression. Behandlingen blev påbegyndt indenfor 12 uger efter sidste dosis kemoterapi. Efter behandlingsophør var det muligt at få anden behandling efter investigators valg.

Det primære effektmål var PFS målt efter RECIST 1.1. målt ved BICR. De sekundære effektmål bestod i OS, PFS 2, tid til efterfølgende behandling eller død. HRQoL blev evalueret ved EORTC-QLQ-C30, *functional assesment of Cancer Therapy Score* (FOSI) og *European Quality of Life five-dimension, five-level questionnaire* (EQ-5D-5L). HRQoL blev evalueret ved baseline under behandling og 4, 8, 12 og 24 uger efter sidste dosis studiemedicin.

Vurderingens estimater for helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed er primært baseret på data cut fra 17. maj 2019 med en median opfølgningstid på 13,8 måneder [25]. Dertil er der for PFS suppleret med data fra det endelige data cut fra 17. november 2021 med mediant 42-måneders opfølgning [27].



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Nydiagnosticerede HRD+, BRCAwt patienter med kræft i æggestokkene, som har responderet på platinholdig kemoterapi	Den del af patientpopulationen med BRCAwt forventes at svare til de patienter, som kandiderer til behandlingen i dansk klinisk praksis.	Samme population som i sammenligning af klinisk effekt og sikkerhed
Intervention	Olaparib i kombination med bevacizumab Se dosering i afsnit 2.3.2	Ved anbefaling vil dosering i dansk klinisk praksis svare til dosering i PAOLA-1-studiet	Samme dosis som i PAOLA-1-studiet
Komparator	Niraparib Se dosering i afsnit 2.3.3	Dosis svarer til dansk klinisk praksis	Samme dosis som i dansk klinisk praksis
Effektmål	OS, PFS, livskvalitet og sikkerhed	De nævnte effekt- og sikkerhedsdata vil blive inddraget i vurderingen	OS og behandlingsvarighed (TTD)

2.3.1 Population

Vurderingen af effekt og sikkerhed for olaparib + bevacizumab vs. niraparib er baseret på hhv. PAOLA-1 og PRIMA. Sammenholdte baselinekarakteristika for ITT-populationerne findes i Tabel 4, og den samlede baselinekarakteristik for ITT fra PAOLA-1 og PRIMA fremgår desuden af bilag 1.1. Ansøger opdeler i ansøgningen patienter med HRD+ BRCAwt i henholdsvis lav og høj risiko, hvor patienter med lav risiko i PAOLA-1 defineres som patienter i stadie III uden makroskopisk patologi efter operation. Lav-risiko patienter udgør ca. 20 % (211 ud af 806) af PAOLA-1 populationen, men indgik ikke i PRIMA-studiet.



Tabel 4. Patientkarakteristik for ITT fra hhv. PAOLA-1 og PRIMA

	PAOLA-1		PRIMA	
	Olaparib + Bevacizumab	ITT	Niraparib	ITT
N	537	269	487	246
Median alder, år (range)	61 (32-87)	60 (26-85)	62 (32-85)	62 (33-88)
BRCAm, %	30	30	31	29
FIGO stadie III, %	70	69	65	64
FIGO stadie IV, %	30	31	35	36
ECOG 0, %	70	70	69	71
ECOG 1, %	28	28	31	29
Inoperabel, %	7	8	1,2	0,4
Neoadjuverende behandling (NACT), %	42	41	66	68
Baseline CA-125 ≤ ULN, %	86	87	92	92
Baseline CA-125 > ULN, %	14	13	7	7
Respons efter førstelinje- behandling, %				
Komplet respons:	74	72	69	70
Partielt respons:	26	28	31	30
HRD+, %	47	49	51	51
HRD-, %	36	32	-	-
Ukendt HRD, %	17	19	-	-

Medicinerådets vurdering af population

Sammenligningsgrundlaget for vurderingen udgøres af subpopulationer fra de to studier PAOLA-1 og PRIMA. Patienter med HRD+ status udgør ca. 50 % af de samlede patientpopulationer i begge studier og ca. 40 % af de HRD+ er BRCAwt. Andelen af patienter, der kandiderer til olaparib + bevacizumab, udgør således ca. 20 % af ITT-populationen for både PAOLA-1 og PRIMA.

Patienterne fra de to studier er forskellige på flere parametre, der er af betydning for prognosen. Det gælder bl.a. FIGO IV-stadie, neoadjuverende behandling (NACT) og andel inoperable patienter. Der er flere patienter i PAOLA-1, som ikke blev opereret sammenlignet med PRIMA (ca. 10 % vs. ca. 1 %), og færre, der har fået NACT (ca. 40 % vs. ca. 70 %), hvilket kan være til patienterne i PRIMAs fordel. Omvendt er der en lidt højere andel af patienter med FIGO stadie IV i PRIMA-studiet (35 % vs. 30 %), hvilket betyder lidt flere patienter i PRIMA med fremskreden sygdom, og deraf en dårligere prognose. Forskellene er der dog justeret for i den sammenlignende analyse for PFS (se afsnit 2.4.1). Medianalderen er ca. 60 år på diagnosetidspunktet og vurderes i begge studier til i gennemsnit at være et par år yngre end de patienter, der kandiderer til behandlingen i dansk klinisk praksis.



Medicinerådet bemærker, at subgruppeanalyser for PFS indsat i bilag 8.3 for PAOLA-1 med opdeling på patienter med lav- og højrisikostatus indikerer, at behandlingseffekten er upåvirket af risikostatus.

2.3.2 Intervention

Olaparib + bevacizumab er i vurderingen doseret, som det fremgår af interventionsarmen i PAOLA-1 med fuld dosis, som lyder på [22]:

- Olaparib i tabletform 300 mg 2x dagligt i op til 24 måneder eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
- Bevacizumab 15 mg/kg i.v. hver 3. uge i op til 15 måneder eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at for ca. 10 % af patienterne i dansk klinisk praksis vil olaparib blive dosisjusteret til 200 mg 2 gange dagligt, hvorfor dosis er reduceret i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.3 Komparator

Niraparib er i vurderingen doseret, som det fremgår af interventionsarmen i PRIMA [26]:

- For patienter < 77 kg eller blodpladeniveau < 150.000 pr. mL: 200 mg pr. dag
- For patienter ≥ 77 kg og blodpladeniveau ≥ 150.000 pr. mL: 300 mg pr. dag.

Behandlingen fortsætter i op til 36 måneder eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at dosering af niraparib i dansk klinisk praksis oftest er 200 mg pr. dag også for patienter over 77 kg af hensyn til bivirkninger. I nogle tilfælde er det nødvendigt at reducere dosis yderligere til 100 mg/kg. Det vurderes, at den gennemsnitlige niraparib dosis for patienter i dansk klinisk praksis er omkring 180 mg pr. dag, hvorfor dosis er reduceret i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for PFS, OS, HRQoL og sikkerhed.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet anser OS, PFS og HRQoL som dækkende for evalueringen af olaparib + bevacizumabs effekt i kombination med sikkerhedsdata.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Da effekten af olaparib + bevacizumab ikke er blevet undersøgt direkte overfor niraparib hos HRD+, BRCAwt patienter i et klinisk studie, har ansøger foretaget en indirekte sammenligning. De kliniske effektestimater, som indgår i vurderingen, er OS, PFS, HRQoL og sikkerhed baseret på studierne PAOLA-1 og PRIMA.

For både PAOLA-1 og PRIMA udgør HRD+ patienter ca. 50 % af de respektive studiepopulationer. Ansøger har i den sammenlignende analyse taget udgangspunkt i HRD+ populationerne alene. Til vurderingen af PFS har ansøger inkluderet en naiv sammenligning af data for de seneste data cut fra hhv. PRIMA og PAOLA-1 på HRD+ BRCAwt-patienter. Derudover er der inddraget den publicerede MAIC-analyse af Hettle et al. [28] baseret på data cut med median 22,9 vs. 13,8-måneders opfølgning for hhv. PAOLA-1 og PRIMA. Medicinrådet har efterspurgt, at analysen bliver opdateret med de seneste data cut for både PAOLA-1 og PRIMA, men det har virksomheden ikke været i stand til at imødekomme.

En MAIC-analyse gør det muligt at sammenligne data fra to studiearme i forskellige studier, uden at de er forbundet af en fælles komparator, som er tilfældet her. Formålet med en MAIC-analyse er at justere for alle forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne påvirke effekten af interventionen (effect modifiers), eller som har prognostisk betydning (prognostic factors). Lav-risikopatienter er ekskluderet fra PAOLA-1 forud for matching, da PRIMA kun har inkluderet høj-risikopatienter. Analysen forudsætter, at der er data på individniveau tilgængeligt fra mindst det ene studie – i dette tilfælde PAOLA-1. Da der i PRIMA ikke er baselinekarakteristika tilgængeligt for populationen af BRCAwt-patienter, har det i analysen ikke været muligt at frasortere patienter med BRCAm (ca. 60 % af HRD+ populationen). Patienterne matches i analysen på de parametre, der har været tilgængelige for begge studier. I alt har ansøger inkluderet de 10 baselinekarakteristika (se Tabel 5), som er tilgængelige fra begge studier og er potentielle prognostiske faktorer. Matchingen resulterer i, at den effektive prøvestørrelse (ESS) (n=166) for patientpopulationen i PAOLA-1 er reduceret med 9,3 % (n=177).

OS er begrænset ved, at der endnu kun er præliminære OS-data tilgængeligt for niraparib (se EPAR [29]). Der er derfor ikke lavet en formel sammenligning for OS mellem olaparib + bevacizumab og niraparib.

For HRQoL er data opgjort forskelligt, og sammenligningen er begrænset til en naiv sammenligning mellem olaparib + bevacizumab-armen fra PAOLA-1 (for ITT og HRD+ BRCAwt) vs. niraparib-armen fra PRIMA (ITT). Sikkerhed er sammenlignet for MAIC-justeret population fra PAOLA-1, matchet på samme parametre som for PFS-analysen, dog er patienterne ikke selekteret på HRD-status, da PRIMA ikke har opgjort sikkerhedsdata for HRD+ patienterne alene.



Tabel 5. Patientkarakteristika for subgruppen af HRD+ patienter i studiepopulationerne for høj-risikopatienter fra PAOLA-1 (før og efter matching) og for PRIMA

	PAOLA-1 HRD+ høj-risiko population (før matching)	PAOLA-1 HRD+ høj-risiko population (efter matching)	PRIMA HRD+ population
	Olaparib + Bevacizumab	Olaparib + Bevacizumab (ESS ¹)	Niraparib
N	177	164 ^a	247
FIGO Stadiet IV, %	41,2	34,8	34,8
Neoadjuvant kemoterapi, %	62,1	63,2	63,2
Inoperabel, %	9,5	0	0
Partielt respons til tidligere kemoterapi, %	27,1	25,1	25,1
BRCAm, %	63,8	61,5	61,5
Positiv HRD-test, %	100	100	100
Alder, år*	58,5	58,0	58
CA-125≤ULN, %	87,6	95,5	95,5
CA-125>ULN, %	12,4	4,5	4,5
ECOG-performance status 0, %	74,6	73,7	73,7

¹Effektiv prøvestørrelse *Gennemsnit for PAOLA-1, median for PRIMA. Kilde: [Hettle 2021]

Medicinrådets vurdering af analysemetode

For evalueringen af PFS vurderer Medicinrådet, at de medtagne parametre i MAIC-analysen er relevante og klinisk meningsfulde. Justeringen i MAIC-analysen og frasorteringen af lav-risikopatienter betyder, at den vægtede population fra PAOLA-1 bliver 1) med lidt færre FIGO stadiet IV 2) uden inoperable patienter 3) med færre patienter med CA-125 > ULN efter justering. Nedjusteringen af inoperable patienter og den mindre andel med den cancerspecifikke markør CA-125 > 125 peger i retning af, at patienterne har en bedre prognose end før matching. Populationerne kommer derved til at ligne hinanden.

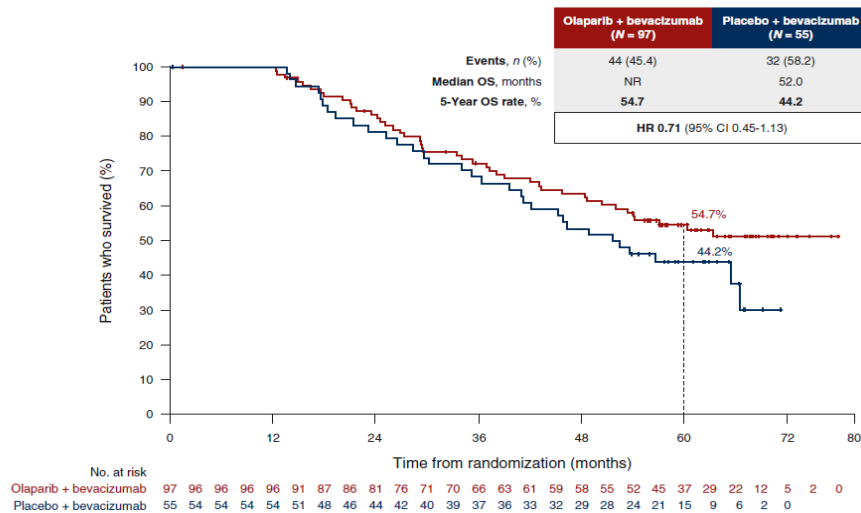
Det er en svaghed ved ansøgers analyse, at alle sammenligninger er indirekte, og at der for både intervention og komparatorer kun findes et enkelt studie. Sammenligningen begrænses yderligere ved, at det eneste tilgængelige OS-data vedr. niraparib er en præliminær HR for forholdet mellem niraparib vs. placebo for ITT-populationen i PRIMA.

2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

Til vurderingen af OS for olaparib + bevacizumab tager ansøger udgangspunkt i OS-data ved data cut 22. marts 2022 efter median opfølgningstid på 61,7 måneder. I olaparib + bevacizumab-armen er der i subgruppen af HRD+ BRCAwt-patienter observeret 44 (45,4 %) dødsfald ud af de 97 patienter. I placebo + bevacizumab-armen er der 32



(58,2 %) dødsfald ud af 55 patienter. Femårsoverlevelsen er 54,7 % vs. 44,2 % for hhv. olaparib + bevacizumab vs. placebo + bevacizumab. Den relative risiko for OS mellem olaparib + bevacizumab og placebo + bevacizumab er opgjort til en HR på 0,71 (95 % CI: 0,45; 1,13), se Figur 2.



