

Medicinrådets vurdering vedrørende niraparib til 1. linje vedligeholdelses- behandling af avanceret high- grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. april 2021
------------------	----------------

Dokumentnummer	112948
----------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	4
2.	Begreber og forkortelser.....	6
3.	Introduktion	7
3.1	Kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær bughulekræft	7
3.2	Niraparib	9
3.3	Nuværende behandling	10
4.	Metode.....	11
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	12
5.1.1	Litteratur	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	16
5.1.3	Evidensens kvalitet	17
5.1.4	Effektestimater og kategorier	17
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	23
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	24
5.2.1	Litteratur	24
5.2.2	Databehandling og analyse.....	28
5.2.3	Evidensens kvalitet	29
5.2.4	Effektestimater og kategorier	29
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	34
5.3	Klinisk spørgsmål 3.....	34
5.3.1	Litteratur	34
5.3.2	Databehandling og analyse.....	36
5.3.3	Evidensens kvalitet	36
5.3.4	Effektestimater og kategorier	36
5.3.5	Fagudvalgets konklusion.....	40
5.4	Klinisk spørgsmål 4.....	40
5.4.1	Litteratur	40
5.4.2	Databehandling og analyse.....	41
5.4.3	Evidensens kvalitet	41
5.4.4	Effektestimater og kategorier	41
5.4.5	Fagudvalgets konklusion.....	46
5.5	Klinisk spørgsmål 5.....	46
5.5.1	Litteratur	46
5.5.2	Databehandling og analyse.....	47
5.5.3	Evidensens kvalitet	47
5.5.4	Effektestimater og kategorier	47



5.5.5	Fagudvalgets konklusion	51
6.	Andre overvejelser	51
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	54
8.	Referencer	55
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	59
10.	Versionslog	60
11.	Bilag.....	61
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	61
	Bilag 2: GRADE.....	64

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 28. april 2021



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har vurderet niraparib i patientpopulationer opdelt efter BRCA-mutationsstatus og HRD-status.

For patienter med BRCA-mutation kan den samlede værdi af niraparib sammenlignet med olaparib ikke kategoriseres. Medicinrådet finder, at begge lægemidler er effektive i forhold til placebo og har en håndterbar bivirkningsprofil. Derfor vurderer Medicinrådet, at niraparib kan ligestilles med olaparib.

For patienter uden BRCA-mutation kan den samlede værdi af niraparib sammenlignet med bevacizumab ikke kategoriseres. Medicinrådet finder, at niraparib er mere effektivt end bevacizumab til HRD-positive patienter, mens det tilgængelige datagrundlag ikke indikerer, at niraparib er mere effektivt end bevacizumab til HRD-negative patienter. Bivirkningsprofilerne er forskellige, men håndterbare og velkendte ved begge lægemidler.

For HRD-positive patienter har niraparib en lille merværdi sammenlignet med placebo. Derimod har niraparib ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med placebo til HRD-negative patienter. Medicinrådet vurderer, at effekten af niraparib ved 2. linjebehandling er sammenlignelig med effekten ved 1. linjebehandling, når patienterne inddeles efter HRD-status.

Vurderingerne er baseret på evidens af meget lav kvalitet. Medicinrådet bemærker, at der ikke foreligger modne data til at vurdere niraparibs effekt på overlevelsen.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

BRCA	To specifikke gener involveret i homolog rekombination (<i>Breast cancer gene</i>)
CI:	Konfidensinterval
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</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-negativ	Patienter med intakt homolog rekombination i tumorvævet
HRD-positiv	Patienter med defekt homolog rekombination i tumorvævet
HRP	<i>Homologues recombination proficient</i> . Det samme som HRD-negativ
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>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af niraparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af avanceret epitelial high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra GlaxoSmithKline. Medicinrådet modtog ansøgningen den 25. februar 2021.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med olaparib som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons)?
2. Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-positiv high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og kandiderer til bevacizumab?
3. Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-negativ high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og kandiderer til bevacizumab?
4. Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-positiv high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og ikke kandiderer til bevacizumab?
5. Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-negativ high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og ikke kandiderer til bevacizumab?

Se endvidere Figur 3-1 for en skitsering af de kliniske spørgsmål.

3.1 Kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær bughulekræft

Kræft i æggestokkene, æggeledeerne og primær bughulekræft benævnes herefter samlet som kræft i æggestokkene.



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 4697 kvinder med sygdommen [1,2]. Kræft i æggestokkene udgør i alt 2,8 % af alle kræfttilfælde hos kvinder, og livstidsrisikoen for at udvikle sygdommen er ca. 2 %. Median alder for diagnosen er 63 år, og 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 henholdsvis 93, 76, 41 og 23 % med faldende respektive værdier ved stigende alder på diagnosetidspunktet [3,4]. 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 II-IV) [1], hvilket er kraftigt medvirkende til en samlet 5-års overlevelse på ca. 40-50 % [4].

Kræft i æggestokkene er overordnet set en heterogen gruppe. Dog er omkring 90 % af tilfældene af epitelial type (karcinomer), og ca. 55 % af disse er af typen high-grade serøst karcinom (HGSC) (omkring 300 patienter per år fra 2016-2019) [4].

Mutationer i *Breast Cancer* (BRCA) 1- eller 2-genet er en væsentlig arvelig risikofaktor for udviklingen af kræft i æggestokkene. Forekomsten er ca. 15-20 % med en højere forekomst hos patienter med HGSC [5-7]. BRCA-mutationer kan være både arvelige eller somatiske. I dansk klinisk praksis behandles arvelige og somatiske BRCA-mutationer på samme måde, hvorved BRCA-mutationer i denne protokol bruges som fællesbetegnelse. Patienter med BRCA-mutation har generelt en bedre prognose, da mutationerne medfører et signifikant bedre respons på platinbaseret kemoterapi og hæmmere af Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARPi) [8-11].

BRCA er involveret i homolog rekombination, som er en vital celleproces til reparation af DNA-skader [8,12]. Tumorer med BRCA-mutation vil oftest også have homolog rekombinationsdefekt (HRD), men HRD kan også forekomme i ikke-BRCA-muterede tumorer. Flere studier har dokumenteret HRD i op mod 40 % af tumorer i æggestokkene uden BRCA-mutation, der responderer på platinbaseret kemoterapi, hvorved den HRD-positive gruppe er op mod dobbelt så stor som i gruppen med BRCA-mutation [6,11,13-15]. I studierne var HRD-positiv defineret som enten BRCA-mutation eller en genomisk ustabilitetsscore over 42 målt vha. MYRIAD myChoice CDx. Dette er en kompleks molekylærbiologisk analyse, der kombinerer genomic scar assays, hhv. 'Telomeric Allelic Imbalance', 'Loss Of Heterozygosity' og 'Large Scale Transition' med en samlet tærskelværdi på 42 til bestemmelse af HRD-positivitet. I denne rapport bruges HRD-positive som betegnelse for gruppen med påvist homolog rekombinationsdefekt, mens HRD-negative bruges som betegnelse for gruppen med normalt fungerende homolog rekombination (somme tider også omtalt som *Homologues recombination proficient/HRP*).

Det anbefales i dag, at alle patienter med kræft i æggestokkene udredes i forhold til BRCA-mutationsstatus [16], men der findes ingen nationale guidelines i forbindelse med udredning af HRD-status. Derfor vil det forventes, at en væsentlig gruppe af danske patienter uden påvist BRCA-mutation har tumorer, der udviser HRD. U.S. Food and Drug Administration (FDA) har i 2020 godkendt MYRIAD myChoice CDx som 'companion



diagnostics' til at identificere HRD i high-grade kræft i æggestokkene [17]. Denne diagnostiske metode er anvendt i flere kliniske forsøg med PARPi i Danmark, heriblandt på Herlev Hospital, Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital, hvor mere end 100 patienter er blevet testet [10,11,14,18].

Tilstedeværelsen af en HRD-positiv patientgruppe uden BRCA-mutation gør det relevant at formulere kliniske spørgsmål for tre subpopulationer af forskellig forventet størrelse, ud fra en antagelse om samlet 300 nydiagnosticerede patienter med HGSC om året:

- Patienter med BRCA-mutation: Ca. 60 patienter om året.
- HRD-positiv patienter uden BRCA-mutation: Ca. 100 patienter om året.
- HRD-negative patienter: Ca. 140 patienter om året.

3.2 Niraparib

Niraparib blev den 29. oktober 2020 godkendt af Europakommissionen til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne og primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons). Niraparib er desuden godkendt som monoterapi til 2. linje vedligeholdelsesbehandling af platinsensitiv high-grade serøst karcinom i æggestokkene [19]. I 2010 blev niraparib betegnet som *orphan drug* af EMA [19].

Medicinerådet anbefaler niraparib til 2. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med påvist BRCA-mutation under forudsætning af, at der ikke er behandlet med PARPi i 1. linje [20].

Standarddoseringen af niraparib er på 2 kapsler af 100 mg dagligt indtil sygdomsprogression eller 3 kapsler af 100 mg dagligt, hvis patienten vejer over 77 kg og har tilstrækkelige thrombocytter [21]. Fagudvalget estimerer, at ca 70 % af patienterne starter på en dosis på 200 mg, og ca 10 % starter på 100 mg.

Niraparib tilhører gruppen af selektive PARPi, der hæmmer aktivering af enzymerne, PARP-1, -2 og -3 [19]. 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-dobbelstrengsbrud. Disse brud repareres normalt via homolog rekombination, men i HRD-positiv celler (som er tilfældet i BRCA-mutationer), vil dobbelstrengsbrud akkumulere og medføre celledød i tumoren [22]. Niraparib udviser, ligesom andre PARPi, en større effekt i tumorer med enten påvist BRCA-mutation eller HRD. Dog er der også påvist en mindre men statistisk signifikant øgning af progressionsfri overlevelse (PFS) hos patienter uden hverken BRCA-mutation eller HRD ved vedligeholdelsesbehandling efter 2. eller senere behandlingslinjer af platinsensitive HGSC-tumorer i æggestokkene [11].



3.3 Nuværende behandling

Det overordnede mål for behandlingen af kræft i æggestokkene er helbredelse, alternativt at forlænge overlevelsen og/eller at øge livskvaliteten. Den primære behandling er kirurgisk, hvor målet er at fjerne alt synligt kræftvæv (makroradikal operation) samt korrekt stadietinddeling [1,23]. Dette opnås for ca. 70 % af patienterne med stadium III eller IV enten primært eller efter indledende kemoterapi [4]. Efterfølgende behandling afhænger af patientens sygdomsstadie, operationsresultat og sundhedsmæssige status. I klinisk praksis skelnes der mellem patienter, hvor der er efterladt mindre end eller mere end eller lig med 1 cm tumorvæv efter operation.

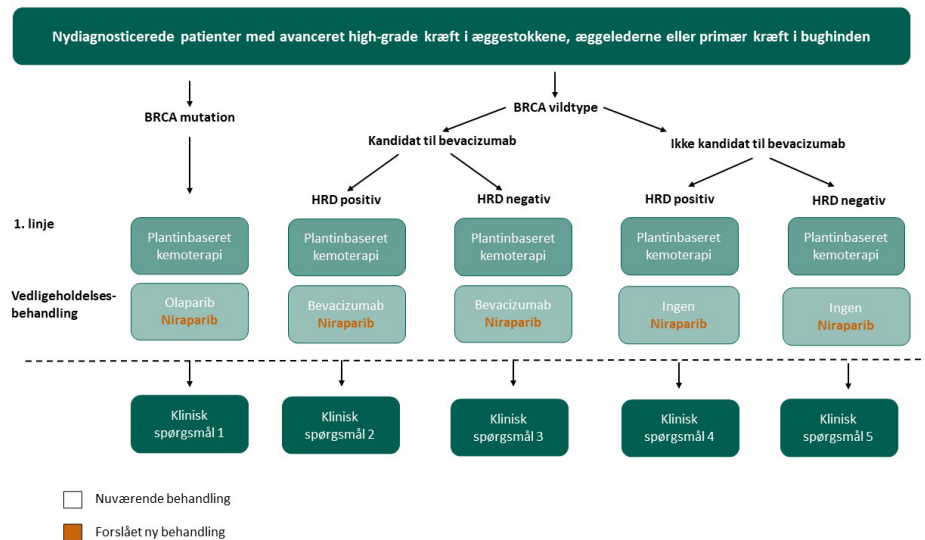
Patienter med avanceret kræft i æggestokkene uden makroskopisk tumorvæv efter operation (< 1 cm) behandles som standard med adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi bestående af carboplatin og paclitaxel. Behandlingen gives i 6 serier, med mindre der opstår progression eller uacceptabel toksicitet [24]. Patienter med BRCA-mutation, som responderer på kemoterapien, tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib i en standarddosering på 2 tabletter af 150 mg per styk 2 gange dagligt i 2 år eller indtil progression eller uacceptabel toksicitet [20]. Patienter uden BRCA-mutation tilbydes ikke yderligere vedligeholdelsesbehandling.

Patienter i stadium III med efterladt makroskopisk tumorvæv efter operation (≥ 1 cm) samt patienter i stadium IV og inoperable patienter behandles som standard også med carboplatin og paclitaxel. Patienter med BRCA-mutation tilbydes vedligeholdelsesbehandling med olaparib som beskrevet ovenfor, hvorimod patienter uden BRCA-mutation kan tilbydes behandling med bevacizumab i kombination med eller efter kemoterapien [24].

Størstedelen af patienterne (60-80 %) responderer på førstelinjebehandlingen, men omkring 80 % af disse vil opleve tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi [1]. Disse patienter har generelt dårligere prognose end nydiagnosticerede patienter og vil typisk opleve kortere progressionsfri overlevelse (PFS) efter gentagen kemoterapi [25].

For en nærmere beskrivelse af efterfølgende behandling af platin sensitiv recidiverende kræft i æggestokkene henvises til Dansk Gynækologisk Cancer Gruppens retningslinjer [24].