Figur 2. Kaplan-Meier-plot for den samlede overlevelse for HRD+ BRCAwt-patienter i PAOLA-1 med data cut fra 22. marts 2022

For niraparib findes der kun prælimerne OS-data fra PRIMA kort beskrevet i EPAR med 13,8-måneders opfølgning og kun for den samlede HRD+ population (hvoraf ca. 60 % havde BRCAm). Hazard-rationen mellem niraparib-armen vs. placebo er opgjort til: 0,61 (95 % CI: 0,27; 1,39). EPAR anfører ikke et antal hændelser, men at det er forbehold for usikkerhed, idet data er umodne [29], og fordi de også inkluderer BRCAm-patienter, der har en anden prognose end BRCAwt-patienter.

Ansøger har vurderet, at de prælimerne data ikke er tilstrækkelige fyldestgørende til, at det er meningsfyldt at lave en MAIC-analyse mellem olaparib + bevacizumab vs. niraparib. Der tages derfor udgangspunkt i PAOLA-1 i den sundhedsøkonomiske analyse under antagelse af, at niraparib har sammenlignelig effekt på OS som olaparib + bevacizumab.

Medicinerådets vurdering af OS

Effekttestimaterne fra PAOLA-1 viser, at der er en overlevelsesgevinst ved behandling med olaparib + bevacizumab vs. placebo + bevacizumab. Det bemærkes, at en 12-måneders overlevelsesrate i PAOLA-1 på 100 % er højt og også højere, end det forventes for den gennemsnitlige patient i dansk klinisk praksis for stadie III-IV kræft i æggestokkene.

Det er ikke muligt at vurdere, om der er forskel i overlevelse mellem olaparib + bevacizumab vs. niraparib. Det skyldes, at der fra PRIMA ikke findes andet en prælimerne hazard ratio for OS fra EPAR, baseret på kort opfølgningstid, og som også inkluderer BRCAm-patienter (60 % af HRD+ populationen). De tilgængelige OS-data fra de to studier kan derfor ikke sammenlignes med hinanden.

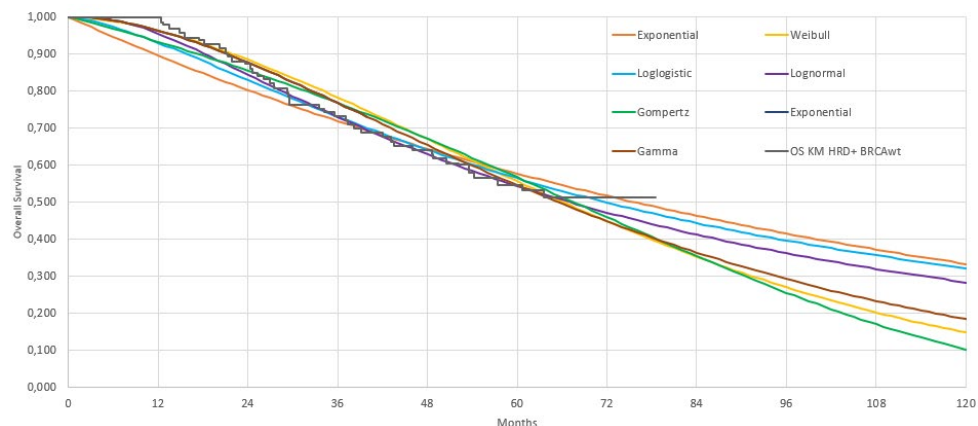


Medicinerådet anvender i mangel på OS-data fra niraparib ansøgers antagelse om, at overlevelsen for olaparib + bevacizumab er ligeværdig med niraparib for HRD+, BRCAwt-patienter. Dette baseres på, at virkningsmekanismen af olaparib og niraparib er sammenlignelig, og at de to behandlinger er blevet vurderet kliniske ligeværdige som 1. linje vedligeholdelsesbehandling til BRCAm-patienter i Medicinerådets behandlingsvejledning herom [21]. Derfor anvender Medicinerådet i den sundhedsøkonomiske analyse ansøgers tilgang med alene at tage udgangspunkt i OS for HRD+, BRCAwt-patienter fra PAOLA-1.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

I den sundhedsøkonomiske model er det kun patienter, der er i live, som afholder omkostninger til monitorering efter endt behandling. Til at estimere andel patienter i live på et givent tidspunkt ekstrapoleres OS-data fra PAOLA-1, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorison i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger har ekstrapoleret OS-data med en log-normal funktion, da den har det bedste statistiske fit blandt de standard parametriske fordelinger (Figur 3). Ansøger vurderer, at hvis man tillægger statistisk fit mindre vægt og klinisk plausibilitet mere vægt, så er både Weibull og gammafordelingen klinisk plausible bud på ekstrapolering af samlet overlevelse.



Figur 3. Samlet overlevelse – ekstrapolerede OS kurver, PAOLA-1, HRD+ BRCAwt-patienter

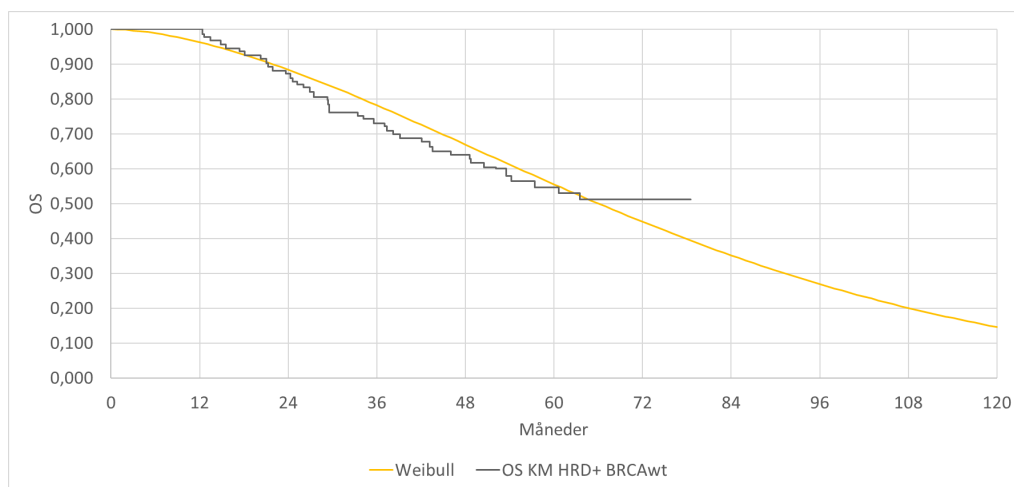
Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinerådet vurderer, at ansøgers ekstrapolering af OS med en log-normal fordeling overestimerer andelen af langtidsoverlevende ved år 10. Medicinerådet vurderer, at andelen af langtidsoverlevende ved år 10 er mellem 10 % og 20 %, hvorfor der i Medicinerådets analyser anvendes en Weibull fordeling (ca. 15 % ved år 10).

Idet OS alene anvendes til at beregne andel patienter, der afholder monitoreringsomkostninger efter endt behandling, og ikke bruges til at estimere overlevelsesgevinster, da er der kun mindre usikkerhed forbundet med at anvende OS-data for olaparib + bevacizumab som proxy for OS for niraparib. De inkrementelle omkostninger påvirkes ikke af valg af OS-kurve, hvorfor valg af OS-kurve ikke giver anledning til følsomhedsanalyser.



Af Figur 4 og Tabel 6 fremgår modelleret OS i Medicinrådets analyser. Til at kvalificere gennemsnitlig modelleret OS og årlige rater har Medicinrådet inddraget den tidligere sundhedsøkonomiske afrapportering for niraparib vs. monitorering [30]. Her er den gennemsnitlige OS for niraparib blandt HRD+ BRCAwt-patienter 3,9 år ved den anvendte ekstrapolering, og de årlige rater er hhv. 68 % i år 3, 27 % i år 5 og 0 % i år 10. Overlevelseshastighederne fra den tidligere sundhedsøkonomiske afrapportering er baseret på mindre modent data og viser markant lavere overlevelseshastigheder. Medicinrådet vurderer, at der er en risiko for, at overlevelsen i den tidligere vurdering er underestimeret, eller at overlevelsen i indeværende vurdering er overestimeret, men at det er af mindre betydning, idet data ikke anvendes til estimering af overlevelseshastigheder.



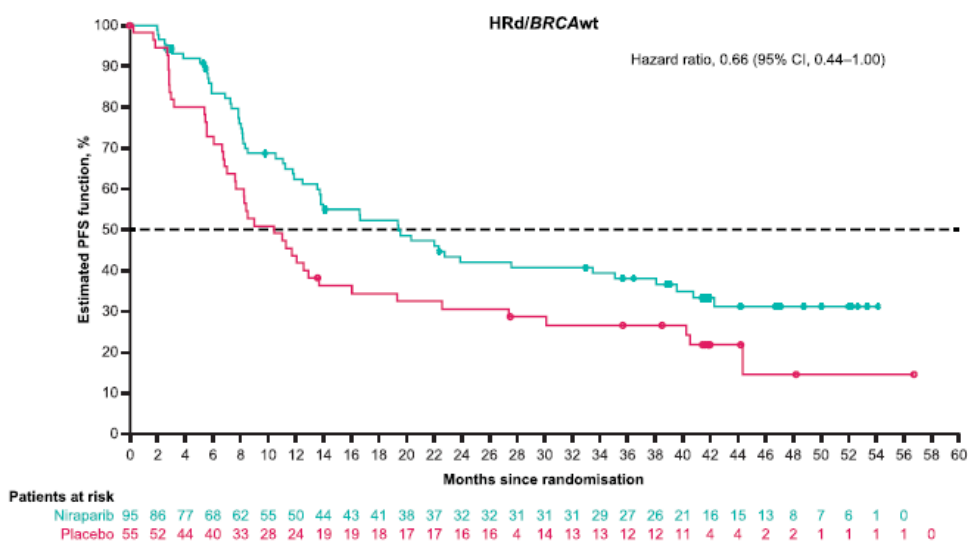
Figur 4. Ekstrapolering af samlet overlevelse i Medicinrådets analyser

Tabel 6. Estimer for OS i Medicinrådets analyser

Ekstrapoleringsmodel	Modelleret median	Modelleret gennemsnit	Modelleret 3-års rate	Modelleret 5-års rate	Modelleret 10-års rate
Weibull	5,5 år	5,7 år	78 %	56 %	15 %

2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Til vurdering af vedligeholdelsesbehandling med olaparib + bevacizumab vs. niraparib for PFS har ansøger taget udgangspunkt i data for PAOLA-1 og PRIMA. Der er lavet en naiv sammenligning for subpopulationen af HRD+ patienter med BRCAwt fra de senest tilgængelige data cuts. Data fra PRIMA er baseret på data-cut fra 17. november 2021 med median 42-måneders opfølgning, som fremgår af Tabel 7, og Kaplan-Meier-data fremgår af Figur 5. PFS-data fra PAOLA-1 er data baseret på data cut fra 22. marts 2022 med en median opfølgningstid på knap 62 måneder og fremgår ligeledes af Tabel 7. Der findes ikke Kaplan-Meier-data fra det seneste data cut fra PAOLA-1.



Figur 5. Kaplan-Meier-estimer for progressionsfri overlevelse i PRIMA-patientpopulationen med HRD/BRCawt-status, data cut fra 17. november 2021

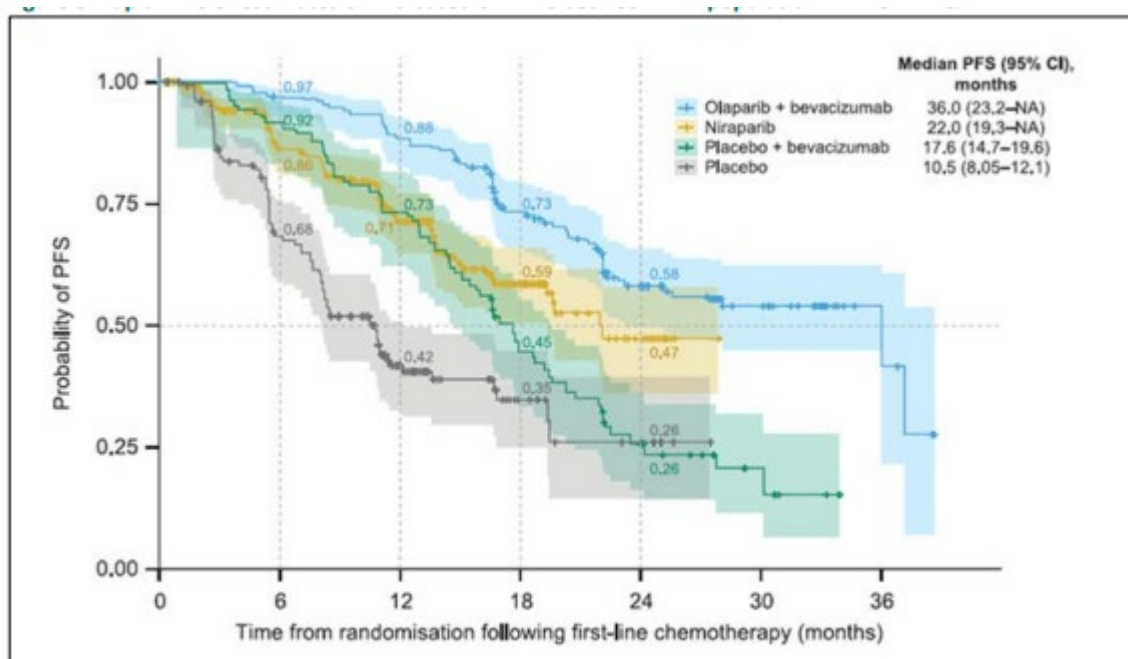
Tabel 7. PFS-estimer for intervention og komparator ved seneste data cut 17. november 2021 for PRIMA og 22. marts 2022 for PAOLA-1

Naive sammenligning af PFS i HRD+ patienter med en BRCAwt			
	Niraparib	Placebo	
PRIMA ¹	Population (n)	95	
	PFS events	54 (56 %)	
	Median PFS, måneder	19,6	
	HR (95 % CI)	0,66 (0,44 – 1,00)	
PAOLA-1 ²	Olaparib + bevacizumab	Placebo + bevacizumab	
	Population (n)	97	55
	PFS-events	58 (59,8 %)	46 (83,6 %)
	Median PFS, måneder	30,0	16,6
	5-års PFS-rate	50,0 %	25,1 %
HR (95 % CI)	0,47 (0,32 – 0,70)		

¹ Baseret på DCO2; Gonzales-Martin 2023.

² Baseret på final OS DCO (DCO3) presented at ESMO Gynaecological Cancers 2023 as mini-oral by Gonzales-Martin.

Udover den naive sammenligning har ansøger inddraget en publiceret MAIC-analyse på HRD+ patienter (uanset BRCA-status) fra de to studier, hvor der er justeret for forskelle i studierne patientkarakteristika [31], som beskrevet i afsnit 2.4.1. Resultatet fremgår af Figur 6 og Tabel 8. Ifølge den justerede analyse har patienter i behandling med niraparib en median PFS på 22,0 måneder (95 % CI: 19,3; NA) og for olaparib + bevacizumab er median PFS 36,0 (95 % CI: 23,2; NA). Hazardratioen er estimeret til 0,57 (95 % CI: 0,41; 0,79).



Source: Hettle 2021

Figur 6. Kaplan-Meier-estimer for PFS baserede på en MAIC-analyse mellem HRD-populationen i PAOLA-1 og PRIMA

Tabel 8. Effektestimer for PFS baseret på uforankret MAIC til indirekte sammenligning af PRIMA og PAOLA-1

Population-justeret indirekte sammenligning (uforankret MAIC)		
	Niraparib	Placebo
PRIMA	Population, n ¹	126
	Median PFS, måneder	22,0 (19,3; NR)
	24-måneders PFS-rate, %	47
PAOLA-1	Population, n ¹	79
	Median PFS, måneder	17,6 (14,7; 19,6)
	24-måneders PFS-rate, %	26

¹ For PAOLA-1 populationen er det ESS matchet op imod PRIMA.



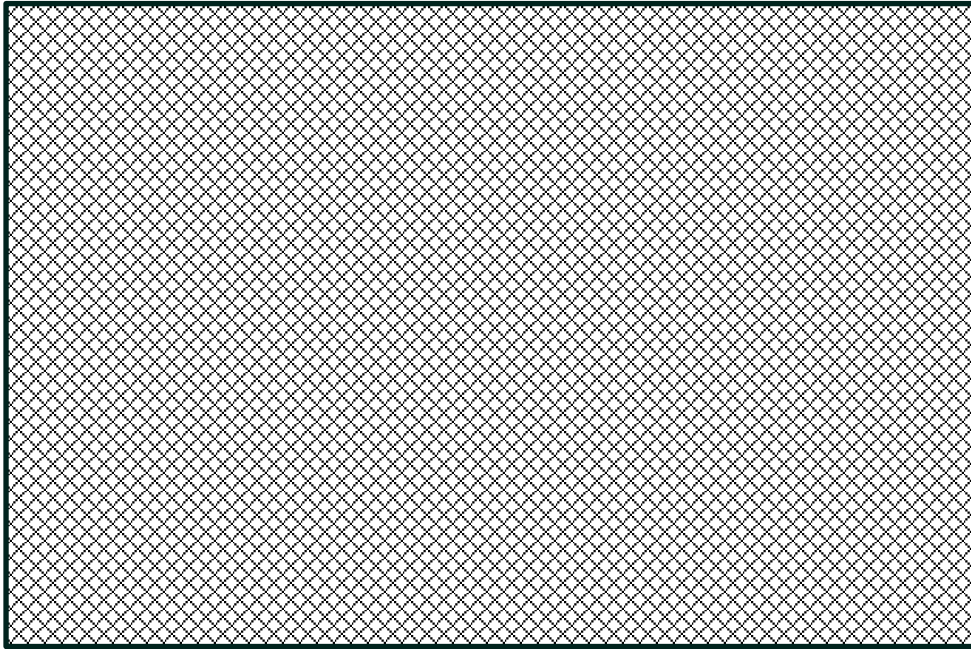
Medicinerådets vurdering af PFS

De udførte analyser indikerer, at PFS er længere for patienter i behandling med olaparib + bevacizumab målt i PAOLA-1 sammenlignet med resultaterne for behandling med niraparib i PRIMA. Resultaterne indikerer, at olaparib + bevacizumab som minimum har lige så god effekt på PFS som niraparib. Den naive sammenligning såvel som MAIC-analysen er dog begge indirekte sammenligninger, hvilket tilføjer usikkerhed til vurderingen. MAIC-analysen tager ikke højde for, om patienterne har BRCA-mutation, hvilket er af betydning for deres prognose. De 9-måneders forskel på den mediane opfølgningstid for PAOLA-1 (22,9 måneder) og PRIMA (median opfølgning på 13,8 måneder) tilføjer også usikkerhed til sammenligningen. Alle estimater skal derfor tolkes med forbehold for de nævnte usikkerheder. Baseret på tilgængeligt data og klinisk erfaring med olaparib og niraparib vurderes det rimeligt at antage, at olaparib + bevacizumab vs. niraparib er ligeværdige behandlinger.

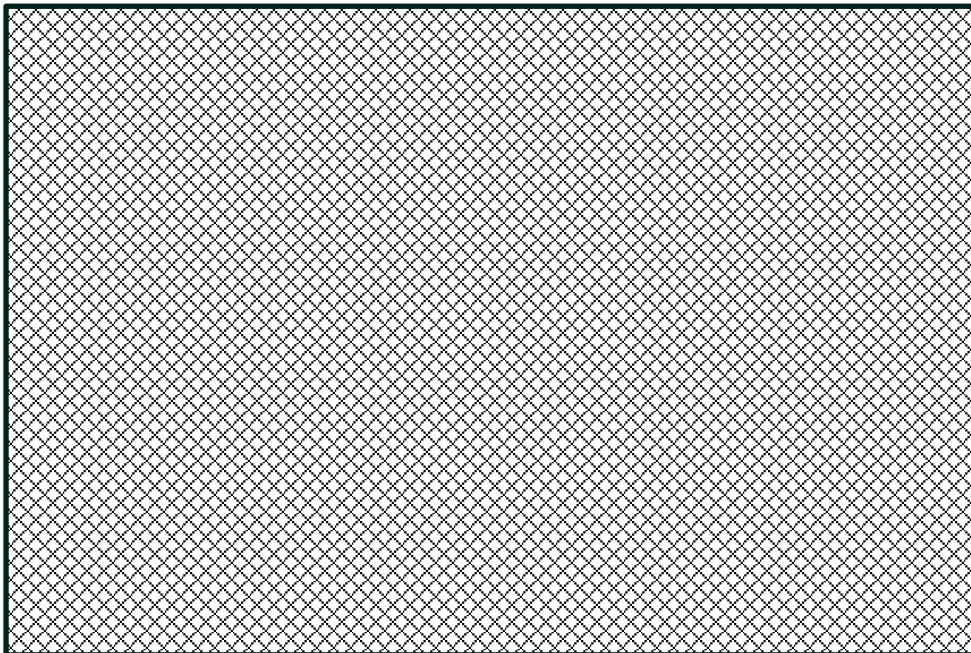
2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger angiver, at det ikke giver mening med hverken en indirekte eller naiv sammenligning af HRQoL mellem olaparib + bevacizumab og niraparib, da forskellene i opgørelserne er for store for PAOLA-1 og PRIMA. Både PAOLA-1 og PRIMA opgjorde HRQoL ved EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 samt det specifikke værktøj til evaluering af kræft i æggestokkene QLQ-OV28 og med en besvarelsesprocent på over 80 % i løbet af studietiden baseret på ITT-populationen. Alle tilgængelige data fra de anvendte værktøjer har det til fælles, at der ikke er observeret statistisk signifikante ændringer i HRQoL over tid for nogen af behandlingsarmene i hverken PAOLA-1 eller PRIMA.

I PAOLA-1 blev HRQoL indsamlet hver 12. uge i op til 2 år efter endt behandling. Ændringen af HRQoL i PAOLA-1 over tid målt ved EQ-5D-5L fremgår af Figur 7 for HRD+ populationen og for ITT i Figur 8.



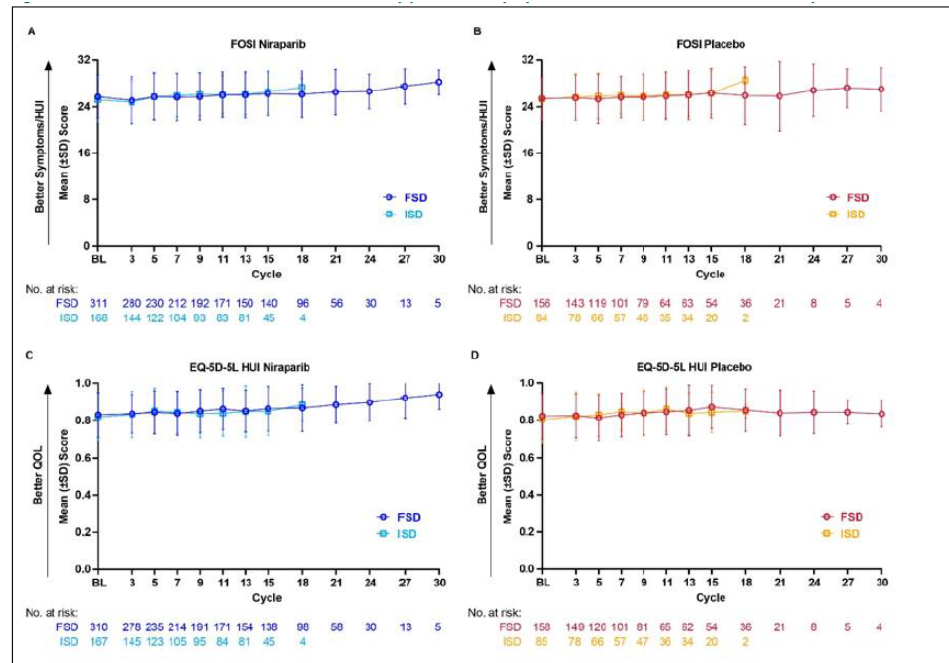
Figur 7. EQ-5D-5L fra PAOLA-1 vist som ændring fra baseline (\pm SD) for HRD+ populationen
Kilde: AstraZeneca Data on file (DCO 22 March 2019)



Figur 8. EQ-5D-5L fra PAOLA-1 vist som ændring fra baseline (\pm SD) hhv. før og efter sygdomsprogression for ITT-populationen
Kilde: AstraZeneca Data on file (DCO 22 March 2019)



I PRIMA blev HRQoL målt hver 8. uge i 56 uger og dernæst hver 12. uge samt ved behandlingsophør. FOSI og EQ-5D-5L målt over tid fra PRIMA inddelt efter, om patienter fik fast dosis (FSD) eller individuel dosis (ISD), og fremgår af Figur 9. F.



Figur 9. FOSI (Figur A og B) og EQ-5D-5L index score (C og D) fra PRIMA vist over tid (±SD) i ITT inddelt efter behandlingsarm og efter fast dosis (FSD) og individuel dosis (ISD) [32]

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet er ligesom ansøger forbeholdne overfor en sammenligning af HRQoL på tværs af PAOLA-1 og PRIMA grundet forskelle i inddeling af patientpopulationer og dataindsamling. Dog viser data fra både PRIMA (ITT-populationen) og PAOLA-1 (ITT såvel som HRD+), at der ikke er indikation for, at HRQoL forværres over tid, hverken ved behandling med niraparib eller olaparib + bevacizumab, hvilket er i overensstemmelse med den kliniske erfaring med behandlingerne.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Til sammenligningen af sikkerhed mellem olaparib + bevacizumab vs. niraparib har ansøger taget udgangspunkt i referencen af Hettle et al. [31] med eksklusion af lavrisikopatienter (patientkarakteristika ses i bilag 8.3). Dog er patienter ikke inddelt efter HRD+, da data ikke var tilgængelige fra PRIMA. Den mediane opfølgningstid for sikkerhed er ligesom for PFS-analysen for PAOLA-1 på 22,8 måneder vs. 13,9 måneder for PRIMA. Opgørelserne fremgår af Tabel 9.

Mere end 90 % af patienterne i både PRIMA og PAOLA-1 oplevede mindst en uønsket hændelse uanset behandlingsarm. Frekvensen af hændelser grad ≥ 3 var 70 % patienter for niraparib-armen mod 60 % i olaparib + bevacizumab-armen. De mest hyppige



uønskede hændelser ved begge behandlinger er kvalme og træthed. Derudover er en stor andel af de uønskede hændelser hæmatologiske og er rapporteret hyppigere for patienter behandlet med niraparib end olaparib + bevacizumab (Tabel 9). Anæmi er den hyppigste svære uønskede hændelse og er rapporteret for 18 % med grad ≥ 3 for olaparib + bevacizumab-armen i PAOLA-1-studiet. For niraparib-armen i PRIMA-studiet bliver anæmi med grad ≥ 3 rapporteret for 31 %.

Ansøger inkluderer i tillæg hertil en opgørelse for uønskede hændelser for PAOLA-1 opdelt efter BRCA-status, som indikerer, at BRCA er uden væsentlig betydning for den samlede frekvens, sværhedsgrad eller ændring i dosis forsat af uønskede hændelser (se bilag 8.7).

Tabel 9. Sikkerhedsdata fra den matchede PAOLA-1-population sammenlignet med PRIMA, baseret på samme matching efter samme parametre som for PFS-analysen men ikke selekteret efter HRD status [31]

Uønskede hændelser	Behandlingsarm				
	Intervention, post matching	Olaparib + bevacizumab	Placebo + bevacizumab	Niraparib	Placebo
Prøvestørrelse (n)		398	194	484	244
Effektiv prøvestørrelse (ESS)		357	172		
Uønskede hændelser, %					
Uanset sværhedsgrad		100	96	99	92
Grad ≥ 3		60	53	70	19
Hæmatologiske hændelser					
Anæmi					
Uanset sværhedsgrad		42	10	64	18
Grad ≥ 3		18	0	31	2
Neutropeni					
Uanset sværhedsgrad		18	16	42	8
Grad ≥ 3		6	3	21	1
Trombocytopeni					
Uanset sværhedsgrad		9	5	66	5
Grad ≥ 3		2	1	39	<1
Ikke- hæmatologiske hændelser					
Kvalme					
Uanset sværhedsgrad		51	23	57	28
Grad ≥ 3		2	1	1	1
Opkast					
Uanset sværhedsgrad		20	11	22	12



Uønskede hændelser	Behandlingsarm			
Grad ≥ 3	2	2	1	1
Træthed/udmattelse				
Uanset sværhedsgrad	52	30	51	41
Grad ≥ 3	5	2	3	1
Forhøjet blodtryk				
Uanset sværhedsgrad	46	64	18	7
Grad ≥ 3	19	33	6	

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at de samme usikkerheder, som er forbundet med en indirekte sammenligning af den kliniske effekt, ligeledes gør sig gældende for sammenligningen af sikkerhedsdata. Derudover skal opgørelserne for niraparib tolkes med forbehold, idet dosis i dansk klinisk praksis er reduceret sammenlignet med startdosis for PRIMA af hensyn til tolerabilitet. Det tilgængelige data indikerer, at der er flere hæmatologiske uønskede hændelser forbundet med niraparib sammenlignet med olaparib + bevacizumab. Forskellen var særlig udtalt ved patientandelen, der oplevede trombocytopeni, som blev rapporteret for 66 % (39 % grad ≥ 3) patienter ved behandling med niraparib mod 9 % (2 % grad ≥ 3) af patienter ved behandling med olaparib + bevacizumab.