Det nuværende behandlingsforløb, samt hvorledes niraparib placeres i forhold til dette i de fem kliniske spørgsmål er skitseret nedenfor.



Figur 3-1: Niraparibs indplacering som vedligeholdelsesbehandling efter den nuværende 1. linjebehandling med platinbaseret kemoterapi af kræft i æggestokkene. EMA-indikationen for niraparib dækker alle patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene, der responderer på platin, men den samlede patientpopulation er i denne vurderingsrapport opdelt for at belyse effekterne i de forskellige subgrupper.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende niraparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af avanceret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

Niraparib er interventionen i alle 5 kliniske spørgsmål. Effekten af 1. linjebehandling med niraparib overfor placebo er undersøgt i et klinisk fase III-studie, PRIMA, som danner grundlag for effektestimaterne for interventionsarmen ved alle 5 kliniske spørgsmål. Intention to treat (ITT)-gruppen i PRIMA er inddelt i subpopulationer afhængig af BRCA- og HRD-status. Tabel 5-1 viser et overblik over subpopulationerne i PRIMA-studiet, og til hvilke kliniske spørgsmål de forskellige subpopulationer anvendes. Estimaterne for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) fra de forskellige subpopulationer anvendes til de forskellige kliniske spørgsmål. ITT-populationen for interventionen anvendes i alle kliniske spørgsmål til besvarelse af effektmålene bivirkninger og livskvalitet.



Tabel 5-1. Oversigt over subpopulationerne i PRIMA-studiet, og hvilke kliniske spørgsmål de anvendes til besvarelse af

Klinisk studie	Subpopulation	Antal patienter (niraparib og placebo)	Relevant til klinisk spørgsmål
PRIMA [26]	Intention to treat	487 og 246	Bivirkninger og livskvalitet ved alle kliniske spørgsmål Grad 3/4 angives enten som uønskede hændelser (klinisk spørgsmål 1) eller bivirkninger (klinisk spørgsmål 2-5)
	BRCA-mutation	152 og 71	PFS ved klinisk spørgsmål 1
	BRCA-vildtype, HRD-positiv	95 og 55	PFS ved klinisk spørgsmål 2 og 4
	BRCA-vildtype, HRD-negativ	169 og 80	PFS og OS ved klinisk spørgsmål 3 og 5
	HRD-ukendt	71 og 40	Anvendes ikke

Komparatorerne er forskellige i de kliniske spørgsmål, og kun spørgsmål 4 og 5 angår en sammenligning med placebo, hvor PRIMA-studiet kan anvendes til en direkte sammenligning. Derfor anvendes andre studier til at estimere komparatorernes effekt ved klinisk spørgsmål 1-3. I de følgende afsnit gennemgås den samlede litteratur samt de relevante subpopulationer fra PRIMA-studiet for de kliniske spørgsmål enkeltvist.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1 er:

- Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med olaparib som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret high-grade kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons)?

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.



Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 2 fuldtekstartikler og 1 konferenceabstract, fra 2 forskellige kliniske studier, som undersøger henholdsvis niraparib og olaparib overfor placebo. Desuden indgår data fra EMAs EPAR for niraparib og olaparib i ansøgningen. Sekretariatet har tilføjet en fuldtekstartikel og et konferenceabstract, der beskriver PFS-data fra SOLO-1 for en subpopulation med høj risiko for progression.

Table 5-2. Oversigt over studier vedr. klinisk spørgsmål 1

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention overfor komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
González-Martín et al. 2019 [26] EPAR – Zejula [27]	PRIMA	NCT02655016	Patienter med ny-diagnosticeret, platin sensitiv kræft i æggestokkene – kun patienter med stadium IV, stadium III og restsygdom efter operation, inoperable patienter eller patienter, der har gennemgået intervalekirurgi.	Niraparib overfor placebo	13,8 måneder
Moore et al. 2018 [28] EPAR - Lynparza [29] Banerjee et al. 2020 - konferenceabstract fra ESMO [30] DiSilvestro et al. 2020 [31] Colombo et al. 2020 – konferenceabstract fra ESGO 2020 [32]	SOLO-1	NCT01844986	BRCA-muterede patienter med ny-diagnosticeret, platin sensitiv kræft i æggestokkene. Patienter med stadium IV eller stadium III med og uden restsygdom efter operation.	Olaparib overfor placebo	41 måneder 5 års opfølgning for PFS i Banerjee et al. 2020, DiSilvestro et al. 2020 og Colombo et al. 2020



PRIMA og SOLO-1 er to kliniske fase III-studier, der undersøger henholdsvis niraparib og olaparib overfor placebo som vedligeholdelsesbehandling til nydiagnosticeret kræft i æggestokkene efter behandling med platinbaseret kemoterapi. Begge er multicenter, randomiserede, dobbeltblindede kliniske undersøgelser, hvor patienterne er randomiseret 2:1 til hhv. interventionsarm og komparatorarm. Randomiseringerne var stratificerede for respons på platinbaseret kemoterapi og HRD-status (kun PRIMA). Begge studiepopulationer omfatter patienter med high-grade kræft i æggestokkene i stadium III og IV. Det primære endepunkt i begge studier var PFS defineret som tid fra randomisering indtil objektiv radiologisk progression ifølge RECIST-kriterierne eller død. I begge studier er kontrol- og interventionsarmene velbalancerede i forhold til baselinekarakteristika. PRIMA indeholder en subpopulation med BRCA-mutation, som kan anvendes sammen med data fra SOLO-1 til at besvare det kliniske spørgsmål (se Tabel 5-1).

Baselinekarakteristika for de relevante grupper i PRIMA og SOLO-1 er vist i tabellen nedenfor. For PRIMA er baselinekarakteristika for den samlede HRD-positive subpopulation vist, da baselinekarakteristika ikke er angivet for subpopulationen med BRCA-mutation. Ca. 60 % af den samlede HRD-positive population har BRCA-mutation.

Tabel 5-3. Baselinekarakteristika for den samlede HRD-positive population i PRIMA, og ITT-populationen i SOLO-1

		PRIMA – HRD-positiv* [26]		SOLO-1 [28]	
		Niraparib N = 247	Placebo N = 126	Olaparib N = 260	Placebo N = 131
Alder, median (rækkevidde)		58 (32-83)	58 (33-82)	53 (29-82)	53 (31-84)
ECOG PS **	0	182 (74 %)	97 (77 %)	200 (77 %)	105 (80 %)
	1	65 (26 %)	29 (23 %)	60 (23 %)	25 (19 %)
Primær tumorlokation ***	Æggestokkene	201 (81 %)	105 (83 %)	220 (85 %)	113 (86 %)
	Æggelederne	32 (13 %)	13 (10 %)	22 (8 %)	11 (8 %)
	Bughulen	14 (6 %)	8 (6 %)	15 (6 %)	7 (5 %)
Histologi	High-grade serøst karcinom	234 (95 %)	116 (92 %)	246 (95 %)	130 (99 %)
	Endometroid	5 (2 %)	6 (5 %)	9 (3 %)	0 (0 %)
	Anden	8 (3 %)	4 (3 %)	5 (2 %)	1 (1 %)
FIGO-stadium	III	161 (65 %)	78 (62 %)	220 (85 %)	105 (80 %)
	IV	86 (35 %)	48 (38 %)	40 (15 %)	26 (20 %)



Neoadjuverende kemoterapi	Nej	91 (37 %)	46 (37 %)	Ikke angivet	
	Ja	156 (63 %)	80 (63 %)	Ikke angivet	
Operationsstatus	Primært opereret – makroradikal operation	Ikke angivet		123 (47 %)	62 (47 %)
	Primært opereret – rest tumor	Ikke angivet		37 (14 %)	22 (17 %)
	Interval opereret – makroradikal operation	Ikke angivet		76 (29 %)	36 (27 %)
	Interval opereret – rest tumor	Ikke angivet		18 (7 %)	7 (5 %)
	Ukendt eller ikke opereret	Ikke angivet		5 (2 %)	4 (3 %)
	Resultat af 1. linje kemoterapi	Komplet respons	185 (75 %)	93 (74 %)	213 (82 %)
Partiel respons		62 (25 %)	33 (26 %)	47 (18 %)	24 (18 %)

* Baselinekarakteristika for PRIMA er vist for den samlede HRD-positive subpopulation, da de ikke er opgivet specifikt for subpopulationen med BRCA-mutation. Ca. 60 % af den HRD-positive subpopulation har BRCA-mutation. ** I SOLO-1-studiet angives 1 patient med manglende ECOG-status i placeboarmen. *** I SOLO-1-studiet angives primærlokation som ukendt i 3 tilfælde i olparibarmen.

Der er væsentlige forskelle mellem populationerne, hovedsageligt:

- PRIMA inkluderer kun patienter med kræft i enten stadium IV eller patienter med stadium III, der havde restsygdom efter operation eller var inoperable. SOLO-1 inkluderer også patienter med kræft i stadium III uanset operationsstatus, dvs. makroradikalt opererede patienter er inkluderede. Derfor har patienterne i PRIMA generelt dårligere prognose end i SOLO-1.
- PRIMA inkluderer en større andel af patienter med kræft i stadium IV end SOLO-1, hvilket påvirker prognosen i PRIMA negativt.
- Patienterne er generelt ældre i PRIMA (58 år overfor 53 år), hvilket kan påvirke prognosen i PRIMA negativt.
- Opfølgningstiderne er markant forskellige med median opfølgningstid på 13,8 måneder i PRIMA og 41 måneder i SOLO-1, hvilket kan give forskelle i uønskede hændelser og usikre estimater for OS og PFS i PRIMA.

For niraparib er alt anvendt data fra PRIMA-hovedpublikationen (González-Martín et al. 2019 [26]) eller EPAR [27]. Yderligere livskvalitetsdata er publiceret som poster ved ESMO 2020 [33], og figurer herfra er inkluderet i ansøgningen. For olaparib stammer



data vedr. OS, uønskede hændelser og livskvalitet fra SOLO-1-hovedpublikationen (Moore et al. 2018) og EPAR [29], mens opdaterede PFS-data efter 5 års opfølgning er publiceret i et konferenceabstract fra ESMO 2020 [30], og subgruppeanalyser af en højrisiko population fra SOLO-1 er publiceret i et konferenceabstract fra ESGO 2020 [32] og i en fuldtekstartikel [31]. Højrisiko populationen fra SOLO-1 indeholder 146 patienter behandlet med olaparib og 73 patienter behandlet med placebo og er karakteriseret ved, at patienterne havde stadium IV-sygdom, stadium III samt restsygdom efter primær operation, interval operation uanset resultat eller inoperabel sygdom.

Fagudvalget vurderer, at patientpopulationerne generelt stemmer overens med, hvad der observeres i klinisk praksis, bortset fra, at patienter med stadium III uden synlig restsygdom efter operation ikke er inkluderet i PRIMA. Dette medfører, at populationen i PRIMA overordnet set har dårligere prognose, end den samlede population i dansk klinisk praksis. Udover dette, er data fra studierne overførbare til dansk klinisk praksis.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger argumenterer for, at der ikke kan foretages en meningsfuld indirekte statistisk sammenligning mellem effekten af niraparib og olaparib baseret på PRIMA og SOLO-1 pga. de ovennævnte forskelle i prognostiske faktorer.

Medicinerådet er enig heri, grundet forskellene i patienternes generelle risiko for progression og forskellig opfølgningstid i studierne. Fagudvalget har i stedet udført en deskriptiv sammenligning mellem niraparib og olaparib. Heri sammenlignes effekterne af de respektive lægemidler med placebo, som er den interne kontrol i både PRIMA og SOLO-1, hvorefter de to lægemidlers effekt overfor placebo sammenlignes.

For effektmålet PFS har fagudvalget anvendt subgruppen af patienter i PRIMA med påvist BRCA-mutation. Disse blev sammenholdt med den samlede patientpopulation fra SOLO-1 samt subpopulationen fra SOLO-1 med høj risiko for progression, da denne formodes at have en mere sammenlignelig prognose med PRIMA-populationen.

For effektmålene, bivirkninger og livskvalitet, blev ITT-populationerne anvendt, da disse effektmål ikke er opgivet på subgruppeniveau. Fagudvalget har forudsat, at forekomsten af bivirkninger og ændringer i livskvalitet er uafhængige af BRCA- og HRD-status, hvorved ITT-populationen er anvendelig til at estimere disse effektmål. I protokollen efterspurgte fagudvalget effektmålet opgjort som andelen af patienter, der stopper behandlingen pga. bivirkninger (*adverse drug reactions*) samt andelen af patienter, der oplever minimum en bivirkning af grad 3-4. Disse data er dog kun tilgængelige i PRIMA, hvorimod de i stedet er opgjort ud fra uønskede hændelser (adverse events) i SOLO-1. Fagudvalget anvender derfor de kvantitative opgørelser af uønskede hændelser til at estimere effektmålene for både PRIMA og SOLO-1, for at tallene bliver sammenlignelige.