Ifølge de præsenterede data er forhøjet blodtryk den eneste hændelsestype, som optræder hyppigere ved behandling med olaparib + bevacizumab sammenlignet med niraparib. Dette var dog forventet, da forhøjet blodtryk er en kendt bivirkning ved behandling med bevacizumab [33].

Medicinerådet vurderer dog, at der er typer af komorbiditet, som betyder, at bevacizumab behandling frarådes til nogle patienter på grund af den øgede risiko for forhøjet blodtryk og andre bivirkninger af kardiovaskulær karakter [33]. Risikoen for tromboemboliske events stiger med alderen, og studier for bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling til ovariecancer (GOG-0218 og ICON 7) har hidtil været med aldersgrænse på 70 år [34–37]. Det vurderes derfor, at for ca. 1/3 af patientpopulationen i dansk klinisk praksis kan komorbiditet og alder betyde, at niraparib er at foretrække fremfor olaparib + bevacizumab.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er stor usikkerhed forbundet med sammenligningen af klinisk effekt og sikkerhed for olaparib + bevacizumab vs. niraparib til kræft i æggestokkene hos HRD+ BRCAwt-patienter. Dette skyldes primært de forskelle, der er mellem studiepopulationerne i de to studier, og at HRD+ BRCAwt-patienter kun udgør ca. 20 % af ITT-populationen i begge studier.



Ansøger har i analysen af PFS og sikkerhed forsøgt at tage højde for forskelle i patientpopulationer ved at justere PAOLA-1-populationen, så den matcher patienterne i PRIMA, som det fremgår af 2.3.1. Dette tillader en vurdering af, om der er klinisk relevante forskelle mellem de to behandlinger på baggrund af data fra patientpopulationer, hvor der er justeret for kritiske prognostiske faktorer samt faktorer, der forventes at påvirke behandlingseffekten. Samtidigt har det ikke været muligt at ekskludere BRCAm-patienter i datagrundlaget, hvilket afviger fra den population vurderingen er baseret på. Derudover anvender analysen data fra et tidligt data cut, hvor der sidenhen er blevet publiceret nyere data fra begge studier. Disse forbehold ved analysen medfører en usikkerhed vedr. overførbareheden af data til dansk klinisk praksis.

Det er ikke muligt at sammenligne OS på grund af begrænsninger i tilgængeligt data vedr. overlevelse for patienter i behandling med niraparib [21] og de umodne data for olaparib + bevacizumab. Vurderingen af HRQoL er desuden begrænset ved, at der er store forskelle i opgørelsesmetoderne, hvorfor det er vanskeligt at sammenligne.

Medicinerådet vurderer samlet set, at det plausibelt, at de to behandlinger er klinisk ligeværdige. Der er klinisk erfaring med begge behandlinger, og deres virkningsmekanisme er sammenlignelig. Samtidigt er behandlingerne vurderet klinisk ligeværdige til HRD+ BRCAm-patienter [21], og der er ikke nogen biologisk forklaring på, hvorfor dette ikke også skulle være tilfældet for de HRD+ BRCAwt-patienter. De forskelle, der er observeret mellem de to behandlinger i de to studier, skyldes højst sandsynligvis de forskelle, der er mellem patientpopulationerne i studierne.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt to sundhedsøkonomiske analyser opdelt på henholdsvis patienter med lav og høj risikostatus. Medicinerådet anvender dog kun den sundhedsøkonomiske analyse for patienter med høj risikostatus, da der jf. ovenstående ikke skelnes mellem lav og høj risikostatus i dansk klinisk praksis.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på HRD+ BRCAwt-patientpopulationen i PAOLA-1-studiet. De usikkerheder, der vedrører datagrundlaget for denne population, er således de samme som i opgørelsen af klinisk effekt og sikkerhed.

Idet de to behandlingsarme er vurderet klinisk ligeværdige, består den sundhedsøkonomiske analyse af en omkostningsanalyse, hvor inkrementelle omkostninger ved behandling med olaparib + bevacizumab sammenlignet med niraparib estimeres over en tidshorisont på 10 år.

Fra PAOLA-1-studiet anvendes data på behandlingsvarighed (TTD) og overlevelse (OS), hvorfor behandlingsvarigheder og overlevelse for patienter i behandling olaparib + bevacizumab anvendes for både patienter i behandling med olaparib + bevacizumab og patienter i behandling med niraparib.



3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorisont på 10 år og en cyklusvarighed på en måned. Ansøger har ikke anvendt *half-cycle correction*.

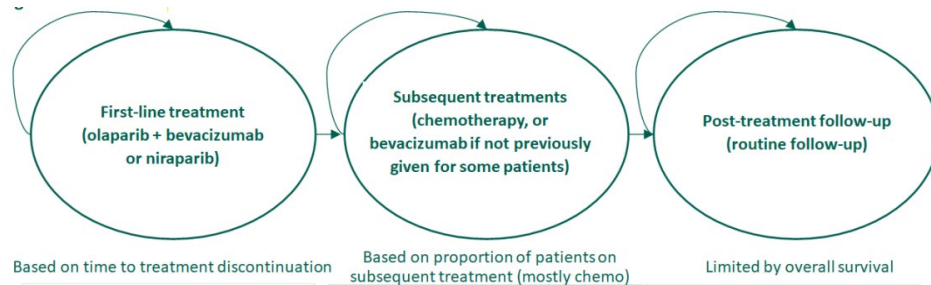
Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analyseperspektiv.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en partitioned survival model med fire helbredsstadier til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af HRD+ BRCAwt-patienter. De fire helbredsstadier, som patienterne kan bevæge sig gennem i modellen, er som følger:

- **Første-linje vedligeholdelsesbehandling** med olaparib (maks. 2 år) + bevacizumab (maks. 15 mdr.) eller niraparib (maks. 3 år)
- **Efterfølgende behandling** med kemoterapi, og evt. bevacizumab. Se nærmere beskrivelse af efterfølgende behandling i afsnit 3.3.5.
- **Monitorering efter efterfølgende behandling:** Patienter, der er i live, monitoreres i resten af tidshorisonten, dvs. op til 10 år.
- **Død**



Figur 10. Modelstruktur

Forud for vedligeholdelsesbehandlingen med olaparib + bevacizumab eller niraparib modtager patienterne behandling med kemoterapi. Ansøger antager, at omkostningerne til kemoterapi er identiske på tværs af behandlingsarmene, hvorfor disse omkostninger ikke medtages i den sundhedsøkonomiske analyse.

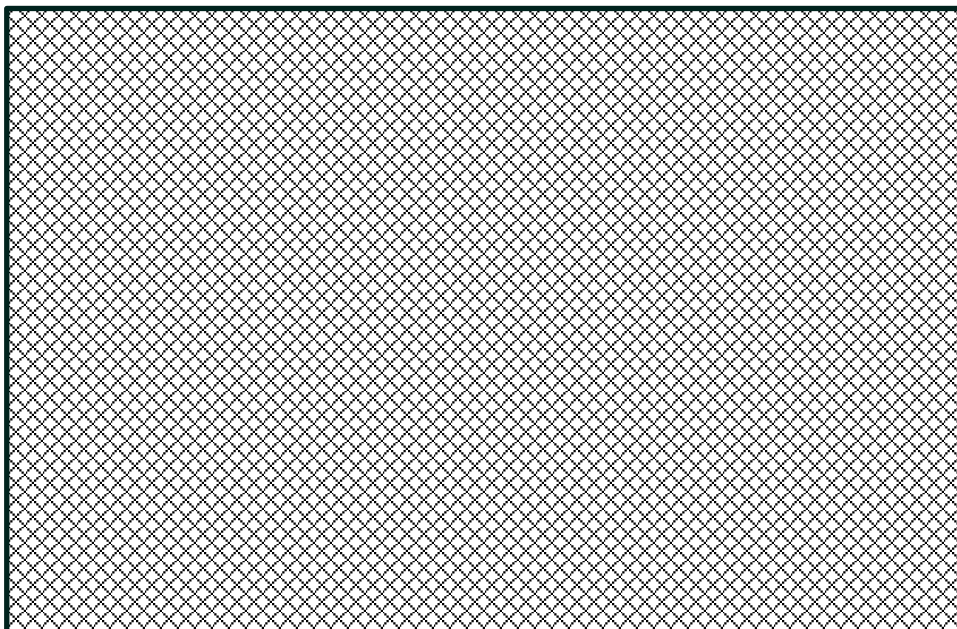
Da opfølgningen i PAOLA-1 er kortere end modellens tidshorisont, ekstrapoleres TTD-data fra PAOLA-1 frem til år 3 for at estimere behandlingsvarigheden for 1. linjebehandling med niraparib og olaparib. OS-data ekstrapoleres frem til år 10 år for at estimere, hvor stor en andel af patienterne, der er i live, og afholder omkostninger til monitorering efter endt behandling. Se valg af ekstrapoleringer for OS i afsnit 2.4.2 og TTD i afsnit 3.2.1



3.2.1 Behandlingsvarighed (TTD)

Da PAOLA-1 studiet er det eneste studie, der anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, baseres behandlingsvarigheder for patienter i niraparib-armen på ekstrapoleret data for olaparib + bevacizumab. For at sikre konsistens på tværs af armene anvender ansøger det ekstrapolerede TTD-data for behandlingsvarighed for både olaparib + bevacizumab (fra år 0 til 2) og niraparib (fra år 0 til 3).

Ansøger anvender TTD-data ekstrapoleret med en log-normal fordeling, da den har det bedste statistiske fit blandt de standard parametriske fordelinger. Ansøger vurderer, baseret på hazard plots, at en log-normal fordeling, Weibull- eller gammafordeling bedst beskriver behandlingsvarigheden. Dette begrundes med, at behandlingsvarighed er korreleret med risiko for progression, og at risikoen for progression er højest i starten af opfølgningstiden og gradvist aftagende. Baseret på plots af hazard rater betragter ansøger Gompertz-fordelingen og eksponentielfordelingen som urealistiske, mens der ikke kommenteres på den log-logistiske fordeling.



Figur 11. Behandlingsvarighed – Ekstrapolerede TTD-kurver, PAOLA-1 HRD+ BRCAwt-patienter

Medicinrådets vurdering af model og ekstrapolering af behandlingsvarighed

Medicinrådet vurderer, at ansøgers model kan danne grundlag for vurderingen.

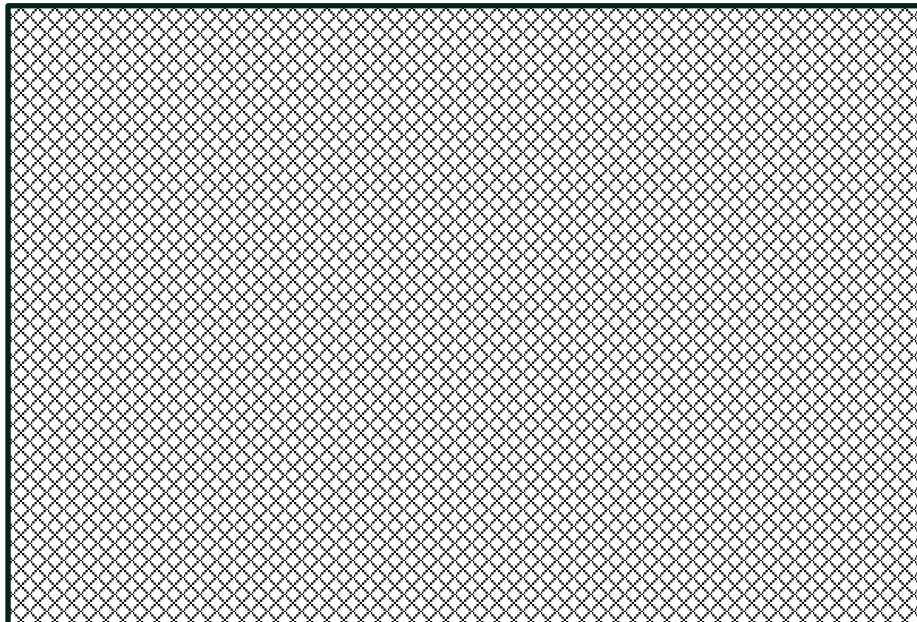
Medicinrådet vurderer samlet set, at der kun er mindre usikkerhed forbundet med at anvende behandlingsvarighed for olaparib + bevacizumab som proxy for behandlingsvarighed for niraparib, idet behandlingsvarigheden kun ekstrapoleres fra år 0 til 3, og niveauerne frem til år 2 vurderes klinisk plausible og i overensstemmelse med estimerne fra PRIMA-studiet fra Medicinrådets tidligere sundhedsøkonomiske afrapportering af niraparib til HRD+ BRCAwt-patienter, se Tabel 10.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg af ekstrapolering med en log-normal fordeling er et klinisk plausibelt bud på ekstrapolering af behandlingsvarigheden, men vurderer, at



der fortsat er usikkerhed om behandlingsvarigheden. Derfor opstilles to scenarier for behandlingsvarighed. Medicinrådet vurderer, at henholdsvis den log-logistiske fordeling og gammafordelingen er klinisk plausible. Derfor anvendes disse kurver til at afspejle graden af usikkerhed om behandlingsvarigheden, se Figur 12.

Af Figur 12 og Tabel 10 fremgår modelleret behandlingsvarighed i Medicinrådets analyser. De modellerede mediane og gennemsnitlige behandlingsvarigheder er stort set identiske i de to scenarier, mens 2-års raten varierer fra 32 % til 37 %, og 3 års raten varierer fra 17 % til 27 % i de to scenarier. Til at kvalificere de gennemsnitlige modellerede behandlingsvarigheder og årlige rater har Medicinrådet inddraget den tidligere sundhedsøkonomiske afrapportering af niraparib til HRD+ BRCAwt [32], hvor de årlige rater var hhv. 29 % i år 2 og 20 % i år 3.



Figur 12. Ekstrapolering af behandlingsvarighed i Medicinrådets analyser

Tabel 10. Estimer for TTD i Medicinrådets analyser

Ekstrapolerings model	Modelleret median	Modelleret gennemsnit	Modelleret 2 års rate	Modelleret 3 års rate	Stopregel i modellen
Indeværende vurdering, baseret på PAOLA-1					
Log-logistisk (scenarie 1)	■ år	Niraparib: ■ år Olaparib: ■ år	■ %	■ %	Olaparib: 2 år ** Niraparib: 3 år
Gamma (scenarie 2)	■ år	Niraparib: ■ år	■ %	■ %	



Ekstrapolerings model	Modelleret median	Modelleret gennemsnit	Modelleret 2 års rate	Modelleret 3 års rate	Stopregel i modellen
-----------------------	-------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------

Olaparib:

■ år

Note: *Ansøger oplyser, at der ikke er TTD data tilgængeligt fra PRIMA, hvorfor PAOLA-1-data anvendes.

** Bevacizumab: 15 mdr.

3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger, anvender doser for olaparib + bevacizumab og niraparib som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og 1.4. Ansøger antager, at olaparib doseres med 600 mg for alle patienter. Ved dosering af bevacizumab antager ansøger, at 50 % får en dosis på 7,5 mg/kg, og 50 % får en dosis på 15 mg/kg, hvilket med en gennemsnitsvægt på 63,3 kg (fra PAOLA-1) svarer til en gennemsnitlig dosis på 712 mg hver 3. uge.

Ved dosering af niraparib antager ansøger, at 22 % får 300 mg, og 78 % får 200 mg dagligt svarende til en gennemsnitlig dosering på 222 mg dagligt.

Ansøger inkluderer lægemiddelspild ved IV-behandling, hvormed det antages, at der ikke kan deles hætteglas for bevacizumab. Der inkluderes ikke lægemiddelspild ved tabletbehandling.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

I Medicinrådets analyser antages 10 % af patienterne i behandling med niraparib at få 300 mg, 60 % at få 200 mg og 30 % at få 100 mg, svarende til gennemsnitligt 180 mg (Tabel 11). 90 % af patienterne i behandling med olaparib antages at få 600 mg, mens 10 % antages at få 400 mg, svarende til gennemsnitligt 580 mg. Dosis af niraparib og olaparib er af betydning for analysens resultater, hvorfor betydning af dette testes i følsomhedsanalyser i afsnit 3.5.1. Medicinrådet vurderer, at der kan være spild forbundet med tabletbehandling, hvis patienterne fx pauserer behandling pga. toksicitet, da næste serie tabletter udleveres som vanligt, og overskydende tabletter kasseres. Dette medregnes dog ikke i Medicinrådets analyser, idet betydningen af dosisændringer generelt testes i følsomhedsanalyser, og idet der er usikkerhed forbundet med, hvor meget spild, der vil være ved evt. pausering af behandling.

Medicinrådet vurderer på baggrund af opslag i Sundhedsplatformen i Region Hovedstaden 13. december 2023, at den gennemsnitlige vægt er 72 kg, og dette ændres derfor fra de 63,3 kg. Med en gennemsnitsvægt på 72 kg er den gennemsnitlige dosis



bevacizumab i Medicinrådets analyse 810 mg hver 3. uge i stedet for 712 mg hver 3. uge. Medicinrådet vurderer overordnet, at der er usikkerhed forbundet med dosisjustering og lægemiddelspild ved bevacizumab, hvorfor følsomheden af dette testes i følsomhedsanalyser i afsnit 3.5.1.

Tabel 11. Doser, pakninger og lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets analyser, SAIP

Lægemiddel	Gennemsnitlig dosis pr. administration (baseret på fordeling af doser på pakninger)	Gennemsnitlig dosis pr. administration inkl. spild ved IV	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Olaparib	580 mg dagligt i op til 2 år		150 mg	56 stk.	■	Amgros
Niraparib	180 mg dagligt i op til 3 år		100 mg	84 stk.	■	Amgros
Bevacizumab	810 mg hver 3. uge i op til 15 mdr.	900 mg	25 mg/ml	16 ml	■	Amgros

3.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger forbundet med administration af bevacizumab og efterfølgende behandlinger med kemoterapi og/eller bevacizumab, idet behandlingerne administreres intravenøst på hospitalet. Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med en administration med en 2023 DRG-takst på 1.220 DKK (DRG 13MA98, i.e. MDC13 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år).

Der er ikke administrationsomkostninger forbundet med administration af olaparib og niraparib, da disse administreres oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende administrationsomkostninger.

3.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering under behandling. Ansøger anvender 2023 DRG-takster til at estimere enhedsomkostningerne for de forskellige monitoreringsaktiviteter. Enhedsomkostningerne inkluderer en konsultation ved læge hver 4. uge, en konsultation ved sygeplejerske hver 6. uge, CT-scanning hver 3. måned og vaginal ultralyd hver 5. måned. Omkostninger til blodprøver er ikke inkluderet, da disse antages at være inkluderet i DRG-taksterne.

**Tabel 12. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers analyse**

	Frekvens pr. måned Olaparib + bevacizumab	Frekvens pr. måned Niraparib	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Lægekonsultation	1	1	1.220	DRG 2023: MDC13
Sygeplejerske konsultation	1,45	1	1.220	DRG 2023: MDC13
CT-skanning	0,33	0,33	2.440	DRG 2023: 30PR06
Vaginal ultralyd	0,2	0,2	1.949	DRG 2023: 30PR10

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet inkluderer ikke vaginal ultralyd, idet dette ikke udføres i dansk klinisk praksis. Øvrige monitoreringsomkostninger sættes til at være det samme i begge behandlingsarme, således at sygeplejerskekonsultation i olaparib + bevacizumab-armen sættes til at være 1 pr. måned. Medicinerådet vurderer, at monitoreringsfrekvenserne er overestimeret, men idet omkostninger til monitorering har minimal indflydelse på de inkrementelle omkostninger, foretages ikke yderligere ændringer.

3.3.4 Omkostninger til uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser af grad ≥ 3 ved behandling med henholdsvis olaparib + bevacizumab og niraparib. Raterne er baseret på sikkerhedsdata fra PAOLA-1 (ITT-population) for olaparib + bevacizumab og fra PRIMA-studiet (ITT-population) for niraparib. Ansøger opgør omkostningerne på baggrund af DRG 2023-takster.

Tabel 13. Omkostninger til uønskede hændelser anvendt i ansøgers hovedanalyse, grad ≥ 3 , incidens $\geq 2\%$

	Olaparib + bevacizumab	Niraparib	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	17,4 %	31,0 %	3.419	DRG 2023: 16PR02
Diarré	2,2 %	0,6 %	1.392	Ansøgers egen beregning*
Forhøjet blodtryk	18,7 %	5,6 %	8.652	Ansøgers egen beregning**
Neutropeni	6,0 %	12,8 %	1.220	DRG 2023: 13MA98
Træthed /udmattelse	5,2 %	2,7 %	1.220	DRG 2023: 13MA98



	Olaparib + bevacizumab	Niraparib	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Trombocytopeni	1,7 %	28,7 %	1.220	DRG 2023: 13MA98
Lymfopeni	7,1 %	2,5 %	1.220	DRG 2023: 13MA98

*Beregnet på baggrund af taksten DRG 2023 06MA15 på 26.929, der inkluderer indlæggelse. Kun 2 % med denne bivirkning forventes at blive indlagt, 70 % får en ekstra lægekonsultation. $26.929 * 0,7 + 1220 * 0,02 = 1.392$.
**Beregnet på baggrund af taksten DRG 05MA11 på 17.304, der inkluderer indlæggelse, men kun 50 % skal indlægges. $17.305 * 0,5 = 8.652$.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at patienter med forhøjet blodtryk primært tilses af egen læge, hvorfor taksten ændres til 1.220 kr. for denne bivirkning. Medicinerådet vurderer, at der ikke er patienter, der skal behandles for bivirkninger med lymfopeni (0 %), og at andel med neutropeni skal ændres fra 12,5 % til 20 % for patienter behandlet med niraparib. Medicinerådet tester i afsnit 3.5.1 følsomheden af bivirkningsrater for neutropeni og lymfopeni.

3.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at alle patienter på et tidspunkt inden for 10 år vil modtage efterfølgende behandling. Til at estimere andel patienter, der modtager efterfølgende behandling i en given cyklus over den 10-årige periode anvendes data på "tid til første efterfølgende kemoterapi" (TFST) fra studiet SOLO-1 [38]. I SOLO-1 undersøges olaparib vs. placebo som vedligeholdelsesbehandling til BRCAm-patienter med avanceret kræft i æggestokkene. I SOLO-1 modtager 77,4 % af patienterne efterfølgende behandling inden for 10 år, men ansøger antager, at alle patienter, der er i live efter endt 1. linjebehandling, modtager efterfølgende behandling inden for tidshorizonten på 10 år. Denne antagelse lægges ind i modellen ved brug af renormalisering, hvor sandsynligheden for at modtage efterfølgende behandling i en given tidsperiode divideres med den kumulative sandsynlighed over den 10-årige periode, hvormed sandsynligheden for at modtage efterfølgende behandling inden for 10 år er 100 %.

Ansøger antager, at patienterne gennemsnitligt vil modtage 3 linjer kemoterapi efter afsluttet 1. linjebehandling med olaparib + bevacizumab og 4 linjer kemoterapi efter afsluttet behandling med niraparib uden yderligere begrundelse. Efter afsluttet behandling med niraparib vil yderligere 12,5 % modtage behandling med bevacizumab, baseret på den andel patienter, der modtager bevacizumab i kombination med kemoterapi som efterfølgende behandling i SOLO-1-studiet.

Omkostningerne til efterfølgende behandling beregnes på baggrund af totale omkostninger for behandling (lægemiddelomkostninger og administration), andel patienter, der får behandlingen i en given cyklus og gennemsnitligt antal behandlingslinjer.

Ansøgers antagelser vedrørende fordeling af efterfølgende behandling fremgår af Tabel 14, mens doser, pakninger og lægemiddelpriser fremgår af Tabel 16. Ansøger inkluderer lægemiddelpild ved IV-behandling, idet det antages, at der ikke kan deles hætteglas.



Tabel 14. Efterfølgende behandling (alle senere linjer grupperet) anvendt i ansøgers hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Olaparib + bevacizumab	Niraparib	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
Bevacizumab	-	12,5 %	11,7 mdr. [Kilde: OCEANs study, ROCHE 2012]
Kemoterapi	100 % modtager kemoterapi inden for 10 år efter opstart af 1. linje	100 % modtager kemoterapi inden for 10 år efter opstart af 1. linje	Patienterne modtager gennemsnitligt 3 efterfølgende behandlingslinjer efter behandling med olaparib + bevacizumab og 4 efterfølgende behandlingslinjer efter behandling med niraparib
Heraf fordeling blandt de enkelte kemoterapier på tværs af de tre efterfølgende linjer:			
<i>Heraf fordeling blandt platinbaseret kemoterapi</i>	<i>100 % fordelt på:</i> <i>Carboplatin 50%</i> <i>Cisplatin 50%</i>		Hver 3. uge i 6 cykler (3,5 mdr.) Hver 3. uge i 6 cykler
<i>Heraf fordeling blandt ikke-platinbaseret kemoterapi</i>	<i>100 % fordelt på:</i> <i>Gemcitabin 33%</i> <i>Doxorubicin 33%</i> <i>Paclitaxel 33 %</i>		Hver 3. uge i 6 cykler Hver 4. uge i 6 cykler Hver 3. uge i 6 cykler

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet vurderer at flere antagelser i den sundhedsøkonomiske analyse skal ændres, således at antagelserne angående efterfølgende behandling i højere grad afspejler dansk klinisk praksis. Følgende ændringer udføres:

- Til at estimere andel patienter, der modtager efterfølgende behandling i en given cyklus over den 10-årige periode, anvendes data på "tid til første efterfølgende kemoterapi" (TFST) fra PAOLA-1 studiet og ikke SOLO-1 studiet.
- Andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling med kemoterapi inden for tidshorisonten på 10 år baseres på PAOLA-1 studiet, hvor 94,2 % af patienterne modtog efterfølgende behandling, fremfor renormaliseringen til 100 %, idet en andel af patienterne ikke vil progrediere på 1. linjebehandling indenfor de 10 år.
- 50 % af de patienter, der har modtaget niraparib i 1. linje, vil modtage bevacizumab som efterfølgende behandling, og denne andel opjusteres derfor fra 12,5 % til 50 % i Medicinrådets analyse.



- Det antages, at antallet af efterfølgende behandlingslinjer er identisk i de to behandlingsarme, og derfor ændres antal efterfølgende i behandlingslinjer efter niraparib til at være 3 fremfor 4, således at dette er identisk med antal linjer efter olaparib + bevacizumab.
- Fordelingen af kemoterapier ændres jf. Tabel 15.

Tabel 15. Efterfølgende behandling (alle senere linjer grupperet) anvendt i Medicinrådets analyse

Efterfølgende behandling	Olaparib + bevacizumab	Niraparib	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
Bevacizumab	-	50 %	11,7 mdr. [Kilde: OCEANs study, ROCHE 2012]
Kemoterapi	94,2 % modtager kemoterapi inden for 10 år efter opstart af 1. linje	94,2 % modtager kemoterapi inden for 10 år efter opstart af 1. linje	Patienterne modtager gennemsnitligt 3 efterfølgende behandlingslinjer efter behandling med enten olaparib + bevacizumab eller niraparib
Heraf fordeling blandt de enkelte kemoterapier på tværs af de tre efterfølgende linjer:			
<i>Heraf fordeling blandt platinbaseret kemoterapi</i>	100 % fordelt på: Carboplatin 95 % Cisplatin 5 %		Hver 3. uge i 6 cykler (3,5 mdr.) Hver 3. uge i 6 cykler
<i>Heraf fordeling blandt ikke-platinbaseret kemoterapi</i>	100 % fordelt på: Gemcitabin 10 % Doxorubicin (Pegylated liposomal) 50 % Paclitaxel 30 % Topotecan 10 %		Dag 1+8 i cyklus på 3 uger i 6 cykler Hver 4. uge i 6 cykler Hver 3. uge i 6 cykler Dag 1, 2, 3 i cyklus på 3 uger i 6 cykler



Table 16. Doser, pakninger og lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets analyse

Lægemiddel	Gennemsnitlig dosis pr. administration	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Bevacizumab	810 mg*	25 mg/ml	16 ml	■	Amgros
Carboplatin	393 (AUC 4 mg/ml*25 min **)	10 mg/ml	15 ml	■	Amgros
Cisplatin	127 mg (75 mg/m ² ***)	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
		1 mg/ml	100 ml	■	Amgros
Gemcitabin	1690 mg (1000 mg/m ² ***)	10 mg/ml	180 ml	■	Amgros
Doxorubicin (Pegylated liposomal)	50,7 mg (30 mg/m ²)	2 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Paclitaxel	296 mg (175 mg/m ² ***)	6 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Topotecan	2,54 mg (1,5 mg/m ²)	1 mg/ml	1 ml	■	Amgros
		1 mg/ml	4 ml	■	

*50 % får en dosis på 7,5 mg/kg, og 50 % får en dosis på 15 mg/kg.

** area under the plasma concentration curve 4 mg/ml*25 min.

***BSA=1,69m².

3.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og skal afspejle patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Hospitalsbesøg, der vedrører bivirkninger, er ikke inkluderet. Det antages, at patienterne bruger 30 minutter til en CT-scanning og 20 minutter på en konsultation.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg.



Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet vurderer, at ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger kan anvendes, men udelader patientomkostninger til ultralyd, da ultralyd jf. afsnit 3.3.3 ikke udføres til denne patientgruppe i dansk klinisk praksis.

Yderligere vurderes det, at patienttiden til en konsultation er 30 minutter og ikke 20 minutter, hvorfor dette ændres i Medicinerådets analyse. Dette har minimal betydning på analysens resultater.

3.3.7 HRD-test omkostninger

Ansøger inkluderer ikke omkostninger til HRD-test, idet der i dag udføres HRD-test ved brug af niraparib, og denne praksis ændres ikke ved brug af olaparib + bevacizumab.

Medicinerådets vurdering af HRD-test omkostninger.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets analyser

Medicinerådet vurderer, at der er flere sandsynlige forløb for ekstrapolering af behandlingsvarighed- og forløb, hvorfor der ikke kan vælges én hovedanalyse, og derfor opstilles to scenarier, som fremgår af Tabel 17. Derudover har Medicinerådet foretaget en række ændringer til ansøgers oprindelige analyse, som anvendes i begge scenarier. Ændringerne fremgår af Tabel 18.

Tabel 17. Scenarier til præsentation af resultater

	Ekstrapolering af behandlingsvarighed i ansøgers analyse	Ekstrapolering af behandlingsvarighed i Medicinerådets analyse	Henvi sning
Scenarie 1	Log-normal fordeling	Log-logistisk fordeling	Afsnit 3.2.1
Scenarie 2		Gamma fordeling	Afsnit 3.2.1

Tabel 18. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets scenarier

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvi sning
Ekstrapolering af OS	Log-normal fordeling	Weibull-fordeling	Afsnit 2.4.2
Lægemedeldosering	78 % 200 mg	30 % 100 mg	Afsnit 3.3.1
Niraparib	22 % 300 mg	60 % 200 mg 10 % 300 mg	
Lægemedeldosering	100 % 600 mg	10 % 400 mg	Afsnit 3.3.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Olaparib		90 % 600 mg	
Vægt	63,3 kg	72 kg	Afsnit 3.3.1
Omkostninger forbundet med administration, monitorering og patienttid	Inkluderer vaginal ultralyd	Ekskluderer vaginal ultralyd	Afsnit 3.3.3
Monitoreringsfrekvens	Frekvens forskellig mellem behandlingsarme	Frekvens identisk mellem behandlingsarme	Afsnit 3.3.3
Bivirkningsomkostninger: Takst for forhøjet blodtryk	8.652 kr.	1.220 kr.	Afsnit 3.3.4
Bivirkningsomkostninger: Rater	Lymfopeni > 0 % Neutropeni ved behandling med niraparib: 12,8 %	Lymfopeni: 0 % Neutropeni ved behandling med niraparib: 20 %	Afsnit 3.3.4
Efterfølgende behandling: Datagrundlag for andel patienter i behandling	SOLO-1	PAOLA-1	Afsnit 3.3.5
Efterfølgende behandling: Andel patienter, der modtager efterfølgende behandling	100 % vha. renormalisering fra 77,4 % i SOLO-1 studiet	94,2 % svarende til andelen i PAOLA-1 studiet (ingen renormalisering)	Afsnit 3.3.5
Efterfølgende behandling: Antal linjer	Efter niraparib: 4 Efter olaparib + bevacizumab: 3	Efter niraparib: 3 Efter olaparib + bevacizumab: 3	Afsnit 3.3.5
Efterfølgende behandling: Andel patienter, der modtager bevacizumab som efterfølgende behandling efter niraparib	12,5 %	50 %	Afsnit 3.3.5



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Efterfølgende behandling: Fordeling af kemoterapier	Carboplatin: 50 %	Carboplatin: 9 5%	Afsnit 3.3.5
	Cisplatin: 50 %	Cisplatin: 5 %	
	Gemcitabin: 33 %	Gemcitabin:10 %	
	Paclitaxel: 33 %	Paclitaxel: 30 %	
	Doxorubicin (Pegylated liposomal): 33 %	Doxorubicin (Pegylated liposomal): 50 %	
		Topotecan: 10 %	
Patienttid: Konsultation	20 min	30 min	Afsnit 3.3.6

3.5 Resultater

Af Tabel 19 fremgår resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for de to scenarier. Resultaterne viser inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] på tværs af de to scenarier, hvor scenariet udgør to plausible scenarier for behandlingsvarighed af 1. linje vedligeholdelsesbehandling med hhv. olaparib og niraparib. De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostninger.

Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets analyse, DKK, diskonterede tal

	Olaparib + bevacizumab	Niraparib	Forskel
Scenarie 1			
Lægemiddelomkostninger, 1L	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger, 1L	20.157	0	20.157
Bivirkningsomkostninger, 1L	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efterfølgende behandling (lægemiddelomkostninger + administration)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitoreringsomkostninger	135.227	159.496	-24.269
Patientomkostninger	34.585	37.424	-2.839
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]



	Olaparib + bevacizumab	Niraparib	Forskel
Scenario 2			
Lægemiddelomkostninger, 1L	■	■	■
Administrationsomkostninger, 1L	20.988	0	20.988
Bivirkningsomkostninger, 1L	■	■	■
Efterfølgende behandling (lægemiddelomkostninger + administration)	■	■	■
Monitoreringsomkostninger	135.667	145.012	-9.345
Patientomkostninger	34.648	33.381	1.267
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel i omkostninger		Beregnet med AIP: -77.030 – -12.127 kr.	
		Beregnet med SAIP: ■	

3.5.1 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Relevante deterministiske følsomhedsanalyser for de to scenarier fremgår af Tabel 20. De deterministiske følsomhedsanalyser viser, at resultatet er følsomt overfor ændringer i anvendt dosis af niraparib, olaparib og bevacizumab. Ligeledes er resultatet følsomt overfor, hvor stor en andel af patienterne, der modtager bevacizumab i 1. linje i kombination med olaparib og i 2. linje som efterfølgende behandling efter niraparib. Resultatet er robust overfor ændringer i spild, og bivirkningsomkostninger.



Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser, DKK

Parameter	Hovedanalyse	Følsomhedsanalyse	Rationale	Scenarie 1 Inkrementelle omkostninger (+/- absolut forskel fra scenarie 1)	Scenarie 2 Inkrementelle omkostninger (+/- absolut forskel fra scenarie 2)
Resultatet af scenarie		-	-	■	■
Dosering af niraparib, andel med hver dosis	30 % 100 mg 60 % 200 mg 10 % 300 mg	78 % 200 mg 22 % 300 mg	Usikkerhed om fordeling på doser	■	■
Dosering af olaparib, andel med hver dosis	10 % 400 mg 90 % 600 mg	100 % 600 mg	Usikkerhed om fordeling på doser	■	■
Dosering af olaparib og niraparib, andel med hver dosis	Olaparib: 10 % 400 mg 90 % 600 mg Niraparib: 30 % 100 mg 60 % 200 mg 10 % 300 mg	Olaparib: 100 % 600 mg Niraparib: 78 % 200 mg 22 % 300 mg	Usikkerhed om fordeling på doser	■	■
Dosering af bevacizumab	50 % får 7,5 mg 50 % får 15 mg	100 % får 15 mg	Usikkerhed om fordeling på doser	■	■



Parameter	Hovedanalyse	Følsomhedsanalyse	Rationale	Scenarie 1 Inkrementelle omkostninger (+/- absolut forskel fra scenarie 1)	Scenarie 2 Inkrementelle omkostninger (+/- absolut forskel fra scenarie 2)
Dosering af bevacizumab	50 % får 7,5 mg 50 % får 15 mg	100 % får 7,5 mg	Usikkerhed om fordeling på doser	■	■
Spild bevacizumab	Inkluderer spild 900 mg bevacizumab	Ekskluderer spild 810 mg bevacizumab	Usikkerhed om håndtering af spild	■	■
Bivirkningsrater	Lymfopeni: 0 % Neutropeni ved behandling med niraparib: 20 %	Lymfopeni ved behandling med olaparib + bevacizumab: 7,1 % Lymfopeni ved behandling med niraparib: 2,5 % Neutropeni ved behandling med niraparib: 12,5 %	Usikkerhed om andel patienter, der oplever neutropeni og lymfopeni	■	■
Eksklusion af bevacizumab i komb. med olaparib (1. linje)	Inkluderes (Alle får bevacizumab i komb. med olaparib)	Ekskluderes (Ingen får bevacizumab i komb. med olaparib og under antagelse af, at bevacizumab heller ikke gives som efterfølgende behandling efter olaparib)	Betydning af bevacizumab	■	■
Bevacizumab som efterfølgende behandling efter	Ekskluderes (Alle får bevacizumab i komb. med olaparib, ingen patienter)	Inkluderes (Ingen får bevacizumab i	Betydning af bevacizumab	■	■



Parameter	Hovedanalyse	Følsomhedsanalyse	Rationale	Scenarie 1 Inkrementelle omkostninger (+/- absolut forskel fra scenarie 1)	Scenarie 2 Inkrementelle omkostninger (+/- absolut forskel fra scenarie 2)
olaparib (2. linje) i stedet for 1. linje	får bevacizumab efter olaparib)	komb. med olaparib, 50 % får bevacizumab efter olaparib)			
Eksklusion af bevacizumab som efterfølgende behandling efter niraparib (2. linje)	Inkluderes (50 % får bevacizumab efter niraparib)	Ekskluderes (Ingen patienter får bevacizumab efter niraparib)	Betydning af bevacizumab i 2. linje	■	■



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at 55 patienter er kandidater til olaparib + bevacizumab, og markedsoptaget vil være stigende fra 20 % i år 1 til 60 % i år 2.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 105 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med olaparib + bevacizumab til den pågældende indikation, men at kun 2/3 vil kunne tåle bevacizumab, hvorfor markedsoptaget sættes til at være 67 % svarende til 70 patienter årligt. Alle patienter, der tåler behandling med bevacizumab, antages således at modtage behandling med bevacizumab, se Tabel 21.

Tabel 21. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Olaparib + bevacizumab	70	70	70	70	70
Niraparib	35	35	35	35	35
Anbefales ikke					
Olaparib + bevacizumab	0	0	0	0	0
Niraparib	105	105	105	105	105

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af olaparib + bevacizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] kr. i år 5. Resultatet er præsenteret på tværs af de to scenarier i Tabel 22. Er analysen udført med AIP, er behandling med olaparib + bevacizumab forbundet med færre omkostninger end niraparib, hvorfor budgetkonsekvenserne bliver negative (-4,2 – -0,3 mio. kr. i år 5).

Tabel 22. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, spænd på tværs af to scenarier, SAIP mio. kr.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Mosgaard BJ, Pedersen LK, Bjørn SF, Christiansen T, Markauskas A, Lund B, et al. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. Kapitel 1: Introduktion. 2016;(5):1–9.
2. Dansk Gynækologisk Cancer Database. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. National Årsrapport 2017/2018 og 2018/2019. 2019.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Æggestok, æggeleder mv. 2022.
4. Charlotte Lautrup, Uffe Birk Jensen, Anders Bojesen, Mads Thomassen, Thomas van Overeem Hansen, Anne-Marie Gerdes, Jan Blaakær, Henrik Roed, Ulla Peen, Karina Dahl Steffensen, Bente Lund, Lotte Nedergaard Thomsen EH. Forslag til national guideline for genetisk udredning af patienter med ovariecancer. 2018. 1–4 sider.
5. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment report - Lynparza. 2019.
6. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment report - Avastin. 2017.
7. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Æggestok, æggeleder mv. 5-års aldersspecifik relativ overlevelse, diagnoseår 2012-2016. 2017.
8. 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.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15.
10. 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.
11. Huang Y. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(2):e9380.
12. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(7):704–13.



13. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(22):2154–64.
14. Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1148–59.
15. Mirza MR, Ávall Lundqvist E, Birrer MJ, dePont Christensen R, Nyvang GB, Malander S, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1409–19.
16. 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):1–8.
17. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell*. 2015;60(4):547–60.
18. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, ægge-lederne eller primær kræft i bughinden. 2020.
19. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30(4):551–7.
20. DGCG. Klinisk Retningslinje | medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie IIB-IV. 2023.
21. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, ægge-lederne eller primær kræft i bughinden [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ibkdjfqg/medicinraadets_behandlingsvejledning_vedr-_lægemidler_til_brca-mutereret_kræft_i_æggestokkene-vers-_1-0_adlegacy.pdf
22. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Annals of Oncology* [internet]. 2023;34(8):681–92. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005>
23. Vergote IB, Moore KN, Hettle R, Rhodes K, Ouwens M, Ray-Coquard I. Population adjusted indirect comparison of the SOLO1 and PAOLA-



- 1/ENGOT-ov25 studies of olaparib with or without bevacizumab, bev alone and placebo in the maintenance treatment of women with newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* [internet]. 2020;159:19–20. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825820318035>
24. 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. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2416–28.
25. 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. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2391–402.
26. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(22):2154–64.
27. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2023;189.
28. Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab versus bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211049640.
29. European Medicines Agency EMA. Zejula EPAR [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf
30. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende niraparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden [internet]. 2021 [citeret 25. januar 2024]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/ubofbdz0/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-niraparib-til-1-linje-vedligeholdelsesbehandling-af-kr%C3%A6ft-i-%C3%A6ggestokkene-vers-1-0_adlegacy.pdf
31. Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab versus bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13.



32. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende niraparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden [internet]. 2021 [citeret 25. januar 2024]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/ubofbdz0/medicnr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-niraparib-til-1-linje-vedligeholdelsesbehandling-af-kr%C3%A6ft-i-%C3%A6ggestokkene-vers-1-0_adlegacy.pdf
33. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. Bd. 53, Cancer Treatment Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2017. s. 120–7.
34. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. J Clin Oncol [internet]. 2019;37:2317–28. Tilgængelig fra: <https://doi>.
35. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. Bd. 53, Cancer Treatment Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2017. s. 120–7.
36. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2011;365(26):2484–96.
37. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):928–36.
38. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. J Clin Oncol [internet]. 2020;38(30):3528–37. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749942>



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft

Formand

Trine Zeeberg Iversen
Afdelingslæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi samt udpeget som
fagudvalgsmedlem af Dansk Selskab for Klinisk
Onkologi

Medlemmer

Anne Krejbjerg Motavaf
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Jacob Christian Lindegaard
Overlæge

Region Midtjylland

Trine Lembrecht Jørgensen
Overlæge

Region Syddanmark

Dejan Labudovic
Afdelingslæge

Region Sjælland

Hanne Mathiesen
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Mette-Pernille Donsmark
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Henrik Horwitz
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Birthe Lemley
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Dorte Blou
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. april 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Referencer identificeret i ansøgers SLR

Table 1. Relevant studies

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
<p>1)</p> <p>Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. K. Moore, N. et al. N Engl J Med 2018; 379:2495- 2505</p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1810858</p>	SOLO-1	NCT01844986	<p>Enrolment between August 2013 and May 17th 2016.</p> <p>Subgroup update 2020 by Di Silvestro et al. 2020</p> <p>OS update at ESMO</p>	OS, PFS, Discontinuations , AE grade 3 or more. HRQoL
<p>2)</p> <p>DiSilvestro, P., et al. (2020). “Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial.” J Clin Oncol 38(30): 3528-3537’</p>				



Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
<p>https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00799?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed</p> <p>3)</p> <p>DiSilvestro P., et al. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis</p> <p>Findings From the SOLO1 Trial. J Clin Oncol. 2020 Oct 20;38(30):3528-3537. Doi: 10.1200/JCO.20.00799. Epub 2020 Aug 4. Erratum in: J Clin Oncol. 2021 Apr 20;39(12):1414.</p> <p>4)</p> <p>Maintenance Olaparib for patients with</p>			<p>Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial</p>	



Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
<p>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. Banerjee S. VOLUME 22, ISSUE 12, P1721-1731, DECEMBER 2021</p> <p>https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00531-3/fulltext</p> <p>5)</p> <p>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</p> <p>J Clin Oncol. 2023 Jan 20;41(3):609-617</p> <p>https://ascopubs.org/doi/10.120</p>				



Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
0/JCO.22.01549?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20pubmed				
<p>6) Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer</p> <p><u>Ray-Coquard J, et al. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:2416–28</u></p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1911361</p>	PAOLA-1	NCT02477644	<p>Inclusion between July 2015 and September 2017</p> <p>OS update at ESMO 2022</p>	OS, PFS, Discontinuations , AE grade 3 or more. HRQoL
<p>7) Efficacy of maintenance Olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Harter P., et al <i>Gynecol</i></p>			<p>PFS by clinical risk and</p>	



Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
<p>9)</p> <p>Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ray-Coquard I. Annals of Onc. Vol. 34. 8.</p> <p>https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2023)2900686-5</p>				
<p>10)</p> <p>Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. González-Martín A et al; for the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG3012 Investigators. N Engl J Med. 2019</p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910962</p> <p>11)</p> <p>Progression-free survival and</p>	PRIMA	NCT02655016	<p>Inclusion between July 2016</p> <p>And May 17th 2019</p> <p>Estimated trial completion Mar-2024</p>	OS, PFS, Discontinuations , AE grade 3 or more. HRQoL



Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
<p>safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer</p> <p>Gonzales-Martin A. European Journal of Cancer 189 (2023)</p> <p>https://www.ejca.ner.com/article/S0959-8049(23)00225-3/fulltext</p>				
<p>12)</p> <p>Mirza MR et al. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Cancer. 2023 Jun 15;129(12):1846-1855.</p> <p>https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1118</p>				



Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
0.1002/cncr.34706				
<p>13)</p> <p>A phase III trial in Ovarian Cancer.</p> <p>Perren TJ, et al. N Engl J Med 2011; 365:2484-2496</p> <p>3) Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial.. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Lancet Oncol. 2015</p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1103799</p>	ICON7	ISRCTN91273375.	<p>December 2006 to February 2009.</p> <p>1528 patients randomized.</p> <p>Bevacizumab: 7.5 mg per kilogram of body weight, given concurrently every 3 weeks</p> <p>OS update by Oza et al. 2015</p>	OS, PFS, Discontinuations , AE grade 3 or more
<p>14)</p> <p>Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS,</p> <p>Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic</p>		NCT00262847	December 2005 to the last update in July 2019	OS, PFS, Discontinuations , AE grade 3 or more



Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1104390				
15) Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Huang H, Homesley HD, Fowler JM, Greer BE, Boente M, Liang SX, Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2019 Sep 10;37(26):2317- 2328. https://ascopubs.org/doi/full/10				OS



Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
.1200/JCO.19.01009				
<p>16)</p> <p>Vergote I., et al. Population- adjusted indirect treatment comparison of the SOLO1 and PAOLA- 1/ENGOT-ov25</p> <p>trials evaluating maintenance olaparib or bevacizumab or the combination of both</p> <p>in newly diagnosed, advanced BRCA- mutated ovarian cancer. Eur J Cancer. 2021 Nov;157:415- 423.</p> <p>https://www.ejca.com/article/S0959-8049(21)00550-5/fulltext</p>	SOLO1 and PAOLA- 1/ENGOT-ov25	NCT02477644	June 2015 to August 2022	OS, PFS, AE grade 3
<p>17)</p> <p>Population- adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab versus</p>	Indirect treatment comparison (ITC) of PAOLA-1 and PRIMA			OS, PFS, AE grade 3 or more



Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant endpoints
bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer Hettle et al. Ther Adv Med Oncol. 2021; 13: Comments to the author https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10126591/				



8.2 Baseline patientkarakteristika fra ITT, PAOLA-1 og PRIMA

Tabel 23. ITT-patientkarakteristik fra PAOLA-1[24]

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Olaparib plus Bevacizumab (N= 537)	Placebo plus Bevacizumab (N= 269)
Median age (range) — yr	61.0 (32.0–87.0)	60.0 (26.0–85.0)
ECOG performance status — no. (%)†		
0	378 (70)	189 (70)
1	153 (28)	76 (28)
Missing data	6 (1)	4 (1)
Primary tumor location — no. (%)		
Ovary	456 (85)	238 (88)
Fallopian tube	39 (7)	11 (4)
Peritoneum	42 (8)	20 (7)
FIGO stage — no. (%)‡		
III	378 (70)	186 (69)
IV	159 (30)	83 (31)
Histologic type — no. (%)		
Serous	519 (97)	253 (94)
Endometrioid	12 (2)	8 (3)
Other§	6 (1)	8 (3)
History of cytoreductive surgery		
Upfront — no. (%)	271 (50)	138 (51)
Macroscopic residual disease — no./total no. (%)	111/271 (41)	53/138 (38)
No macroscopic residual disease — no./total no. (%)	160/271 (59)	85/138 (62)
Interval — no. (%)	228 (42)	110 (41)
Macroscopic residual disease — no./total no. (%)	65/228 (29)	35/110 (32)
No macroscopic residual disease — no./total no. (%)	163/228 (71)	75/110 (68)
No surgery — no. (%)	38 (7)	21 (8)
Response after first-line chemotherapy — no. (%)		
No evidence of disease¶	290 (54)	141 (52)
Complete response	106 (20)	53 (20)
Partial response**	141 (26)	75 (28)
Normal serum CA-125 level — no. (%)		
Yes	463 (86)	234 (87)
No	74 (14)	34 (13)
Missing	0	1 (<1)
Deleterious tumor BRCA mutation — no. (%)		
Yes	161 (30)	80 (30)
No	376 (70)	189 (70)
Tumor HRD status — no. (%)††		
Positive	255 (47)	132 (49)
Negative or unknown	282 (53)	137 (51)
Negative	192 (36)	85 (32)
Unknown	90 (17)	52 (19)



Table 1. (Continued.)

- * Percentages may not total 100 because of rounding. CA-125 denotes cancer antigen 125, and HRD homologous-recombination deficiency.
- † Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ranges from 0 to 5, with higher values reflecting greater disability.
- ‡ Details on the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system are provided in Table S1 in the Supplementary Appendix.
- § "Other" was defined as clear-cell (in 2 patients assigned to olaparib plus bevacizumab), undifferentiated (in 1 patient assigned to olaparib plus bevacizumab and 6 patients assigned to placebo plus bevacizumab), or other (in 3 patients assigned to olaparib plus bevacizumab and 2 patients assigned to placebo plus bevacizumab).
- ¶ No evidence of disease was defined as no measurable or assessable disease after cytoreductive surgery plus no radiologic evidence of disease and a normal CA-125 level after chemotherapy.
- || Clinical complete response was defined as the disappearance of all measurable or assessable disease and normalization of CA-125 levels.
- ** Partial response was defined as radiologic evidence of disease, an abnormal CA-125 level, or both.
- †† HRD positive was defined as a tumor *BRCA* mutation or an HRD score of 42 or higher on the myChoice HRD Plus assay (Myriad Genetic Laboratories). HRD negative was defined as an HRD score of less than 42. "Unknown" was defined as an inconclusive, missing, or failed test.



Tabel 24. Baseline karakteristika fra PRIMA[26]

Characteristic	Niraparib		Placebo	
	HRD Population (N=247)	Overall Population (N=487)	HRD Population (N=126)	Overall Population (N=246)
Median age (range) — yr	58 (32–83)	62 (32–85)	58 (33–82)	62 (33–88)
ECOG score — no. (%) [†]				
0	182 (73.7)	337 (69.2)	97 (77.0)	174 (70.7)
1	65 (26.3)	150 (30.8)	29 (23.0)	72 (29.3)
International FIGO stage — no. (%) [‡]				
III	161 (65.2)	318 (65.3)	78 (61.9)	158 (64.2)
A	4 (1.6)	7 (1.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
B	10 (4.0)	16 (3.3)	9 (7.1)	12 (4.9)
C	140 (56.7)	285 (58.5)	67 (53.2)	138 (56.1)
Not specified	7 (2.8)	10 (2.1)	1 (0.8)	4 (1.6)
IV	86 (34.8)	169 (34.7)	48 (38.1)	88 (35.8)
Primary tumor location — no. (%)				
Ovary	201 (81.4)	388 (79.7)	105 (83.3)	201 (81.7)
Fallopian tube	32 (13.0)	65 (13.3)	13 (10.3)	32 (13.0)
Peritoneum	14 (5.7)	34 (7.0)	8 (6.3)	13 (5.3)
Histologic type — no. (%) [§]				
Serous	234 (94.7)	465 (95.5)	116 (92.1)	230 (93.5)
Endometrioid	5 (2.0)	11 (2.3)	6 (4.8)	9 (3.7)
Other	8 (3.2)	11 (2.3)	4 (3.2)	6 (2.4)
Receipt of neoadjuvant chemotherapy — no. (%)				
Yes	156 (63.2)	322 (66.1)	80 (63.5)	167 (67.9)
No	91 (36.8)	165 (33.9)	46 (36.5)	79 (32.1)
Clinical response after platinum-based chemotherapy — no. (%)				
Complete response	185 (74.9)	337 (69.2)	93 (73.8)	172 (70.0)
Partial response	62 (25.1)	150 (30.8)	33 (26.2)	74 (30.0)
Cancer antigen 125 level — no. (%)				
≤ULN	236 (95.5)	450 (92.4)	120 (95.2)	226 (91.9)
>ULN	9 (3.6)	34 (7.0)	5 (4.0)	18 (7.3)
Missing data	2 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.8)	2 (0.8)
No. of cycles of platinum-based chemotherapy — no. (%)				
6	165 (66.8)	333 (68.4)	84 (66.7)	170 (69.1)
7–9	52 (21.1)	124 (25.5)	28 (22.2)	62 (25.2)
Missing data	30 (12.1)	30 (6.2)	14 (11.1)	14 (5.7)

* Percentages may not total 100 because of rounding. HRD denotes homologous-recombination deficiency, and ULN upper limit of the normal range.

[†] According to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status evaluation, a score of 0 indicates that the patient is fully active and able to carry on all predisease performance without restriction, and a score of 1 indicates that the patient is restricted in physical strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature.

[‡] Details regarding staging criteria according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) guidelines are provided in Table S2 in the Supplementary Appendix.

[§] Histologic data for one patient were missing, but a serous tumor was identified on cytologic analysis.



8.3 PAOLA-1 og PRIMA for ITT og fra højrisiko populationen i PAOLA-1

	PAOLA-1 ITT		PAOLA-1 Høj-risiko		PRIMA ITT	
	Olaparib + Bevacizumab	Bevacizumab	Olaparib + Bevacizumab	Bevacizumab	Niraparib	Placebo
N	537	269	399	196	487	246
Median alder	61	60	62	61	62	62
% BRCAm	30	30	28,3	27,6	31,2	28,9
FIGO stage IV (%)	30	31	39,8	42,3	34,7	35,8
ECOG 0 (%)	70	70	68,9	68,4	69,2	70,7
ECOG 1 (%)	28	28	29,8	30,1	30,8	29,3
Inoperabel (%)	7	8	9,5	10,7	1,2	0,4
NACT (%)	42	41	57,1	56,1	66	68
Baseline CA-125 ≤ULN (%)	86	87	83,5	84,2	92,4	91,9
Baseline CA-125 >ULN (%)	14	13	16,5	15,3	7	7,3
Baseline CA-125 ikke tilgængelig (%)	0	0,3	0	0,5	0,6	0,8
Respons efter førstelinje behandling, n (%)						
NED/Clinica I komplet respons	74	72	64,9	62,8	69,2	69,9
Partielt respons	26	28	35,1	37,2	30,8	30,1