For OS har ansøger anvendt data fra den samlede HRD-positive population, hvoraf 60 % har BRCA-mutation. Fagudvalget bemærker, at patienter med BRCA-mutation generelt



har de bedste prognoser for overlevelse. Derfor bruges OS-data fra denne population kun perspektiverende.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af niraparib er baseret på en deskriptiv sammenligning med olaparib, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at PRIMA og SOLO-1 begge har lav risiko for bias. Den samlede evidenskvalitet er dog meget lav, da vurderingen beror på en deskriptiv sammenligning af resultaterne for niraparib og olaparib. Dette betyder, at nye studier eller en længere opfølgningstid med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle mellem niraparib og placebo fra PRIMA og olaparib og placebo fra SOLO-1 samt de aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 5-4. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Niraparib overfor placebo (PRIMA – BRCA-mutation)		Olaparib overfor placebo (SOLO-1)		Aggregeret værdi for effekt målet
			Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke angivet*	Ikke angivet*	Ikke nået	HR = 0,95	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 60 måneder (5 %-point)		Ikke angivet*	Ikke angivet	(0,60; 1,53)		
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (6 måneder)	Kritisk	11,2 måneder	HR = 0,40	42,2 måneder	HR = 0,33	Kan ikke kategoriseres
	PFS-rate ved 24 måneder (10 %-point)		25 %-point	(0,27; 0,62)	39,0 %-point	(0,25; 0,43)	
Bivirkninger **	Andel af patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger (5 %-point)***	Kritisk	9,5 %-point (6,0 ;13,0)	RR = 4,9 (2,1; 11,1)	9,2 %-point (4,6; 13,9)	RR = 5,0 (1,6; 16,1)	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4 (10 %-point)***		51,6 %-point (45,2; 58,0)	RR = 3,7 (2,9; 4,9)	20,8 %-point (11,8; 29,7)	RR = 2,1 (1,44; 3,14)	
	Kvalitativ gennemgang						
Livskvalitet **	Andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant	Vigtigt	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres



Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Niraparib overfor placebo (PRIMA – BRCA-mutation)		Olaparib overfor placebo (SOLO-1)		Aggregeret værdi for effektmålet
			Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	

Forværring i livskvalitet (10 %-point)

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget finder, at der ikke er grundlag for at skelne imellem niraparib og olaparib på baggrund af data for effekt og bivirkninger og anser niraparib og olaparib som ligeværdige behandlingsalternativer.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav.

* Der er ikke OS-data for niraparib i en ren BRCA-muteret population. I stedet bruges data fra den samlede HRD-positive-population, hvoraf ca. 60 % har BRCA-mutation, til perspektivering. ** Estimatet for niraparib overfor placebo stammer fra ITT-populationen. *** Effektmålet er opgjort på baggrund af uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, da kvantitative opgørelser for bivirkninger kun var tilgængelige i PRIMA. CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Data for samlet overlevelse er umodne i både PRIMA og SOLO-1 (henholdsvis 10,8 % og 21 % af patienterne er døde ved opfølgningstidspunktet). Overlevelsen for subpopulationen med BRCA-mutation er ikke angivet i PRIMA. I stedet anvendes OS-raten for den samlede HRD-positive population, hvoraf 60 % har BRCA-mutation til perspektivering.

Median OS er ikke nået, og opfølgningstiden er ikke tilstrækkelig til at rapportere 5-års OS-rate i hverken PRIMA eller SOLO-1. I stedet sammenlignes 2-års OS-rater samt hazard ratios (HR). I PRIMA var OS-raten ved 2 år 91,1 % (87,5-94,6 %) i niraparibarmen overfor 84,9 % (78,7-91,2 %) i placeboarmen. Dette giver en absolut forskel mellem grupperne på 6,2 %-point og en HR på 0,61 (0,27-1,39). I SOLO-1 var OS-raten ved 2 år 91,5 % i olaparibarmen overfor 87,9 % i placeboarmen. Dette giver en absolut forskel mellem grupperne på 3,6 %-point. Ved længere opfølgning nærmede olaparib og placeboarmene sig hinanden, og ved 4 år var raterne henholdsvis 75,2 % og 74,8 %, og HR var 0,95 (0,60-1,53) [29].

Hverken niraparib eller olaparib giver en statistisk signifikant øget overlevelse sammenlignet med placebo, og effekten af niraparib i forhold til olaparib kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget kan ikke vurdere, om der kan forventes en forskel i samlet overlevelse på dette datagrundlag.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Effektmålet progressionsfri overlevelse kan anvendes som surrogat for OS, når OS-data ikke er modne. Desuden afspejler PFS ved vedligeholdelsesbehandling tiden til næste linje med platinbaseret kemoterapi, hvilket er en kritisk patientrelateret parameter. PFS vurderes derfor som et kritisk effektmål.

I PRIMA er PFS opgjort for populationen med påvist BRCA-mutation efter en median opfølgningstid på 13,8 måneder. Median PFS var henholdsvis 22,1 (19,3 ; ikke nået) måneder og 10,9 (8,0 ; 19,4) måneder i niraparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 11,2 måneder. PFS-raten ved 2 år var henholdsvis 48 % og 23 % i niraparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 25 %-point. PFS-raterne er dog meget usikre, da meget få patienter har tilstrækkelig opfølgningstid. HR var 0,40 (0,27 ; 0,62) ($P < 0.001$).

I SOLO-1 var median PFS efter 5-års opfølgning henholdsvis 56,0 måneder og 13,8 måneder i olaparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 42,2 måneder. PFS-raten ved 2 år var henholdsvis 73,6 % og 34,6 % i olaparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 39,0 %-point. HR var 0,33 (0,25 ; 0,43) ($P < 0.001$) [30]. I en subgruppeanalyse af populationen fra SOLO-1 med høj risiko for progression var median PFS henholdsvis 39 måneder og 11,1 måneder i olaparib- og placeboarmen (27,9 måneders forskel), mens PFS-raterne ved 2 år var 68 % og 26 % (38 %-points forskel). HR var 0,34 (0,24 ; 0,48).



Der kan ikke udføres en statistisk indirekte sammenligning mellem niraparibs og olaparibs effekt på effektmålet PFS, og derved kan værdien af niraparib ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at både niraparib og olaparib er effektive behandlinger med stor effekt på PFS i patienter med BRCA-mutation, bedømt både ud fra absolutte forskelle i median PFS og PFS-rate og HR i forhold til placebo. Fagudvalget bemærker, at det ikke er muligt at sammenligne effektestimaterne for niraparib og olaparib pga. de store forskelle i median opfølgningstid og studiepopulationernes karakteristika. Det er fagudvalgets erfaring, at lægemidlerne har sammenlignelig effekt på PFS, når de anvendes til 2. linje vedligeholdelsesbehandling, og fagudvalget ser ingen grund til at antage, at dette ikke skulle gælde ved 1. linje vedligeholdelsesbehandling.

Bivirkninger

Forbedret OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget anser derfor bivirkninger som et kritisk effektmål. Effektmålet vurderes samlet ud fra behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, andelen af patienter, der oplever minimum 1 uønsket hændelse af grad 3-4, samt en kvalitativ gennemgang af bivirkningerne (*adverse drug reactions*). Opgørelserne omkring uønskede hændelser og bivirkninger fra PRIMA er baseret på den samlede ITT-population, da BRCA-status ikke forventes at have indflydelse på profilen for uønskede hændelser.

Behandlingsophør grundet bivirkninger:

I PRIMA var andelen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser 12,0 % i niraparibarmen og 2,5 % i placeboarmen, hvilket giver en absolut forskel på 9,5 (6,0 ; 13,0) %-point og en relativ risiko (RR) på 4,9 (2,1 ; 11,1).

I SOLO-1 var andelen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser 11,5 % i olaparibarmen og 2,3 % i placeboarmen, hvilket giver en absolut forskel på 9,2 (4,6 ; 13,9) %-point og en RR på 5,0 (1,6 ; 16,1).

Effekten af niraparib overfor olaparib kan ikke kategoriseres. Fagudvalget bemærker, at data ikke indikerer nogen forskelle mellem behandlingerne for dette effektmål.

Bivirkninger af grad 3-4:

I PRIMA var andelen, der var udsat for en uønsket hændelse af grad 3-4 på 70,5 % i niraparibarmen og 18,9 % i placeboarmen, hvilket giver en absolut forskel på 51,6 (45,2 ; 58,0) %-point og en RR på 3,7 (2,9 ; 4,9). Andelen af grad 3-4-bivirkninger (*adverse drug reactions*) var 65,3 % i niraparibarmen og 6,6 % i placeboarmen, hvilket giver en absolut forskel på 58,7 (53,5 ; 64,0) %-point og en RR på 9,96 (6,2 ; 16,1).

I SOLO-1 var andelen, der oplevede en uønsket hændelse af grad 3-4 på 39,2 % i olaparibarmen og 18,5 % i placeboarmen, hvilket giver en absolut forskel på 20,8 (11,8 ; 29,7) %-point og en RR på 2,1 (1,44 ; 3,14). Andelen af grad 3-4-bivirkninger (*adverse drug reactions*) er ikke opgivet.

Effekten af niraparib overfor olaparib kan ikke kategoriseres. Fagudvalget bemærker, at forekomsten af grad 3-4 uønskede hændelser umiddelbart er større for niraparib end for



olaparib. Patienterne i PRIMA har dog generelt større sygdomsbyrde og højere alder, hvilket kan medføre, at disse mere skrøbelige patienter i højere grad udvikler uønskede hændelser.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne

Størstedelen af bivirkningerne af grad 3-4 ved behandling med niraparib var hæmatologiske, særligt anæmi (31 %), thrombocytopeni (29 %) og neutropeni (13 %). Derudover var hypertension (6 %), træthed (2 %), mavesmerter (1 %) og kvalme (1 %) forekommende. De hæmatologiske bivirkninger er i høj grad dosisafhængige og kan håndteres ved pausering eller dosisjustering. Derudover medførte en individualiseret startdosis af niraparib baseret på patientens vægt og blodpladetal næsten en halvering af hyppigheden af de hæmatologiske bivirkninger. Den individualiserede dosis er standarddosering i det opdaterede produktresumé, hvorved der må forventes en lavere hyppighed af de hæmatologiske bivirkninger i klinisk praksis end i PRIMA.

Bivirkningerne forbundet med behandling med olaparib er for størstedelen af let eller moderat sværhedsgrad (grad 1-2) og kræver i en del tilfælde dosisreduktion men generelt ikke afbrydelse af behandling. De alvorligste bivirkninger (grad ≥ 3), som forekommer hos mindst 2 % af patienterne, er anæmi (16 %), neutropeni (6 %), træthed (13,9 %), leukopeni (3 %), trombocytopeni (2 %) og opkastning (2 %). De hyppigste bivirkninger, som ses hos mindst 10 % af patienterne, er kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, træthed, hovedpine, smagsforstyrrelser, nedsat appetit, svimmelhed, øvre abdominalsmerter, hoste, åndenød, anæmi, neutropeni, trombocytopeni og leukopeni.

Ved både niraparib og olaparib er der rapporteret om bivirkninger med dødelig udgang, bl.a. akut myeloid leukæmi. Dette er dog meget sjældent for begge lægemidler (< 1 %).

Samlet set kan effekten af niraparib overfor olaparib mht. bivirkninger ikke kategoriseres, da den er baseret på en kvalitativ sammenligning. Bivirkningerne er generelt velkendte og håndterbare i klinikken for begge lægemidler. Fagudvalget vurderer, at niraparib umiddelbart er forbundet med flere uønskede hændelser af grad 3-4 end olaparib. Fagudvalget bemærker dog, at patientpopulationen i PRIMA havde en større sygdomsbyrde og var ældre, hvilket kan medføre flere uønskede hændelser. Derudover modtog størstedelen af patienterne i PRIMA (315 ud af 484 patienter) en startdosis på 300 mg dagligt, hvorved forekomsten af hæmatologiske bivirkninger må forventes væsentlig lavere i dansk klinisk praksis, hvor størstedelen af patienterne vil modtage en startdosis på 200 mg.

I Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden vurderede fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem olaparib og niraparib, hvad angår sikkerhed ved behandling i 2. linje. Fagudvalget vurderer, at det samme gør sig gældende ved 1. linjebehandling.



Livskvalitet

Ændring i livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som kan give indblik i lægemidlernes fordele og ulemper set fra patientens perspektiv. På denne baggrund betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål. I protokollen efterspurgte fagudvalget en opgørelse af andelen af patienter, der ikke viser en statistisk signifikant forværring i livskvalitet ift. baseline. Dette er ikke opgivet. I stedet har ansøger opgivet ændringer i den samlede middelværdi i forhold til baselinemålingen over hele opfølgningstiden for PRIMA og over 24 måneder for SOLO-1.

Livskvalitet er undersøgt både ved hjælp af det ovariecancerspecifikke spørgeskema EORTC QLQ-OV28 og det generelle spørgeskema EORTC QLQ-C30. Fagudvalget definerede i protokollen, at data fra -OV28 prioriteres højest. Der er dog kun opgivet data for enkelte delmål ved -OV28 ('mave-tarm symptomer' og 'andre kemoterapirelaterede bivirkninger'), hvorimod der findes data fra den samlede '*global health score*' fra EORTC QLQ-C30. Ansøger har ikke indsendt specifikke datapunkter men i stedet figurer, der viser middelværdi og spredninger i niraparibarmen og placeboarmen over tid. Ud fra disse kurver ses en tendens til en svag stigning i livskvalitet ved niraparibarmen overfor placeboarmen. Baseret på en visuel vurdering repræsenterer eventuelle ændringer dog ikke signifikante forskelle. Fagudvalget vurderer derfor, at behandling med niraparib ikke medfører ændringer i livskvalitet overfor placebo ud fra de tilgængelige målesystemer.

Data fra SOLO-1 er opgjort ved hjælp af det ovariecancerspecifikke FACT-O-spørgeskema, hvilket resulterer i en samlet TOI-score som mål for den samlede livskvalitet. Her sås en gennemsnitsændring på 0,30 (-0.717 ; 1.318) ud fra en baselinescore på 73,6 for olaparib og 3,3 (1,8 ; 4,8) ud fra en baselinescore på 75,0 for placebo. Derved var der en absolut forskel i udviklingen af TOI-scoren på -3,0 (-4,8 ; -1,2) ved behandling med olaparib, hvilket repræsenterer et lille fald i livskvalitet, der dog ikke betragtes som klinisk relevant.

Samlet kan effekten af niraparib overfor olaparib på livskvalitet ikke kategoriseres. De tilgængelige data indikerer ikke, at hverken behandling med niraparib eller olaparib medfører ændringer i patienternes livskvalitet.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af niraparib sammenlignet med olaparib til patienter med nydiagnosticeret BRCA-muteret kræft i æggestokkene kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at begge lægemidler udgør en god behandlingsmulighed til patientgruppen. Fagudvalget bemærker, at den umiddelbart kortere forlængelse af PFS med niraparib kan forklares med forskelle i studierne opfølgningstid (kortere opfølgning med niraparib) og forskelle i studiepopulationerne. Derfor finder fagudvalget ingen grund til at differentiere imellem lægemidlerne og anser dem som ligeværdige.



5.2 Klinisk spørgsmål 2

Klinisk spørgsmål 2 er:

- Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-positiv high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og kandiderer til bevacizumab?

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger anvender PRIMA til at estimere effekten af niraparib, som beskrevet i Tabel 5-1 og Tabel 5-2. Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 6 yderligere fuldtekstartikler, der beskriver 2 kliniske studier omhandlende bevacizumab. Desuden har sekretariatet tilføjet 1 fuldtekstartikel, der beskriver resultaterne af bevacizumabbehandling i GOG-0218 opdelt efter mutationsstatus [34]. Disse studier vises sammen med PRIMA i Tabel 5-5. EMAs EPAR for niraparib [27] og bevacizumab [35] indgår også i vurderingen.



Tabel 5-5 Oversigt over studier vedr. klinisk spørgsmål 2

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention overfor komparator	Median opfølgningstid for primært endepunkt
González-Martín et al. 2019 [26] EPAR – Zejula [27]	PRIMA	NCT02655016	Patienter med ny-diagnosticeret, platin sensitiv kræft i æggestokkene – kun patienter med stadium IV, stadium III og restsygdom efter operation, inoperable patienter eller patienter, der har gennemgået intervalekirurgi.	Niraparib overfor placebo	13,8 måneder
Burger et al. 2011 [36] Monk et al. 2013 [37] Tewari et al. 2019 [38] Nordquist et al. 2018 [34] (tilføjet af sekretariatet)	GOG-0218	NCT00262847	Patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene, ikke opdelt efter BRCA-status eller HRD. Størstedelen af patienterne havde enten stadie IV eller stadie III med resttumor > 1 cm efter operation. BRCA-mutationsstatus blev undersøgt retrospektivt.	Platinbaseret kemoterapi + bevacizumab overfor platinbaseret kemoterapi	17,4 måneder (PFS) Endelig OS-analyse efter 102,9 måneder i Tewari et al. 2019
Perren et al. 2011 [39] Stark et al. 2013 [40] Oza et al. 2015 [41] EPAR – Avastin [35]	ICON7	ISRCTN91273375	Patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene, ikke opdelt efter BRCA-status eller HRD. Studiet inkluderede en prædefineret subgruppe med høj risiko for progression defineret som enten stadie III med restsygdom efter primær operation eller stadie IV.	Platinbaseret kemoterapi + bevacizumab overfor platinbaseret kemoterapi	48,9 måneder (OS) 10-15 måneder (PFS)



GOG-0218 er et multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-forsøg, hvor 1873 kvinder med kræft i æggestokkene i stadie III/IV, som havde gennemgået kirurgi, blev randomiseret til platinbaseret kemoterapi alene, sammen med bevacizumab efterfulgt af placebo vedligeholdelsesbehandling eller sammen med bevacizumab og efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling.

Studiets primære effektmål er PFS. Fagudvalget vurderer, at studiet ikke kan anvendes til kategorisering af effekten af niraparib overfor bevacizumab pga. væsentlige forskelle mellem populationerne.

- GOG-0218 indeholder en stor gruppe af patienter med kræft i stadie III uden synlig restsygdom efter primær operation, hvorved populationen som helhed har en grundlæggende lavere risiko for progression end populationen i PRIMA.
- BRCA-mutation og HRD-status var ikke kendt ved randomisering. Mutationsstatus blev undersøgt retrospektivt, hvilket viste en ubalance mellem forekomst af BRCA-mutation samt en generel prognostisk effekt af begge [34].

Sammenligninger mellem subgruppen af patienter med BRCA-mutation eller anden mutation relateret til homolog rekombination viste dog, at bevacizumabs effekt på PFS og OS ikke var bedre i gruppen med mutationer end i gruppen uden, selvom de overordnede prognoser var bedre for patienter med BRCA-mutation [34,38].

ICON7 er et multicenter, open-label, randomiseret, kontrolleret forsøg, hvor 1528 kvinder med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene i stadium I-IV med resttumor efter kirurgi blev randomiseret til at få platinbaseret kemoterapi alene eller i kombination med bevacizumab. Studiet inkluderede en præ-defineret subgruppe med høj risiko for progression defineret som enten stadie III med > 1 cm restsygdom efter primær operation eller stadie IV. Denne subgruppe er mere sammenlignelig med populationen i PRIMA-studiet og med populationen i det kliniske spørgsmål end den overordnede ITT-population.

Tabellen nedenfor viser baselinekarakteristika for PRIMA og højrisikogruppen i ICON7. For PRIMA kendes ikke baselinekarakteristika for den HRD-positive gruppe uden BRCA-mutation. Derfor angives baselinekarakteristika for den samlede HRD-positive population inklusive BRCA-muterede. For ICON7 angives baselinekarakteristika for bevacizumab- og placeboarmen for patienter med høj risiko for progression.



Tabel 5-6. Baselinekarakteristika for den samlede HRD-positive population (60 % med BRCA-mutation) i PRIMA-studiet samt sub-populationen i ICON7 med høj risiko for progression

		PRIMA – HRD-positiv [26]		ICON7 – høj risiko [41]	
		Niraparib N = 247	Placebo N = 126	Bevacizumab N = 248	Placebo N = 254
Alder, median (rækkevidde)		58 (32-83)	58 (33-82)	60 (26-80)	60 (18-81)
ECOG PS	0	182 (74 %)	97 (77 %)	100 (41 %)	98 (39 %)
	1	65 (26 %)	29 (23 %)	123 (50 %)	135 (53 %)
	2	0	0	21 (9 %)	20 (8 %)
Primær tumorlokation	Æggestokkene	201 (81 %)	105 (83 %)	207 (83 %)	210 (83 %)
	Æggelederne	32 (13 %)	13 (10 %)	6 (2 %)	5 (2 %)
	Bughulen	14 (6 %)	8 (6 %)	28 (11 %)	32 (13 %)
	Ukendt/flere lokationer	0	0	7 (3 %)	7 (3 %)
Histologi	High-grade serøst karcinom	234 (95 %)	116 (92 %)	186 (75 %)	195 (77 %)
	Endometroid	5 (2 %)	6 (5 %)	17 (7 %)	14 (6 %)
	Anden	8 (3 %)	4 (3 %)	45 (18 %)	45 (17 %)
FIGO-stadium	III	161 (65 %)	78 (62 %)	144 (58 %)	157 (62 %)
	IV	86 (35 %)	48 (38 %)	104 (42 %)	97 (38 %)
Neoadjuverende kemoterapi	Nej	91 (37 %)	46 (37 %)	Ikke angivet	
	Ja	156 (63 %)	80 (63 %)	Ikke angivet	
Operationsstatus	Primært opereret, ≤ 1 cm resttumor	Ikke angivet		41 (17 %)	43 (17 %)
	Primært opereret, > 1 cm resttumor	Ikke angivet		194 (78 %)	194 (76 %)
	Ikke opereret	Ikke angivet		13 (5 %)	17 (7 %)



Resultat af 1. linje kemoterapi	Komplet respons	185 (75 %)	93 (74 %)	Ikke angivet
	Partiel respons	62 (25 %)	33 (26 %)	Ikke angivet
Mutationsstatus	BRCA-mutation	152 (62 %)	71 (56 %)	Ukendt
	BRCA-viltype med HRD	95 (38 %)	55 (44 %)	Ukendt

Baselinekarakteristika mellem interventions- og kontrolarm er velbalancerede i både PRIMA og ICON7-studiet. Der er dog væsentlige forskelle mellem studierne, der betyder, at der ikke kan foretages en statistisk indirekte sammenligning:

- BRCA- og HRD-status var ukendte i ICON7, hvilket kan have påvirket effekten af bevacizumab, hvis patienter med BRCA-mutation ikke var ligeligt fordelt mellem interventions- og komparatorarm.
- Næsten alle patienter i PRIMA-studiet havde high-grade serøst karcinom mod 76 % af patienterne i ICON7.
- Resultatet af 1. linje kemoterapi er ukendt i ICON7, da kemoterapiregimet var en del af studiebehandlingen og ikke et inklusionskriterie som i PRIMA.
- Bivirkningsopgørelserne i ICON7 indeholder bivirkningerne fra kemoterapi, hvorimod disse ikke er medtaget i PRIMA.
- Næsten dobbelt så mange patienter var i performance status 0 i PRIMA i forhold til ICON7 (ca. 75 % overfor ca. 40 %).

Fagudvalget vurderer, at patientpopulationerne er sammenlignelige med populationen i dansk klinisk praksis, hvorved data fra studierne er overførbare.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger foretager en deskriptiv sammenligning af HRD-positiv-subgruppen fra PRIMA-studiet med ITT-populationerne i GOG-0218 og ICON7 og subpopulationen i ICON7 med høj risiko for progression, da forskellene mellem de ovennævnte studier ville medføre meget usikre estimater.

Medicinerådet er enig i, at en formel indirekte sammenligning ikke er mulig på det foreliggende datagrundlag. Medicinerådet vurderer dog, at det er mest hensigtsmæssigt at udføre en deskriptiv sammenligning med data kun fra høj-risiko subpopulationen i ICON7 og ikke fra GOG-0218, da denne stemmer bedst overens med populationen i PRIMA, og da effekten af bevacizumab er afhængig af patienternes risiko for progression. Fremgangsmåden for sammenligningen er som ved klinisk spørgsmål 1, hvor lægemidlerne sammenlignes med placebo, som var intern komparator i begge studier, hvorefter lægemidlernes effekt overfor placebo sammenlignes deskriptivt. Dette er dog



kun muligt for effektmålene, OS, PFS og livskvalitet. For effektmålet uønskede hændelser kan der ikke foretages en sammenligning med ICON7 ved de kvantitative opgørelser. Dette skyldes, at studiet inkluderer kemoterapien i behandlingstiden. GOG-0218 indeholder dog en opgørelse over bivirkninger opstået i vedligeholdelsesbehandlingsfasen. Fagudvalget anvender dette, EMAs EPAR [35] og produktresumé [42] for bevacizumab samt deres kliniske erfaring til at sammenligne bivirkningerne. I protokollen efterspurgte fagudvalget effektmålet opgjort som andelen af patienter, der stopper behandlingen pga. bivirkninger (*adverse drug reactions*) samt andelen af patienter, der oplever minimum en bivirkning af grad 3-4. Disse data er tilgængelige i PRIMA for grad 3-4-bivirkninger, mens behandlingsstop er opgjort på baggrund af uønskede hændelser.

Der er ikke angivet OS-data for niraparib for den HRD-positive population uden BRCA-mutation, men kun for den samlede HRD-positive population inklusive patienter med BRCA-mutation. Derfor anvender fagudvalget kun OS-data for niraparib perspektiverende, ligesom i klinisk spørgsmål 1.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af niraparib er baseret på en deskriptiv sammenligning med bevacizumab, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at risikoen for bias ved PRIMA er lav, mens der tages forbehold for risiko for bias ved ICON7. Dette skyldes, at hverken patienterne eller investigatorerne var blindende, hvilket giver risiko for bias ved både effekt ved tildeling til intervention og ved dataindsamlingen. Den samlede evidenskvalitet er meget lav, da vurderingen er foretaget vha. deskriptive sammenligninger. Dette betyder, at nye studier eller en længere opfølgningstid med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle mellem niraparib og placebo fra PRIMA og bevacizumab og placebo fra højrisikogruppen i ICON7 samt de aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



Tabel 5-7. Resultater for klinisk spørgsmål 2

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Niraparib overfor placebo (PRIMA- HRD-positive, BRCA-vildtype)		Bevacizumab overfor placebo (ICON7- høj-risiko subpopulation)		Aggregeret værdi for effekt målet
			Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (6 måneder)	Kritisk	Ikke angivet*	Ikke angivet*	7,5 måneder	Ikke mulig (non- proportional hazards)****	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 60 måneder (5 %- point)		Ikke angivet*	Ca. 5 %-point			
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (6 måneder)	Kritisk	11,4 måneder	HR = 0,5	5,5 måneder	Ikke mulig (non- proportional hazards)****	Kan ikke kategoriseres
	PFS-rate ved 24 måneder (10 %-point)		16 %-point	(0,31; 0,83)	Ca. 0 %-point		
Bivirkninger**	Andel af patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger (5 %-point)***	Kritisk	9,5 %-point (6,0 ; 13,0)	RR = 4,9 (2,1; 11,1)	Ikke relevant	Ikke relevant	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4 (10 %- point)		58,7 %-point (53,5 ; 64,0)	RR = 9,96 (6,2 ; 16,1)	Ikke relevant	Ikke relevant	
	Kvalitativ gennemgang						



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Niraparib overfor placebo (PRIMA- HRD-positive, BRCA-vildtype)		Bevacizumab overfor placebo (ICON7- høj-risiko subpopulation)		Aggregeret værdi for effektmålet
			Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel	
Livskvalitet**	Andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet (10 %-point)	Vigtigt	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at niraparib samlet set har en bedre effekt end bevacizumab. Den samlede bivirkningsprofil for niraparib er ikke dårligere end for bevacizumab.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav.

* Der er ikke OS-data for niraparib fra den HRD-positive population uden BRCA-mutation. I stedet bruges data fra den samlede HRD-positive population, hvoraf ca. 60 % har BRCA-mutation, til perspektivering. ** Estimatet for niraparib overfor placebo stammer fra ITT-populationen. *** Effektmålet er opgjort på baggrund af uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, da PRIMA kun indeholder oplysninger om bivirkningsstop som følge af uønskede hændelser. **** Antagelsen om proportional hazards er ikke opfyldt. Der er således ikke en konstant risiko for event igennem observationstiden, og derfor kan der ikke opgives en hazard ratio. CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Samlet overlevelse (OS)

Niraparibs effekt på OS er ikke angivet specifikt for populationen uden BRCA-mutation med HRD men kun for den samlede HRD-population. Disse data kan ikke anvendes til en kategorisering, da de mange patienter i gruppen med BRCA-mutation kan have påvirket resultaterne. Data er beskrevet i afsnit 5.1.4.

Bevacizumabs effekt på OS fra ICON 7 er beskrevet i patientpopulationen med høj risiko for progression efter en median opfølgningstid på 38,9 måneder for bevacizumab og 29,2 måneder for placebo. Median OS var 39,7 måneder for bevacizumab og 30,2 måneder for placebo, hvilket medfører en absolut forskel i median OS på 7,5 måneder. Data viste signifikant afvigelse fra antagelsen om proportional hazards mellem kurverne, hvorved der ikke kan udregnes HR. OS-raten ved 5 år var ca. 30 % for bevacizumab og 25 % for placebo. Data er generelt meget usikre, da risikoen for død ændres over tid. Desuden er der kun få patienter med tilstrækkelig opfølgningstid til at estimere OS-raten ved 5 år. Data indikerer dog, at overlevelsen i nogen grad påvirkes positivt af bevacizumab i patientpopulationen med høj risiko for progression.

Niraparibs effekt på OS overfor bevacizumab kan ikke kategoriseres ved Medicinrådets metoder. Fagudvalget kan ikke vurdere, om der kan forventes en forskel i samlet overlevelse på dette datagrundlag, da overlevelsedata stammer fra en population, hvor 40 % af patienterne ikke har BRCA-mutation.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

I PRIMA er PFS opgjort for den HRD-positive populationen uden BRCA-mutation med en median opfølgningstid på 13,8 måneder. Median PFS var henholdsvis 19,6 (13,6 ; ikke nået) måneder og 8,2 (6,7 ; 16,8) måneder i niraparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 11,4 måneder. PFS-raten ved 2 år var henholdsvis 47 % og 31 % i niraparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 16 %-point. PFS-raterne er dog meget usikre, da meget få patienter har tilstrækkelig opfølgningstid. HR for PFS var 0,50 (0,31 ; 0,83) ($P < 0.001$).

Bevacizumabs effekt på PFS er beskrevet i patientpopulationen med høj risiko for progression fra ICON 7 efter en median opfølgningstid på 15,6 måneder for bevacizumab og 10,1 måneder for placebo. Ligesom ved OS er der signifikant afvigelse fra antagelsen om proportional hazards. Median PFS var 16,0 måneder for bevacizumab overfor 10,5 måneder for placebo, hvilket medfører en forskel på 5,5 måneder. PFS-raten ved 2 år var ca. 10 % for både bevacizumab og placebo, hvorved bevacizumab ikke havde nogen effekt på PFS-raten.

Niraparibs effekt på PFS overfor bevacizumab kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at niraparib er mere effektivt end bevacizumab, for så vidt angår PFS. Forbedringen i median PFS er væsentlig større ved niraparib end bevacizumab. Dertil kommer, at niraparib modsat bevacizumab tilsyneladende medfører en langsigtet gevinst ift. andelen af progressionsfrie patienter.



Bivirkninger

Bivirkninger og uønskede hændelser for niraparib er beskrevet for den samlede ITT-population i afsnit 5.1.4.

De nedenstående beskrivelser for bevacizumab bygger hovedsageligt på bivirkningsopgørelser i vedligeholdelsesbehandlingsfasen af GOG-0218 samt EMAs produktresumé [42] og EPAR for bevacizumab [35].

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Dette er ikke angivet for bevacizumab på en måde, hvor der kan laves en meningsfuld sammenligning med niraparib, da bivirkningerne fra kemoterapien er medtaget i bivirkningsopgørelserne i ICON7 (se afsnit 5.2.2).

Bivirkninger af grad 3-4

Dette er ikke angivet for bevacizumab på en måde, hvor der kan laves en meningsfuld sammenligning med niraparib, da bivirkningerne fra kemoterapien er medtaget i bivirkningsopgørelserne i ICON7 (se afsnit 5.2.2).

Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne

De hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med bevacizumab er hypertension, træthed eller asteni, diarré og mavesmerter. De mest almindelige bivirkninger af grad 3-4 er hypertension (op til 20 %), proteinuri (2 %), gastrointestinale perforationer (op til 2 %) og sårhelingskomplikationer (2 %) [35,42]. Tromboembolier optræder i 3-10 % af patienterne og med sammenlignelig frekvens i induktionsfasen med kemoterapi og vedligeholdelsesfasen [36]. Størstedelen af disse er grad 1-2, men i tilfælde af grad-2-4 tromboembolier medfører det behandlingsstop.

Gastrointestinale perforationer varierer i type og intensitet fra normalisering uden behandling til perforation af kolon med abdominal absces og fatalt udfald. Overordnet set er dødsfald pga. bivirkninger dog sjældne (< 1 %) [35].

Bivirkningerne forbundet med behandling med bevacizumab er som oftest håndterbare. Det er dog ikke muligt at dosisreducere eller pausere behandlingen med bevacizumab for at afhjælpe bivirkningerne.

Niraparibs effekt på bivirkninger overfor bevacizumab kan ikke kategoriseres. Det er fagudvalgets erfaring, at behandlingerne har hver deres bivirkningsprofil, men at de begge er håndterbare i klinisk praksis.

Livskvalitet

Effekten på livskvalitet for niraparib er beskrevet for den samlede population i afsnit 5.1.4.

Livskvaliteten er målt vha. EORTC QLQ-C30 i ICON7 for ITT-populationen, hvor gennemsnitlig 'global health score' er angivet ved baseline og efter 54 uger. Baselinescoren var henholdsvis 55,1 (53,5-56,7) og 58,6 (57,1-60,1) i bevacizumab og placeboarmen. Efter 54 uger var scoren henholdsvis 69,7 (68,0-71,4) og 76,1 (74,3-77,9). Derved observeredes en stigning af livskvaliteten gennem forløbet for både bevacizumab



og placebo. Stigningen var dog større i placebogruppen (14,6 point overfor 19,4 point), hvilket indikerer, at bevacizumab i sig selv ikke har nogen positiv effekt på livskvaliteten målt ved EORTC QLQ-C30.

Niraparibs effekt på livskvalitet overfor bevacizumab kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at der ikke er grund til at antage, at nogen af behandlingerne har klinisk relevant effekt på livskvaliteten ved de anvendte målemetoder.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af niraparib sammenlignet med bevacizumab til patienter med nydiagnosticeret, HRD-positiv kræft i æggestokkene uden BRCA-mutation kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at niraparib er et bedre behandlingsalternativ end bevacizumab til denne patientgruppe. Dette er primært baseret på den bedre median progressionsfri overlevelse ved behandling med niraparib (11 måneder overfor 5,5 måneder ved behandling med bevacizumab). Derudover var langtidseffekten udtrykt som PFS-rate ved 2 år markant større ved niraparib end ved bevacizumab. Fagudvalget kan ikke vurdere, om behandlingen med niraparib er forbundet med flere eller færre bivirkninger end bevacizumab. Det er fagudvalgets erfaring, at behandlingerne har hver deres bivirkningsprofil, men at de begge er håndterbare i klinisk praksis. Ved niraparib kan dosisreduktion eller pausering afhjælpe bivirkningerne, hvorimod bevacizumabbehandling kan pauseres, men ikke dosisjusteres.

5.3 Klinisk spørgsmål 3

Klinisk spørgsmål 3 er:

- Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-negativ high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og kandiderer til bevacizumab?

5.3.1 Litteratur

Litteraturen til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 er den samme som for klinisk spørgsmål 2 (se afsnit 5.2.1). Til besvarelse af dette kliniske spørgsmål anvendes dog OS og PFS-data for den HRD-negative subpopulation (Tabel 5-1). Baselinekarakteristika er ikke opgjort specifikt for denne subpopulation. I stedet angives baselinekarakteristika for populationen, der enten har ukendt HRD-status eller er HRD-negativ overfor højrisiko-subpopulationen fra ICON7. Bemærk dog, at patienterne med ukendt HRD-status ikke indgår i effektestimaterne. Ligesom ved klinisk spørgsmål 2 kan der ikke foretages en statistisk indirekte sammenligning mellem niraparib og bevacizumab, jf. de nævnte studieforskelle i afsnit 5.2.1.



Tabel 5-8. Baselinekarakteristika for populationen uden demonstreret HRD-positiv (HRD-negativ samt ukendt HRD-status) i PRIMA samt populationen med høj risiko for progression i ICON7

		PRIMA – HRD-negativ og HRD-ukendt [26]		ICON7 – høj risiko [41]	
		Niraparib N = 240	Placebo N = 120	Bevacizumab N = 248	Placebo N = 254
Alder, median (rækkevidde)*		58 - 62	58 - 62	60 (26-80)	60 (18-81)
ECOG PS	0	155 (65 %)	77 (64 %)	100 (41 %)	98 (39 %)
	1	85 (35 %)	43 (36 %)	123 (50 %)	135 (53 %)
	2	0	0	21 (9 %)	20 (8 %)
Primær tumorlokation	Æggestokkene	187 (78 %)	96 (80 %)	207 (83 %)	210 (83 %)
	Æggelederne	33 (14 %)	19 (16 %)	6 (2 %)	5 (2 %)
	Bughulen	20 (8 %)	5 (4 %)	28 (11 %)	32 (13 %)
	Ukendt/flere lokationer	0	0	7 (3 %)	7 (3 %)
Histologi	High-grade serøst karcinom	231 (96 %)	114 (95 %)	186 (75 %)	195 (77 %)
	Endometroid	6 (3 %)	3 (3 %)	17 (7 %)	14 (6 %)
	Anden	3 (1 %)	2 (2 %)	45 (18 %)	45 (17 %)
FIGO-stadium	III	157 (65 %)	80 (67 %)	144 (58 %)	157 (62 %)
	IV	83 (35 %)	40 (33 %)	104 (42 %)	97 (38 %)
Neoadjuverende kemoterapi	Nej	74 (31 %)	33 (28 %)	Ikke angivet	
	Ja	166 (69 %)	87 (72 %)	Ikke angivet	
Operationsstatus	Primært opereret, ≤ 1 cm resttumor	Ikke angivet		41 (17 %)	43 (17 %)
	Primært opereret, > 1 cm resttumor	Ikke angivet		194 (78 %)	194 (76 %)
	Ikke opereret	Ikke angivet		13 (5 %)	17 (7 %)



Resultat af 1. linje kemoterapi	Komplet respons	152 (63 %)	79 (66 %)	Ikke angivet
	Partiel respons	88 (37 %)	41 (34 %)	Ikke angivet
Mutationsstatus	HRD-negativ	169 (70 %)	80 (67 %)	Ukendt
	HRD-ukendt	71 (30 %)	40 (33 %)	Ukendt

* Median alder og range er ikke angivet for denne population. Baselinekarakteristika er angivet for ITT-populationen og HRD-populationen, hvorved data for populationen uden HRD/ukendt HRD er fundet ved at subtrahere tallene for HRD-populationen fra ITT-populationen. Dette kan dog ikke anvendes til at bestemme median alder. Median alder i ITT-populationen er 62 år, mens den er 58 år i HRD-positiv-populationen.

Forskelle mellem baselinekarakteristika og studiedesign er beskrevet i afsnit 5.2.1.

5.3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Medicinrådet vurderer, ligesom ved klinisk spørgsmål 2, at der ikke kan foretages en statistisk indirekte sammenligning mellem niraparib og bevacizumab. I stedet foretages en deskriptiv sammenligning, mellem den HRD-negative population i PRIMA og højrisikogruppen fra ICON7 for effektmålene, OS, PFS og livskvalitet, mens der foretages en sammenligning med bivirkningsprofilen for bevacizumab ud fra EMAs produktresumé og EPAR samt GOG-0218 (se endvidere afsnit 5.2.2 for argumentation).

5.3.3 Evidensens kvalitet

Se afsnit 5.2.3.

5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle mellem niraparib og placebo fra PRIMA og bevacizumab og placebo fra højrisikogruppen i ICON7 samt de aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.



Tabel 5-9. Resultater for klinisk spørgsmål 3

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Niraparib overfor placebo (PRIMA- HRD-negativ)		Bevacizumab overfor placebo (ICON7- høj-risiko subpopulation)		Aggregeret værdi for effekt målet
			Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke nået	HR = 0,51	7,5 måneder	Ikke mulig (non- proportional hazards)***	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 60 måneder (5 %- point)		Ikke angivet	(0,27; 0,97)	Ca. 5 %-point		
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 måneder)	Kritisk	2,7 måneder	HR = 0,68	5,5 måneder	Ikke mulig (non- proportional hazards)***	Kan ikke kategoriseres
	PFS rate ved 24 måneder (5 %- point)		Ingen data	(0,49 ; 0,94)	Ca. 0 %-point		
Bivirkninger*	Andel af patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger (5 %-point)**	Kritisk	9,5 %-point (6,0-13,0)	RR = 4,9 (2,1 ; 11,1)	Ikke relevant	Ikke relevant	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4 (10 %- point)		58,7 %-point (53,5 ; 64,0)	RR = 9,96 (6,2 ; 16,1)	Ikke relevant	Ikke relevant	
	Kvalitativ gennemgang						



Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Niraparib overfor placebo (PRIMA- HRD-negativ)		Bevacizumab overfor placebo (ICON7- høj-risiko subpopulation)		Aggregeret værdi for effekt målet
			Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel	
Livskvalitet*	Andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet (10 %-point)	Vigtigt	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at niraparib, modsat bevacizumab, ikke har nogen klinisk relevant effekt på PFS i denne patientgruppe. Der er ikke noget i det tilgængelige datagrundlag, der indikerer, at niraparib er et bedre behandlingsalternativ end bevacizumab til denne patientgruppe.

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav.

* Estimatet for niraparib overfor placebo stammer fra ITT-populationen. ** Effekt målet er opgjort på baggrund af uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, da PRIMA kun indeholder oplysninger om bivirkningsstop som følge af uønskede hændelser. *** Antagelsen om proportional hazards er ikke opfyldt. Der er således ikke en konstant risiko for event igennem observationstiden, og derfor kan der ikke opgives en hazard ratio. CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Samlet overlevelse (OS)

Median OS er ikke nået i hverken niraparib- eller placeboarmen, og OS-raten ved 5 år er ikke angivet, da opfølgningstiden ikke er tilstrækkelig lang. OS-raten ved 2 år var 81,1 (75,2-87,0) % i niraparibarmen overfor 58,7 (48,0-69,5) % i placeboarmen. Dette giver en absolut forskel på 22,3 %-point og en HR på 0,51 (0,27-0,97). Der er dog en væsentlig usikkerhed om estimerne, da mange patienter er censureret ved opgørelsen af OS-raten, og forskellen derfor kan skyldes relativt få dødsfald i placebogruppen.

Bevacizumabs effekt på OS er beskrevet i afsnit 5.2.4.

Niraparibs effekt på OS overfor bevacizumab kan ikke kategoriseres. Fagudvalget kan ikke vurdere, om der kan forventes en forskel i samlet overlevelse på dette datagrundlag, da overlevelsedata for niraparib er umodne. Derudover er en eventuel overlevelsesevinst ved bevacizumabbehandling meget usikker. De tilgængelige OS-data for niraparib indikerer dog, at effekten af niraparib ikke er dårligere end bevacizumab for så vidt angår OS.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Median PFS var henholdsvis 8,1 (5,7-9,4) måneder og 5,4 (4,0-7,3) måneder i niraparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 2,7 måneder. PFS-raten ved 2 år kan ikke estimeres, da alle patienter er enten censurerede eller progredierede efter 2 år. HR for PFS var 0,68 (0,49-0,94) (P = 0,02).

Bevacizumabs effekt på PFS er beskrevet i afsnit 5.2.4.

Niraparibs effekt på PFS overfor bevacizumab kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at niraparib, modsat bevacizumab, ikke har nogen klinisk relevant effekt på PFS i denne patientgruppe.

Bivirkninger

Bivirkninger for niraparib er beskrevet for den samlede population i afsnit 5.1.4 og for bevacizumab i afsnit 5.2.4.

Niraparibs effekt på bivirkninger overfor bevacizumab kan ikke kategoriseres. Det er fagudvalgets erfaring, at behandlingerne har hver deres bivirkningsprofil, men at de begge er håndterbare i klinisk praksis.

Livskvalitet

Effekten af behandling med niraparib på livskvalitet er beskrevet for den samlede population i afsnit 5.1.4, og effekten af bevacizumab er beskrevet i afsnit 5.2.4.

Niraparibs effekt på livskvalitet overfor bevacizumab kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at der ikke er grund til at antage, at nogen af behandlingerne har klinisk relevant effekt på livskvaliteten ved de anvendte målemetoder.



5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af niraparib sammenlignet med bevacizumab til patienter med nydiagnosticeret, HRD-negativ kræft i æggestokkene kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at niraparib, modsat bevacizumab, ikke har nogen klinisk relevant effekt på PFS i denne patientgruppe. Der er derfor ikke noget i det tilgængelige datagrundlag, der indikerer, at niraparib er et bedre behandlingsalternativ til denne patientgruppe.

5.4 Klinisk spørgsmål 4

Klinisk spørgsmål 4 er:

- Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-positiv high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bugtinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og ikke kandiderer til bevacizumab?

5.4.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger anvender PRIMA til at estimere effekten af niraparib over for placebo, som beskrevet i Tabel 5-1 og Tabel 5-2.

Til at besvare klinisk spørgsmål 4 anvendes den samme subpopulation som ved klinisk spørgsmål 2, dvs. HRD-positive uden BRCA-mutation. Baselinekarakteristika er opgivet i Tabel 5-3.

PRIMA-studiet er beskrevet i afsnit 5.1.1. For dette kliniske spørgsmål er det relevant at bemærke, at populationen i PRIMA-studiet hovedsageligt består af patienter, der ville være kandidater til bevacizumab ifølge dansk klinisk praksis, dvs. patienter med stadie IV-sygdom eller stadie III og > 1 cm restsygdom efter operation. Derved forventes det, at den generelle progressionsrisiko er højere i PRIMA-studiet end for populationen defineret i det kliniske spørgsmål, da denne er defineret ved at have stadie III-sygdom og < 1 cm restsygdom efter operation. Subgruppeanalyser fra SOLO-1-studiet har vist, at olaparib giver en signifikant forlængelse af PFS i en population med høj risiko for progression (svarende til populationen ved klinisk spørgsmål 2 og 3, som kandiderer til bevacizumab), men at effekten umiddelbart er større i en population med lav risiko (svarende til populationen ved klinisk spørgsmål 4 og 5, som ikke kandiderer til bevacizumab) [32]. Derfor vurderer fagudvalget, at effektestimaterne vedr. overlevelse og PFS for niraparib overfor placebo vil være konservativt estimerede ved at anvende data fra PRIMA. Derved kan studiet lægges til grund for en direkte sammenligning mellem niraparib og placebo i klinisk spørgsmål 4.



Fagudvalget vurderer, at patientpopulationerne, udover den generelt dårligere prognose, er sammenlignelig med population i dansk klinisk praksis.

5.4.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger anvender den HRD-positive subpopulation uden BRCA-mutation til at foretage en direkte sammenligning af niraparibs effekt på PFS overfor placebo, mens den samlede HRD-positive population (inklusive patienter med BRCA-mutation) anvendes ved OS. Data for OS anvendes dog kun perspektiverende, ligesom ved klinisk spørgsmål 1 og 2. Datamodenheden er lav for både OS (10,8 % af patienterne er døde) og PFS (34 % for niraparib- og 60 % for komparatorarmen er døde eller progredierede). Ansøger anvender den samlede ITT-population til besvarelse af effektmålene bivirkninger og livskvalitet, da der ikke findes data for disse specifikt for den relevante subpopulation. Medicinrådet anser dette for validt, da de ikke forventer, at BRCA- eller HRD-status påvirker vurderingen af disse effektmål.

5.4.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

For alle effektmål er der nedgraderet for inkonsistens, da der kun er et studie. For OS er der desuden nedgraderet 2 niveauer for indirekthed, da data stammer fra en population, der inkluderer patienter med BRCA-mutation, og data er opgivet som 2-års OS-rate i stedet for 5-års rate. Derved er evidensens kvalitet for OS meget lav. Evidenskvaliteten for PFS, bivirkninger og livskvalitet er henholdsvis lav, middel og meget lav. Den samlede evidenskvalitet er derved bestemt af OS, som det kritiske effektmål med lavest evidenskvalitet.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier eller en længere opfølgningstid med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at der er lav risiko for bias ved PRIMA.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.4.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 4.



Table 5-10. Resultater for klinisk spørgsmål 4

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)*	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate ved 60 måneder (5 %-point)		Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres			
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (6 måneder)	Kritisk	11,4 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR = 0,50 (0,31 ; 0,83)	Moderat merværdi	Moderat merværdi
	PFS-rate ved 24 måneder (10 %-point)		16 %-point	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger**	Andel af patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger (5 %-point) ***	Kritisk	9,5 %-point (6,0 ; 13,0)	Negativ værdi	RR = 4,9 (2,1 ; 11,1)	Negativ værdi	Negativ værdi
	Andel af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4 (10 %-point)		58,7 %-point (53,5 ; 64,0)	Negativ værdi	RR = 9,96 (6,2 ; 16,1)	Negativ værdi	
	Kvalitativ gennemgang						



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Livskvalitet**	Andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet (10 %-point)	Vigtigt	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Lille merværdi.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav.

* Der er ikke OS-data for niraparib fra den HRD-positive population uden BRCA-mutation. I stedet bruges data fra den samlede HRD-positive population, hvoraf ca. 60 % har BRCA-mutation, til perspektivering. ** Estimatet for niraparib overfor placebo stammer fra ITT-populationen. *** Effektmålet er opgjort på baggrund af uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, da PRIMA kun indeholder oplysninger om bivirkningsstop som følge af uønskede hændelser. CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = relativ risiko.



Samlet overlevelse (OS)

OS er ikke opgivet for populationen uden BRCA-mutation med HRD. Effekten kan derved ikke kategoriseres. OS for den samlede HRD-positive population inklusive BRCA-mutation er beskrevet i afsnit 5.1.4.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Median PFS var henholdsvis 19,6 (13,6 ; ikke nået) måneder og 8,2 (6,7 ; 16,8) måneder i niraparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 11,4 måneder. PFS-raten ved 2 år var henholdsvis 47 % og 31 % i niraparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 16 %-point. For begge effektmål gælder, at punktestimatet er højere end de fastsatte mindste klinisk relevante forskelle (hhv. 6 måneder og 10 %-point). Den foreløbige værdi for den absolutte effekt kan dog ikke kategoriseres, da der ikke kan udregnes konfidensintervaller for estimerterne.

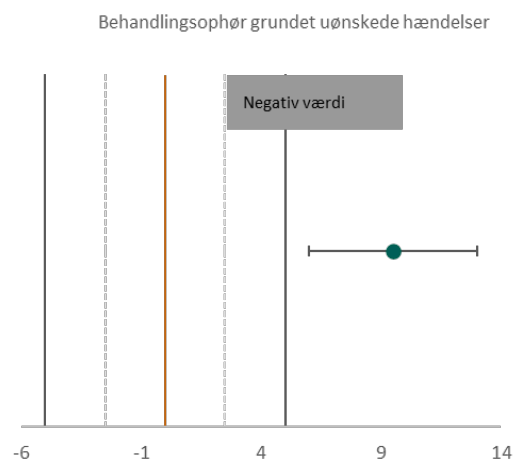
HR for PFS var 0,50 (0,31 ; 0,83) ($P < 0.001$). Derved er den foreløbige værdi for den relative effekt en moderat merværdi.

Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi af niraparib overfor placebo for effektmålet PFS er moderat merværdi. Dette er hovedsageligt baseret på den relative effektforskel. Fagudvalget bemærker, at de absolutte effektestimater for både PFS-raten og median PFS er væsentligt større end de mindste klinisk relevante forskelle. Fagudvalget bemærker desuden, at der er en vis usikkerhed i effektestimatet, grundet umodenhed af data i niraparibarmen.

Bivirkninger

Behandlingsophør grundet bivirkninger:

I PRIMA var andelen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser 12,0 % i niraparibarmen og 2,5 % i placeboarmen, hvilket giver en absolut forskel på 9,5 (6,0-13,0) %-point.



Figur 5-1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk



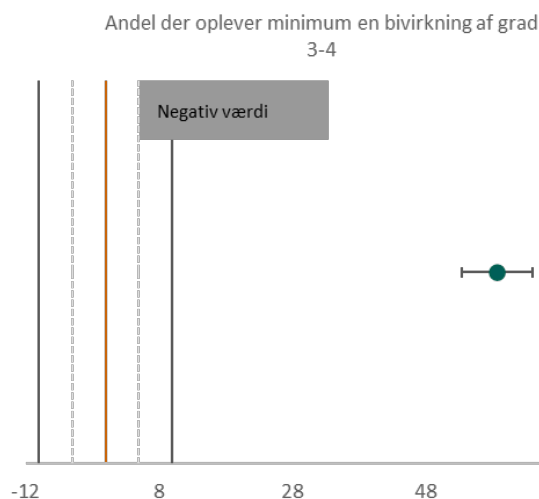
relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF

Den foreløbige værdi for det absolutte estimat er negativ værdi.

RR for behandlingsstop var 4,9 (2,1 ; 11,1), hvorved det foreløbige relative effektestimat er negativ værdi. Den samlede værdi for niraparib overfor placebo for så vidt angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser er negativ værdi.

Bivirkninger af grad 3-4:

I PRIMA var andelen, der oplevede en grad 3-4-bivirkning (*adverse drug reactions*) 65,3 % i niraparibarmen og 6,6 % i placeboarmen, hvilket giver en absolut forskel på 58,7 (53,5 ; 64,0) %-point.



Figur 5-2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andelen af patienter, der oplever minimum en grad 3-4-bivirkning. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF

RR for at opleve minimum en grad 3-4-bivirkning var 9,96 (6,2-16,1), hvorved det foreløbige relative effektestimat er negativ værdi. Den samlede værdi for niraparib overfor placebo, for så vidt angår andelen af patienter, der oplever minimum en grad 3-4-bivirkning, er negativ værdi.

Fagudvalget bemærker, at den individualiserede dosis, der nu udgør standarddoseringen, kan medføre en lavere bivirkningsfrekvens i klinisk praksis end rapporteret i studiet (se endvidere afsnit 5.1.4.), men at dette ikke vil ændre kategoriseringen.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne

Se afsnit 5.1.4 for en kvalitativ gennemgang af bivirkningerne ved niraparib.



Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib giver en negativ værdi sammenlignet med placebo for effektmålet bivirkninger. Dette er dog forventeligt, når man sammenligner en aktiv behandling med placebo. Samtidig vurderer fagudvalget, at bivirkningerne ved niraparib generelt er velkendte og håndterbare i klinikken.

Livskvalitet

Livskvalitetsdata er ikke opgjort, som beskrevet i protokollen, og der er ikke indsendt datamateriale, som gør det muligt at udregne absolutte eller relative effektestimater. Se en beskrivelse af data for livskvalitet i afsnit 5.1.4.

Samlet kan effekten af niraparib overfor placebo på livskvalitet ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at hverken niraparib eller placebo medfører ændringer af patienternes livskvalitet i behandlingsforløbet ud fra de anvendte målemetoder.

5.4.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at niraparib til patienter med nydiagnosticeret HRD-positiv kræft i æggestokkene uden BRCA-mutation giver en lille merværdi sammenlignet med placebo.

Fagudvalget lægger til grund, at niraparib giver en moderat merværdi for det kritiske effektmål, PFS, og at de absolutte forbedringer af både median PFS og PFS-raten er væsentlig større end de fastsatte mindste klinisk relevante forskelle. Niraparib er forbundet med flere bivirkninger end placebo. Disse vurderes generelt at være håndterbare i klinikken, bl.a. ved hjælp af individualiseret startdosis og løbende dosisreduktioner. Bivirkningerne afspejler dog en negativ værdi, hvorved den samlede merværdi bliver lille.

5.5 Klinisk spørgsmål 5

Klinisk spørgsmål 5 er:

- Hvilken værdi har niraparib sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling for nydiagnosticerede patienter med avanceret ikke-BRCA-muteret, HRD-negativ high-grade kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bugtinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partiel respons) og ikke kandiderer til bevacizumab?

5.5.1 Litteratur

Litteraturen til besvarelse af klinisk spørgsmål 5 er den samme som for klinisk spørgsmål 4 (se afsnit 5.4.1). Til besvarelse af dette kliniske spørgsmål anvendes dog den HRD-negative subpopulationen (se Tabel 5-1). Se baselinekarakteristika for populationen i Tabel 5-8 i afsnit 5.3.1. Der gælder de samme overvejelser vedr. den grundlæggende progressionsrisiko i populationen i PRIMA-studiet overfor den definerede population i det kliniske spørgsmål, som i klinisk spørgsmål 4.



5.5.2 Databehandling og analyse

Ansøger anvender den HRD-negative subpopulation til at foretage en direkte sammenligning af niraparibs effekt overfor placebo. Datamodenheden er lav for OS (10,8 %), hvorimod modenheden for PFS er 66 % for niraparib- og 70 % for komparatorarmen. Ansøger anvender den samlede ITT-population til besvarelse af effektmålene bivirkninger og livskvalitet, som beskrevet i afsnit 5.4.2. Medicinrådet anser dette for validt, da de ikke forventer, at BRCA- eller HRD-status påvirker vurderingen af disse effektmål.

5.5.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er den samme som vurderet for klinisk spørgsmål 4 (afsnit 5.4.3). Der er dog nedgraderet forskelligt for OS, da populationen i klinisk spørgsmål 5 er korrekt. Evidensens kvalitet er alligevel meget lav, hvilket betyder, at nye studier eller en længere opfølgningstid med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen. Se GRADE-skemaet i bilag 2.

5.5.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 5.



Table 5-11. Resultater for klinisk spørgsmål 5

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS	Kritisk	Ikke nået	Kan ikke kategoriseres	HR = 0,51 (0,27 ; 0,97)	Merværdi af ukendt størrelse	Kan ikke kategoriseres
	OS rate ved 60 måneder		Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres			
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS	Kritisk	2,7 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR = 0,68 (0,49 ; 0,94)	Merværdi af ukendt størrelse	Ingen merværdi
	PFS-rate ved 24 måneder		Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger*	Andel af patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger**	Kritisk	9,5 %-point (6,0 ; 13,0)	Negativ værdi	RR = 4,9 (2,1 ; 11,1)	Negativ værdi	Negativ værdi
	Andel af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4		58,7 %-point (53,5 ; 64,0)	Negativ værdi			
	Kvalitativ gennemgang						



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Livskvalitet*	Andel af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet	Vigtigt	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Ingen merværdi.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav.

* Estimater for niraparib overfor placebo stammer fra ITT-populationen. ** Effektmålet er opgjort på baggrund af uønskede hændelser i stedet for bivirkninger, da PRIMA kun indeholder oplysninger om bivirkningsstop som følge af uønskede hændelser. CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = relativ risiko.

Samlet overlevelse (OS)

Median OS er ikke nået i hverken niraparib- eller placeboarmen, og OS-raten ved 5 år er ikke angivet, da opfølgningstiden ikke er tilstrækkelig lang til at rapportere denne. OS-raten ved 2 år var 81,1 (75,2 ; 87,0) % i niraparibarmen overfor 58,7 (48,0 ; 69,5) % i placeboarmen. Dette giver en absolut forskel på 22,3 %-point og en HR på 0,51 (0,27 ; 0,97).

Da de specificerede effektmål var median OS og OS-raten, kan den absolutte værdi ikke kategoriseres. HR kan dog anvendes til en foreløbig kategorisering af den relative effekt ud fra antagelsen om '*proportional hazards*'. Det foreløbige relative effektestimat er en merværdi af ukendt størrelse for niraparib overfor placebo.

Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi af niraparib overfor placebo, for så vidt angår OS, ikke kan kategoriseres. Selvom den relative værdi indikerer en merværdi af ukendt størrelse, er data overordnet set for umodne til at kunne fastslå en eventuel værdi.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Median PFS var henholdsvis 8,1 (5,7- 9,4) måneder og 5,4 (4,0-7,3) måneder i niraparib- og placebogruppen, hvilket giver en absolut forskel på 2,7 måneder. PFS-raten ved 2 år kan ikke estimeres, da alle patienter er enten censurerede eller progredierede efter 2 år. Punkttestimatet for den absolutte forskel i median PFS er lavere end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel (3 måneder). Den foreløbige værdi for den absolutte effekt kan ikke kategoriseres, da der ikke kan udregnes konfidensintervaller for estimerne.

HR for PFS var 0,68 (0,49-0,94) (P = 0,02). Derved er den foreløbige værdi for den relative effekt en merværdi af ukendt størrelse.

Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi af niraparib overfor placebo for effektmålet PFS er ingen merværdi, da de mindste klinisk relevante forskelle ikke er nået for median PFS, og PFS-raten ikke kan vurderes på det foreliggende datagrundlag.

Bivirkninger

Uønskede hændelser og bivirkninger er beskrevet under klinisk spørgsmål 4 (afsnit 5.4.4) (kvantitative opgørelser) og 1 (afsnit 5.1.4) (kvalitativ gennemgang).

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib giver en negativ værdi sammenlignet med placebo for effektmålet bivirkninger. Dette er dog forventeligt, når man sammenligner en aktiv behandling med placebo. Samtidig vurderer fagudvalget, at bivirkningerne ved niraparib generelt er velkendte og håndterbare i klinikken.

Livskvalitet

Livskvalitetsdata er ikke opgjort, som beskrevet i protokollen, og der er ikke indsendt datamateriale, som gør det muligt at udregne absolutte eller relative effektestimater. Se en beskrivelse af data for livskvalitet i afsnit 5.1.4.

Effekten af niraparib overfor placebo på livskvalitet kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at hverken niraparib eller placebo medfører ændringer af patienternes livskvalitet i behandlingsforløbet ud fra de anvendte målemetoder.

5.5.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at niraparib til patienter med nydiagnosticeret HRD-negativ kræft i æggestokkene giver ingen merværdi sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer, at niraparib ikke medfører en dokumenteret klinisk relevant merværdi på hverken OS eller PFS ud fra det nuværende datagrundlag. For både OS og PFS indikerer de relative værdier dog en merværdi af ukendt størrelse, hvorved det ikke kan udelukkes, at niraparib kan have en lille effekt på denne patientgruppe. Niraparib er forbundet med flere bivirkninger end placebo, hvilket giver en negativ værdi. Bivirkningerne er dog velkendte og vurderes generelt at være håndterbare i klinikken, bl.a. ved hjælp af individualiseret startdosis og løbende dosisreduktioner.

Det har ikke været muligt at opnå konsensus i fagudvalget omkring vurderingen af niraparibs effekt overfor placebo til HRD-negative patienter. De to patientrepræsentanter i fagudvalget er uenige i konklusionerne i dette afsnit.

6. Andre overvejelser

PFS2

Fagudvalget efterspurgt i protokollen en opgørelse for PFS2, defineret som tid fra randomisering indtil anden objektiv radiologisk progression ifølge RECIST-kriterierne eller død. Formålet med dette effektmål er at vurdere effekten af 1. linje vedligeholdelsesbehandlingen på længere sigt i de tilfælde, hvor OS-data ikke er modne. Ansøger har indsendt en analyse, som er præsenteret på SGO 2020 [43]. Data for PFS2 var inddelt efter HRD (inklusive BRCA-mutation), HRD-negativ og ITT-population. Fagudvalget vurderer, at data for PFS2 er for umodne til at blive vurderet. Desuden har ansøger kun indsendt relative effektdata. Fagudvalget har således ikke mulighed for at vurdere eventuelle absolutte forskelle eller PFS2-kurvernes forløb.

Diagnose af HRD

En eventuel anbefaling af niraparib, der skelner mellem HRD-positive og negative patienter vil indebære, at alle patienter, der ikke har en BRCA-mutation, bør udredes for HRD. Definitionen af HRD er uklar, men i de fleste studier defineres dette ved hjælp af MYRIAD myChoice-testen (se endvidere afsnit 3.1). Denne test er endvidere godkendt af FDA som *companion diagnostic* til identifikation af HRD-positive patienter.

Diagnosen vha. MYRIAD myChoice vil for nuværende kræve, at en tumorprøve sendes til virksomheden i USA for analysen. Fagudvalget vurderer, at dette vil være praktisk muligt, men at det vil medføre omkostninger for diagnosen. Fagudvalget bemærker, at der er klinisk interesse omkring diagnosen og definitionen af HRD. Der er således konkrete tiltag

i gang på Rigshospitalet for at kunne udføre MYRIAD myChoice testen lokalt. Det forventes, at testen vil være implementeret på Rigshospitalet i løbet af 2021.

Påvirkning af efterfølgende behandlingslinjer og vurderingens relation til eventuel 2. linjebehandling.

En eventuel anbefaling af niraparib som vedligeholdelsesbehandling i 1. linje til alle patienter med BRCA-mutation med respons på platinbaseret kemoterapi vil ikke medføre ændringer i behandlingsmulighederne i 2. linje, da PARP-hæmmere ikke anvendes til sekventiel behandling, og disse patienter i dag modtager olaparib i 1. linje. For patienter uden BRCA-mutation kan indførslen af niraparib i 1. linje udskyde behandling med bevacizumab til 2. linje, hvorved disse patienter vil få muligheden for vedligeholdelsesbehandling i både 1. og 2. linje.

For patienter, der ikke har modtaget PARPi i 1. linje, vil niraparib være en mulighed i en senere behandlingslinje. Niraparib er tidligere undersøgt til vedligeholdelsesbehandling til recidiverende kræft i æggestokkene, dvs. ved senere behandlingslinjer end 1. linje (NOVA) [11]. I NOVA modtog patienterne niraparib, enten efter 2. linje platinbaseret kemoterapi (ca. 50 % af patienterne) eller efter en senere platinbaseret behandlingslinje. NOVA dannede baggrund for Medicinrådets tidligere vurdering af niraparib som vedligeholdelsesbehandling til patienter med recidiverende kræft i æggestokkene. I denne vurdering var patienterne inddelt i subgrupper, afhængig af om de havde BRCA-mutation eller ej men uden hensyntagen til HRD-status. Niraparib blev anbefalet til patienter med BRCA-mutation men ikke til patienter uden BRCA-mutation [44].

I tilfælde af at niraparib i den aktuelle vurdering bliver anbefalet til patienter uden BRCA-mutation (med eller uden HRD), vil der opstå situationer, hvor patienter med nydiagnosticeret kræft i æggestokkene vil kunne få tilbudt niraparib, mens patienter, der tidligere er progredieret efter 1. linjebehandling, ikke vil få tilbudt dette pga. Medicinrådets tidligere anbefaling, der er baseret på en bredere subpopulation (patienter uden BRCA-mutation uagtet HRD-status).

Medicinrådet besluttede på rådsmødet den 9. december 2020, at fagudvalget i forbindelse med vurderingen af niraparib til 1. linje vedligeholdelsesbehandling skulle vurdere konsekvensen for 2. linjebehandlingen til patienter med uhelbredelig kræft i æggestokkene uden BRCA-mutation.

Fagudvalget vurderer, at der som udgangspunkt ikke er grund til at antage, at effekten af niraparib på PFS afviger betragteligt, alt efter om det bliver anvendt til nydiagnosticerede patienter eller patienter med recidiverende kræft i æggestokkene.

Nedenstående tabel viser PFS-medianer samt absolutte og relative forskelle mellem niraparib og placebo opdelt på subgruppeniveau i PRIMA og NOVA.

Tabel 6-1. Oversigt over PFS-medianer og hazard ratios fra forskellige subpopulationer i PRIMA og NOVA

Subpopulation	Nydiagnosticerede (PRIMA)			Recidiverende (NOVA)		
	PFS median (niraparib)	PFS median (placebo)	Absolut og relativ forskel	PFS median (niraparib)	PFS median (placebo)	Absolut og relativ forskel
BRCA-mutation	22,1 måneder	10,9 måneder	11,2 måneder, HR = 0,40 (0,27; 0,62)	21,0 måneder	5,5 måneder	15,5 måneder, HR = 0,27 (0,17; 0,41)
BRCA-vildtype-HRD-positiv	19,6 måneder	8,2 måneder	11,4 måneder, HR = 0,50 (0,31; 0,83)	9,3 måneder	3,7 måneder	5,6 måneder, HR = 0,38 (0,23; 0,63)
HRD-negativ	8,1 måneder	5,4 måneder	2,7 måneder, HR = 0,68 (0,49; 0,94)	6,9 måneder	3,8 måneder	3,1 måneder, HR = 0,58 (0,36; 0,92)

De absolutte PFS-medianer kan ikke sammenlignes direkte, da der er forskel på patienternes overordnede prognose. Dette skyldes især, at populationen i PRIMA er nydiagnosticeret, mens populationen i NOVA har recidiverende sygdom. Det er velkendt, at PFS reduceres ved hvert tilbagefald for patienter med kræft i æggestokkene [25]. Fagudvalget kan dog se samme tendens i effekten af niraparib på PFS i PRIMA og NOVA, når subgrupperne inddeles på samme måde. For patienter med både nydiagnosticeret og recidiverende kræft i æggestokkene gælder, at PFS-gevinsten er større i den HRD-positive gruppe end i den HRD-negative. De absolutte forskelle i PFS-medianer mellem niraparib og placebo er mere udtalte i PRIMA end i NOVA, hvorimod de relative forskelle er sammenlignelige mellem studierne.

Det biologiske rationale for behandlingen med niraparib afviger ikke mellem 1. linje eller senere behandlingslinjer. I begge tilfælde forventer fagudvalget, at HRD-positive patienter, hvad end det skyldes BRCA-mutation eller en anden årsag, vil respondere bedre på niraparib end patienter med intakt homolog rekombination (HRD-negative). Fagudvalget vurderer derfor, at HRD-positive patienter i senere behandlingslinjer også vil have en klinisk relevant merværdi ved behandling med niraparib, hvis patienterne lever op til de betingelser, Medicinrådet har opstillet i behandlingsvejledningen for BRCA-muteret kræft i æggestokkene, som er:

- Platinfrit interval på > 6 måneder ved den forudgående behandlingslinje
- Komplet eller partielt respons på carboplatinbaseret kemoterapi
- Ikke tidligere behandlet med PARPi
- Vurderet i stand til at tage tabletter og gennemføre behandlingen.

Fagudvalget bemærker, at man ikke på sigt forventer flere patienter, der skal behandles med niraparib i senere behandlingslinjer. Størstedelen af patienterne vil, i tilfælde af at Rådet anbefaler niraparib, blive behandlet med PARPi i 1. linje. Dette vil derfor hovedsageligt være relevant for den patientgruppe, der allerede har fået recidiverende sygdom, og som ville have været kandidater til PARPi-behandling i 1. linje, hvis anbefalingen havde været gældende.

Det har ikke været muligt at opnå konsensus i fagudvalget omkring vurderingen af niraparibs effekt i 2. linje. De to patientrepræsentanter i fagudvalget er uenige i konklusionerne i dette afsnit.

7. Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget vurderer ud fra de tilgængelige data og klinisk erfaring fra 2. linjebehandling, at niraparib kan ligestilles med olaparib i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledelede eller primær kræft i bughinden.

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning for kræft i æggestokkene uden BRCA-mutation.

8. 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. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Æggestok, æggeleder mv. 2019.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Æggestok, æggeleder mv. 5-års aldersspecifik relativ overlevelse, diagnoseår 2012-2016. 2017.
4. Dansk Gynækologisk Cancer Database. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. National Årsrapport 2017/2018 og 2018/2019. 2019.
5. 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.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15.
7. 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.
8. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(7):704–13.
9. Huang Y. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9380.
10. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–28.
11. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154–64.
12. Pellegrino B, Mateo J, Serra V, Balmaña J. Controversies in oncology: are genomic tests quantifying homologous recombination repair deficiency (HRD) useful for treatment decision making? *ESMO open*. 2019;4(2):e000480.
13. 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.
14. Mirza MR, Åvall 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.
15. 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. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1148–59.
16. Charlotte Lautrup, Uffe Birk Jensen, Anders Bojesen, Mads Thomassen, Thomas van Overeem Hansen, Anne-Marie Gerdes, Jan Blaaekær, Henrik Roed, Ulla Peen, Karina Dahl Steffensen, Bente Lund, Lotte Nedergaard Thomsen EH. Forslag til national guideline for genetisk udredning af patienter med ovariecancer . 2018. 1–4 sider.
 17. MYRIAD ONCOLOGY. MYRIAD myChoice CDx [internet]. [citeret 20. august 2020]. Tilgængelig fra: <https://myriad-oncology.com/mychoice-cdx/>
 18. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2403–15.
 19. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). Assesment report Zejula - EMA/648982/2017. 2017.
 20. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, ægge-lederne eller primær kræft i bughinden. 2020.
 21. European Medicines Agency E. Zejula SmPC. 2020.
 22. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell.* 2015;60(4):547–60.
 23. 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 3: Kirurgisk behandling af epitheliale ovarietumorer. 2019;(6):1–19.
 24. 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 5: Ikke-kirurgisk behandling af epitheliale tumorer. 2019;(6):1–36.
 25. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605–12.
 26. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391–402.
 27. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). Assessment report Zejula - EMA/531223/2020. 2020;(September).
 28. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495–505.
 29. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment report - Lynparza. 2019.
 30. Banerjee S, Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, et al. 811MO -

Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Ann Oncol.* 2020;31(suppl 4):s551–89.

31. 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.* 2020;38(30):3528–37.
32. Colombo N, Bradley W, Moore K, González-Martin A, Scambia G, Oaknin A, et al. 392 Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: subgroup analysis by risk in the phase III solo1 study. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(Suppl 4):A76--A77.
33. Pothuri B. 810MO - Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) receiving niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol.* 2020;31(suppl 4):S551–89.
34. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218 : An NRG Oncology / Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res.* 2018;777–84.
35. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment report - Avastin. 2017.
36. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer for the Gynecologic Oncology Group*. Seattle Cancer Care Alliance, Seattle (BEG Minneap (MB); Harvard Med Sch Massachusetts Gen-eral Hosp Bost (MJB). 2011;26(29):2473–83.
37. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):573–8.
38. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(26):2317–28.
39. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484–96.
40. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):236–43.
41. 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.
42. European Medicines Agency. Avastin SmPC. 2021.

43. Han SN, Monk BJ, Gonzalez-Martin A. Time to first subsequent therapy (TFST) and progression-free survival 2 (PFS2) from the phase 3 randomized, double-blind PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;159:18–9.
44. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende niraparib som mulig standardbehandling til kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden. 2019.

9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene og livmoderkræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Trine Jakobi Nøttrup <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Anyta Eidhammer <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Jacob Christian Lindegaard <i>Overlæge, Dr.med.</i>	Region Midtjylland
Trine Lembrecht Jørgensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Dejan Labudovic <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Kristine Madsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Trine Zeeberg Iversen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Henrik Horwitz <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Kjer <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birthe Lemley <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Dorte Blou <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet

11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

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

Table 11-1. Vurdering af risiko for bias. González-Martín et al., 2019, PRIMA, NCT02655016

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til behandling eller placebo var randomiseret i en ratio 2:1. Randomiseringen blev udført centralt via et <i>interactive web response system</i> .
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Allokering til behandling eller placebo var dobbeltblindet.
Manglende data for effektmål	Lav	Frafald transparent og begrænset. Analyser af alle effektmål er baseret på alle patienter, som har modtaget mindst én behandling.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmålene vurderes ikke at være påvirket på grund af blinding.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er offentlig tilgængelig. De primære og sekundære effektmål, der beskrives i protokollen, er rapporteret i studiet.
Overordnet risiko for bias	Lav	

Table 11-2. Assessment of risk of bias - K. Moore, 2018, SOLO-1, NCT01844986

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til behandling eller placebo var randomiseret i en ratio 2:1. Randomiseringen blev udført centralt via et <i>interactive web or voice response system</i> .
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Allokering til behandling eller placebo var dobbeltblindet.
Manglende data for effektmål	Lav	Transparent og begrænset frafald. Effektivitetsanalyser er baseret på <i>intention-to-treat</i> -data, mens sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, som har modtaget mindst én behandling. Frafall i livskvalitetsanalyserne er transparent og udgør mindre end 20 % af den samlede population.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmålene vurderes ikke at være påvirket på grund af blinding.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er offentlig tilgængelig. De primære og sekundære effektmål, der beskrives i protokollen, er rapporteret i studiet.
Overordnet risiko for bias	Lav	

Table 11-3. Vurdering af risiko for bias Perren et al., 2011, ICON7, ISRCTN91273375

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til behandling eller placebo var randomiseret i en ratio 1:1. Randomiseringen blev udført centralt via et <i>interactive web or voice response system</i> .
Effekt af tildeling til intervention	Høj	Hverken patienter eller personale var blindede.
Manglende data for effektmål	Lav	Effektivitetsanalyser er baseret på <i>intention-to-treat</i> data, mens sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, som har modtaget mindst én behandling.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Høj	Hverken patienter eller personale var blindede.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er offentlig tilgængelig. De primære og sekundære effektmål, der beskrives i protokollen, er rapporteret i studiet.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Væsentligste bias i studiet er, at hverken patienter eller personale var blindede.

Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 4 – niraparib sammenlignet med placebo til behandling af kræft i æggestokkene ved patienter uden BRCA-mutation, HRD-positiv.

Tabel 11-4. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 4

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Niraparib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Overlevelse (median), follow up: median 13,8 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Meget alvorlig ^{c,d}	Ingen	--/247	--/126	HR = 0,61 (0,27;1,39)	Ikke nået	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Overlevelse (OS-rate ved 5 år), follow up: median 13,8 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^e	Meget alvorlig ^{c,d}	Ingen	--/247	--/126	HR = 0,61 (0,27;1,39)	6,2 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Progressionsfri overlevelse (median), follow up: median 13,8 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	32/95	33/55	HR = 0,50 (0,31;0,83)	11,4 måneder	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Progressionsfri overlevelse (PFS-rate ved 2 år), follow up: median 13,8 måneder												

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Niraparib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	32/95	33/55	HR = 0,50 (0,31;0,83)	26,3 %-point	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Uønskede hændelser, Behandlingsophør (%-point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^f	Ikke alvorlig	Ingen	58/484	5/244	RR = 4,9 (2,1 ; 11,1)	9,5 %-point (6,0 ; 13,0)	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Uønskede hændelser, Andel der oplever grad 3-4-bivirkninger (%-point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig ^g	Ikke alvorlig	Ingen	316/484	16/244	RR = 9,96 (6,2 ; 16,1)	58,7 %-point (53,5 ; 64,0)	⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk
Livskvalitet, Andel der oplever signifikant forværring (%-point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^h	Alvorlig ⁱ		Ikke angivet				⊕○○○ MEGET LAV	Vigtigt

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^j

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da data stammer fra en forkert subpopulation med bedre prognose (BRCA-mutation).

^c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da Optimal information size-kriteriet ikke er opfyldt (evt. da konfidensintervallet overlapper to kategoriseringer).

^e Der er nedgraderet to niveauer, da data stammer fra en forkert subpopulation med bedre prognose (BRCA-mutation) og for et andet endemål (OS-rate ved 2 år).

^f Der er nedgraderet ét niveau, da effektmålet er angivet som behandlingsophør grundet uønskede hændelser og ikke grundet bivirkninger, som efterspurgt i protokollen.

^g Der er ikke nedgraderet, selvom analysen er foretaget i hele ITT-populationen i stedet for kun populationen uden BRCA-mutation, HRD-positiv. Dette skyldes, at den indirekte population ikke skønnes at påvirke effektestimaterne.

^h Der er nedgraderet ét niveau, da data er angivet som et andet effektmål end efterspurgt (gennemsnitlig livskvalitet i stedet for andelen af patienter, der oplever et signifikant fald i livskvaliteten).

ⁱ Der er nedgraderet ét niveau, da der ikke er angivet præcise datapunkter og usikkerhedsestimater for livskvalitetsdata.

^j Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

Klinisk spørgsmål 5 – niraparib sammenlignet med placebo til behandling af kræft i æggestokkene ved patienter uden BRCA-mutation, HRD-negativ.

Tabel 11-5. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 5

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Niraparib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Overlevelse (median), follow up: median 13,8 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	--/169	--/80	HR = 0,51 (0,27;0,97)	Ikke nået	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Overlevelse (OS-rate ved 5 år), follow up: median 13,8 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Alvorlig ^b	Ingen	--/169	--/80	HR = 0,51 (0,27;0,97)	22 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Progressionsfri overlevelse (median), follow up: median 13,8 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	111/169	56/80	HR = 0,68 (0,49 ; 0,94)	2,7 måneder	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Progressionsfri overlevelse (PFS-rate ved 2 år), follow up: median 13,8 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	111/169	56/80	HR = 0,68 (0,49 ; 0,94)	4,3 %-point	⊕⊕○○ LAV	Kritisk

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Niraparib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Uønskede hændelser, Behandlingsophør(%-point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^e	Ikke alvorlig	Ingen	58/484	5/244	RR = 4,9 (2,1 ; 11,1)	9,5 %-point (6,0 ; 13,0)	⊕⊕○○ LAV	Kritisk
Uønskede hændelser, Andel der oplever grad 3-4-bivirkninger (%-point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig ^f	Ikke alvorlig	Ingen	316/484	16/244	RR = 9,96 (6,2 ; 16,1)	58,7 %-point (53,5 ; 64,0)	⊕⊕⊕○ MODERAT	Kritisk
Livskvalitet, Andel der oplever signifikant forværring (%-point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^g	Alvorlig ^h		Ikke angivet				⊕○○○ MEGET LAV	Vigtigt

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV ⁱ

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet overlapper flere kategoriseringer.

^c Der er nedgraderet ét niveau, da der er anvendt et andet endemål (OS-rate ved 2 år).

^d Der er nedgraderet ét niveau, da Optimal information size-kriteriet ikke er opfyldt.

^e Der er nedgraderet ét niveau, da effektmålet er angivet som behandlingsophør grundet uønskede hændelser og ikke grundet bivirkninger, som efterspurgt i protokollen.

^f Der er ikke nedgraderet, selvom analysen er foretaget i hele ITT-populationen i stedet for kun populationen uden BRCA-mutation, HRD-positiv. Dette skyldes, at den indirekte population ikke skønnes at påvirke effektestimatet.

^g Der er nedgraderet ét niveau, da data er angivet som et andet effektmål end efterspurgt (gennemsnitlig livskvalitet i stedet for andelen af patienter, der oplever et signifikant fald i livskvaliteten).

^h Der er nedgraderet ét niveau, da der ikke er angivet præcise datapunkter og usikkerhedsestimater for livskvalitetsdata.

ⁱ Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.