8.4 Subgroup analysis for PAOLA-1

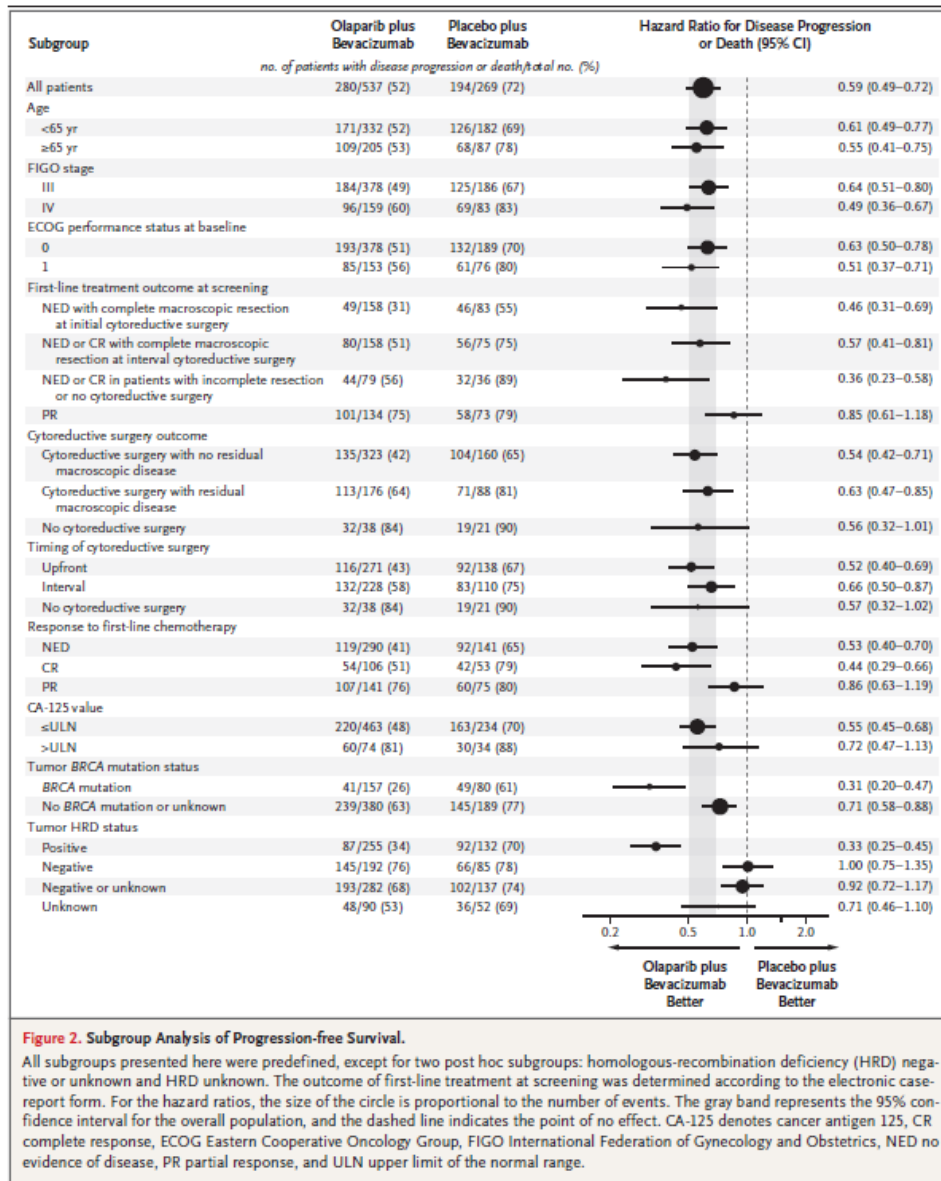
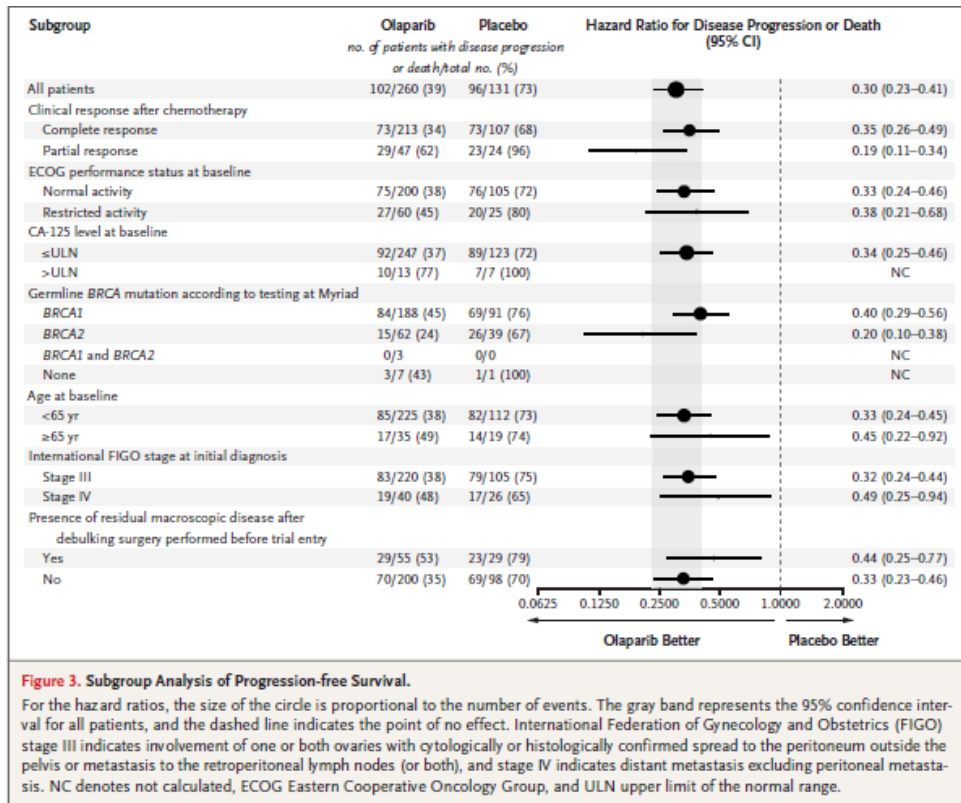


Figure 2. Subgroup Analysis of Progression-free Survival.

All subgroups presented here were predefined, except for two post hoc subgroups: homologous-recombination deficiency (HRD) negative or unknown and HRD unknown. The outcome of first-line treatment at screening was determined according to the electronic case-report form. For the hazard ratios, the size of the circle is proportional to the number of events. The gray band represents the 95% confidence interval for the overall population, and the dashed line indicates the point of no effect. CA-125 denotes cancer antigen 125, CR complete response, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics, NED no evidence of disease, PR partial response, and ULN upper limit of the normal range.

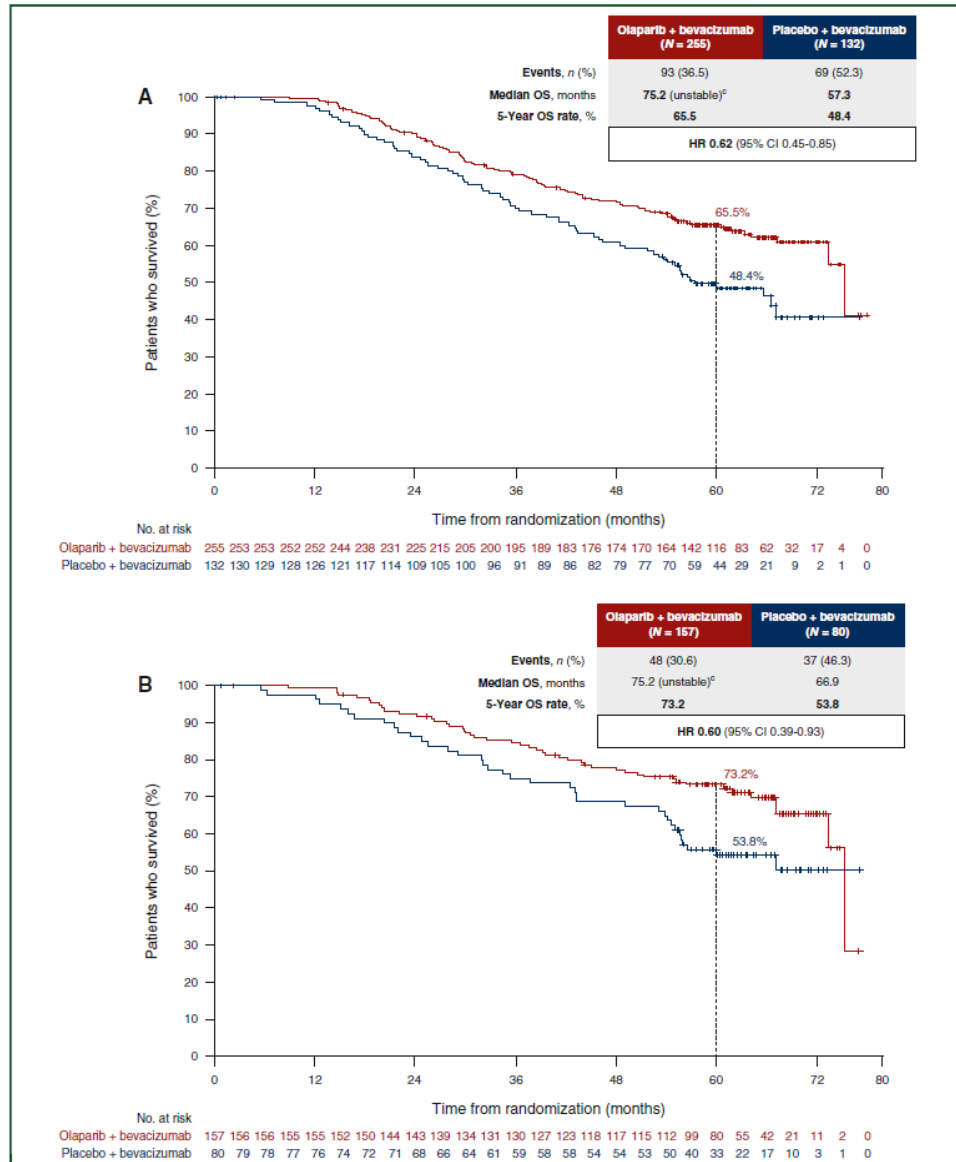


8.5 Subgroupanalyse for SOLO-1





8.6 Kaplan-Meier estimator for OS fra PAOLA-1



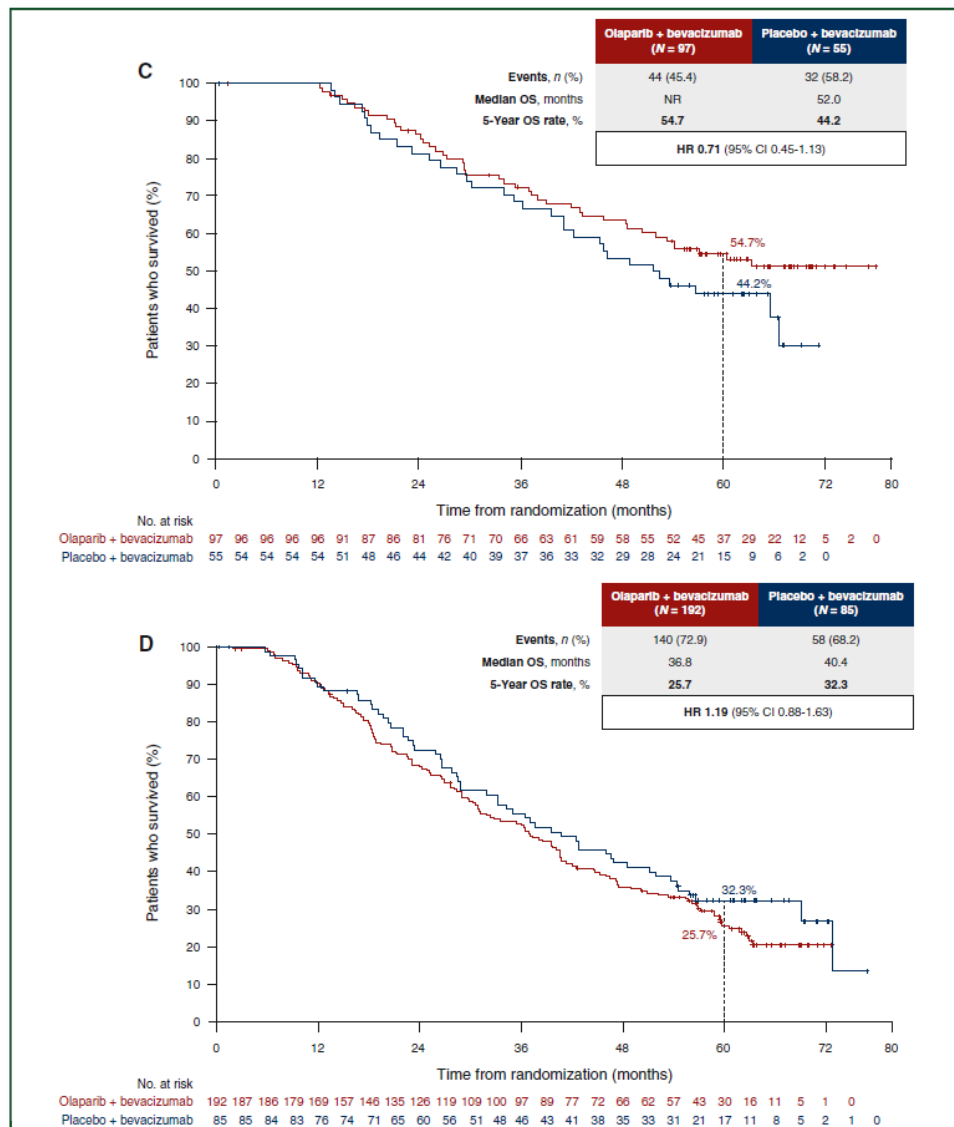


Figure 2. Kaplan–Meier estimates of overall survival according to tumor BRCA mutation status and homologous recombination deficiency status. (A) Patients with HRD-positive tumors including those with a tumor BRCA mutation^a. (B) Patients with a BRCA mutation^b. (C) Patients with HRD-positive tumors excluding those with a tumor BRCA mutation^a. (D) Patients with HRD-negative tumors^a (excluding unknown).

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; HRD, homologous recombination deficiency; NR, not reached; OS, overall survival.

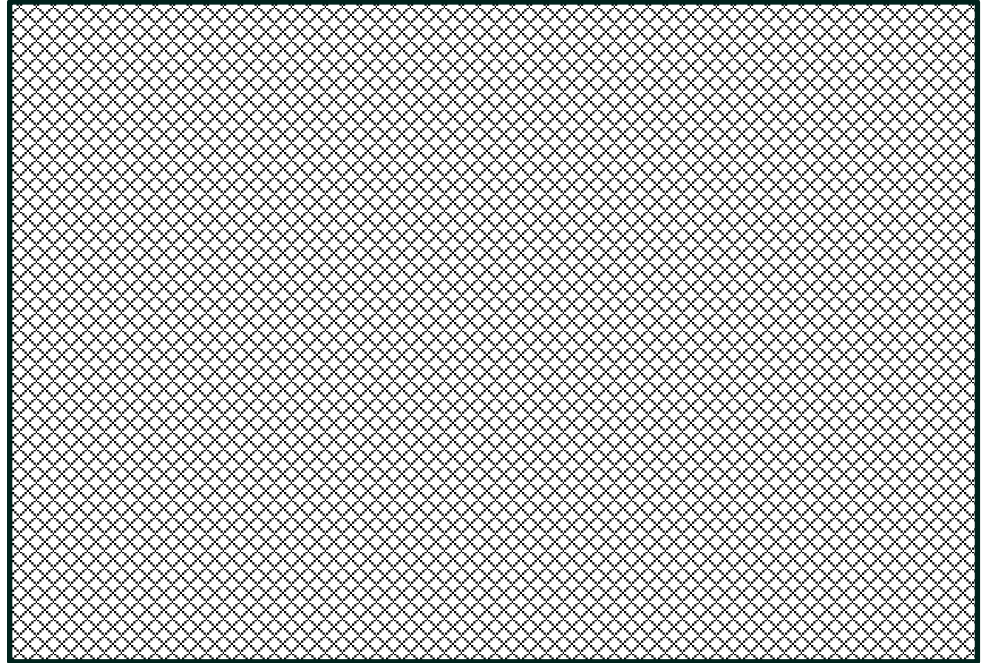
^aMyriad MyChoice® HRD Plus.

^bBy central labs.

^cUnstable median; <50% data maturity. The end of the curves should be interpreted with caution because of the small number of patients at risk at these time points.



8.7 Uønskede hændelser fra PAOLA-1 opgjort alt efter BRCA-status



Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk