

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for niraparib til behandling af kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at niraparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med olaparib. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinrådet vurderer, at niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bevacizumab. Evidensens kvalitet vurderes ikke.

Medicinrådet vurderer, at niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Handelsnavn	Zejula®
Generisk navn	Niraparib
Firma	Tesaro
ATC-kode	L01XX54
Virkningsmekanisme	Niraparib er en selektiv hæmmer af enzymerne poly (adenosin diphosphat [ADP]-ribose) polymerase (PARP) 1/2, der deltager i DNA reparation. Blokering af PARP 1/2 i tumorceller, som i forvejen har mange genomiske skader, inducerer celledød.
Administration/dosis	Peroral kapsel, 100 mg, 3 kapsler dagligt
EMA-indikation	Zejula is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum based chemotherapy.
Godkendelsesdato	12. december 2018
Offentliggørelsesdato	12. december 2018
Dokumentnummer	33775
Versionsnummer	1.0

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

AML:	Akut myeloid leukæmi
AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
BRCA1/2:	<i>BReast CAncer1/2</i> (tumor suppressorgen)
CFI:	Det kemoterapifrie interval (<i>chemotherapy-free interval</i>)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DGCD:	Dansk Gynækologisk Cancer Database
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-O:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary</i>
FOSI:	<i>FACT Ovarian Symptom Index</i>
HGSC:	High-grade serøst adenokarcinom (<i>high-grade serous carcinoma</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRD:	Defekt homolog rekombination (<i>homologous recombination deficiency</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MDS:	Myelodysplastisk syndrom
NA:	Ikke tilgængeligt (<i>not available</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PS:	Performance status
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
TFST:	Tid til første efterfølgende behandling (<i>time to first subsequent treatment</i>)
TSST:	Tid til efterfølgende behandling nummer 2 (<i>time to second subsequent treatment</i>)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	7
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling.....	9
6	Klinisk merværdi	11
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	11
6.1.1	Gennemgang af studier.....	12
6.1.2	Resultater og vurdering	15
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	21
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	21
6.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	22
6.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3	22
6.3.1	Gennemgang af studier.....	22
6.3.2	Resultater og vurdering	24
6.3.3	Evidensens kvalitet.....	27
6.3.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 3.....	27
7	Andre overvejelser.....	28
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	28
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	28
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	29
11	Referencer.....	30
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	32
13	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	33
13.1	Cochrane Risk of Bias	33
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af niraparib	35

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af niraparib til patienter med platinsensitiv, recidiverende high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) i æggestokkene, herunder kræft i æggeledeerne og primær kræft i bughinden er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler eller placebo til samme patientgruppe (komparatorer).

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

2 Baggrund

HGSC i æggestokkene, herunder kræft i æggeledeerne og primær kræft i bughinden, opstår i langt de fleste tilfælde (> 90 %) i epitelceller. Fremadrettet bliver de samlet kaldt for kræft i æggestokkene. Kræft i æggestokkene er en heterogen gruppe med forskellige histologiske under typer. Dette gør subklassificering og dermed behandlingsvalg til en kompleks proces, der kræver tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer, billeddiagnostikere og kliniske onkologer [1,2]. Kræft i æggestokkene er den 4. hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år og 80 % af patienterne er postmenopausale [2]. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde pr. år, og omkring 4.600 kvinder lever med diagnosen i Danmark [3]. Kræft i æggestokkene har den højeste dødelighed blandt de gynækologiske kræftsygdomme, dels fordi kræften oftest bliver opdaget i stadium III-IV på grund af uspecifikke symptomer, hvor spredning udover æggestokkene allerede har fundet sted, men også på grund af høj frekvens af recidivudvikling (ca. 80 % af patienterne) [2]. Overlevelsen er bl.a. afhængig af sygdomsstadiet på diagnosepunktet. Ifølge Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD) ligger 5-års-overlevelsen for patienter med kræft i æggestokkene i stadie I, II, III eller IV på henholdsvis 87 %, 70 %, 30 % og 15 % (tal fra 2005-2016) [2] og den samlede 5-års-overlevelse på ca. 40 %.

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

Nuværende behandling

Det overordnede mål med behandling af kræft i æggestokkene er helbredelse, alternativt at forlænge overlevelsen og øge livskvaliteten. Den primære behandling er kirurgisk, hvor målet er at få fjernet alt synligt kræftvæv (makroskopisk radikal operation) samt korrekt stadieinddeling [2]. En del patienter bedømmes primært inoperable og tilbydes neoadjuverende kemoterapi og ny vurdering med henblik på mulighed for operation efter 3 serier carboplatin + paclitaxel. Næsten alle patienter, der opereres makroskopisk radikalt (hvad enten det er *upfront kirurgi* eller som *interval debulking*), tilbydes efterfølgende adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel. Patienter med efterladt makroskopisk tumorbvæv (og alle stadium IV-patienter) tilbydes samme slags kemoterapi i kombination med bevacizumab efter operation (se nedenfor) [4]. Omkring 60-80 % af patienterne vil opnå komplet eller partielt respons efter 1. linjebehandling, men ca. 80 % af disse patienter vil få tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi [2]. Patienter med tilbagefald har generelt en dårlig prognose, og formålet med videre behandling er symptomlindring og levetidsforlængelse. Her er en af de vigtigste prognostiske faktorer det platinfrie interval, det vil sige tidsrummet fra afslutning af platinbaseret kombinationskemoterapi til recidiv. Dette tidsinterval er afgørende for valg af efterfølgende behandling [4]. Nogle patienter, der primært blev makroskopisk radikalt opereret, vil blive vurderet med henblik på mulighed for ny operation.

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

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

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

Patienter uden BRCA1/2-mutation

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

Niraparib er en selektiv hæmmer af PARP 1/2. PARP 1/2 er cellekerneproteiner, der detekterer DNA-skader og fremmer deres reparation. Tumorceller har tit defekter i deres DNA-reparationsmekanismer såsom BRCA-mutationer eller defekt homolog rekombination (*homologous recombination deficiency (HRD)*), hvilket resulterer i genomisk ustabilitet og akkumulering af mutationer. Rationalet er, at den celledræbende effekt af PARP-inhibition er særlig udtalt hos patienter med BRCA1/2-mutation eller positiv HRD. Celledøden sker primært i tumorcellerne, da normale celler ikke har samme mængder af genomiske skader som tumorceller [5].

Niraparib gives i kapselform, 100 mg, 3 kapsler én gang dagligt som vedligeholdelsesbehandling. Ved bivirkninger kan dosis reduceres fra 300 mg til 200 mg og evt. 100 mg dagligt. Niraparib administreres indtil tilbagefald af sygdommen, eller intolerable bivirkninger måtte opstå trods dosisreduktion.

Niraparib blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency (EMA)*) i 2017 som vedligeholdelsesbehandling til platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggeledderne og primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kombinationskemoterapi (komplet eller partiel respons). Platinsensitivitet vurderes at være forbundet med PARP-hæmmer sensitivitet pga. høj prævalens af forandringer/mutationer i DNA-reparation mekanismer i platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene. Fagudvalget vurderer, at der i Danmark diagnosticeres omkring 250 patienter pr. år, der vil være egnet til behandling. Omkring 30 % af patienterne bærer en BRCA1/2-mutation. I tabel 1 er placering af niraparib i den nuværende behandlingsalgoritme indikeret med rødt.

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

Tabel 1. Behandlingsalgoritmen for patienter med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene efter 1. linjebehandling. Niraparibs placering i behandlingsalgoritmen er indikeret med rødt.

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

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

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

3 Metode

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

Ansøger har i overensstemmelse med protokollen [6] indsendt en endelig ansøgning den 19. september 2018, herunder også en omkostningsanalyse. Ansøgningen indeholder en narrativ sammenligning af niraparib og olaparib, en narrativ sammenligning af niraparib og bevacizumab og en direkte sammenligning af niraparib og placebo.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 18. maj 2018.

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier på niraparib og relevante komparatorer. Søgningen blev foretaget i flere databaser end specificeret i protokollen og inkluderede også registre for kliniske studier (Clinicaltrials.gov og WHO ICTRP) og conferenceabstrakts. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen. Søgningen resulterede i identifikation af syv publikationer fra fem randomiserede dobbeltblindede kliniske studier (RCT), som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier. Disse er oplistet nedenfor:

Niraparib:

- **ENGOT-OV16/NOVA-studiet (NOVA-studiet):** Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016. 375: 2154–2164 [7].

Olaparib:

- **Studie 19:** Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012. 366: 1382–1392 [8].
- **Planlagt retrospektiv analyse baseret på BRCA-mutationsstatus fra Studie 19:** Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014. 15: 852–861 [9].
- **Opdaterede overlevelseshdata fra Studie 19:** Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016. 17: 1579–1589 [10].
- **ENGOT-OV21/SOLO2-studiet (SOLO2-studiet):** Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017. 18: 1274–1284 [11].

Bevacizumab:

- **OCEANS-studiet:** Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012. 30: 2039–2045 [12].
- **GOG0213-studiet:** Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017. 18: 779–791 [13].

Ved gennemgang af ansøgers litteratursøgning og udvælgelse af publikationer har Medicinrådets sekretariat opdateret listen med inkluderede studier ved at tilføje følgende publikationer:

Niraparib:

- **Opdaterede livskvalitetsdata fra NOVA-studiet:** Oza AM, Matulonis UA, Malander S et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1117–25 [14].
- **Supplerende data vedrørende safety og dosismodifikation:** Berek JS, Matulonis UA, Peen U et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol* 2018;29:1784-92 [15].

Olaparib:

- **Opdaterede livskvalitetsdata fra SOLO2-studiet:** Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1126–34 [16].

Bevacizumab:

- **Opdaterede overlevelseshdata fra OCEANS-studiet:** Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or

without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):10–6 [17].

De ovennævnte primærstudier samt European Product Assessment Report (EPAR) og produktresumé for niraparib [18,19], olaparib [20,21] og bevacizumab [22–24] udgør dermed datagrundlaget for de kvantitative og narrative analyser, der benyttes til besvarelsen af de tre kliniske spørgsmål.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

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

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor niraparib sammenlignet med olaparib vurderes til patienter med BRCA1/2-mutation, har ansøger af flere årsager valgt at foretage en naiv sammenligning fremfor at gennemføre en formel indirekte sammenligning baseret på niraparibdata fra NOVA-studiet og olaparibdata fra Studie 19 og SOLO2-studiet. Fagudvalget og Medicinrådets sekretariat er enige i ansøgers valg, hovedsagelig på grund af følgende:

- Ansøger har udført en test for at vurdere, om PFS-analysen i de tre studier overholder antagelsen om proportionelle hazard'er (at den relative effekt er konstant over tid). Dette er en forudsætning for en formel indirekte sammenligning mellem studierne. Testen viste for alle tre studier, at den relative effekt ved effektmålet PFS *ikke* var konstant over tid, og at antagelsen om proportionelle hazard'er ikke er holdbar [25].
- Patienterne i Studie 19 havde modtaget gennemsnitlig flere linjer kemoterapi sammenlignet med patienterne fra NOVA- og SOLO2-studierne. Dette kan potentielt resultere i en forskel i størrelsesordenen på effektestimaterne mellem Studie 19 og de to andre studier til fordel for NOVA- og SOLO2-studierne.

På baggrund af ovenstående har fagudvalget valgt at foretage en narrativ sammenligning af de tre studier. I den narrative sammenligning er resultaterne fra studierne sammenholdt overfor hinanden ved at inddrage de identificerede forskelle mellem studierne i vurderingen af den kliniske merværdi.

Derudover har fagudvalget og Medicinrådets sekretariat konstateret at:

- Ansøger har ikke indsendt data på median samlet overlevelse (OS) for niraparib fra NOVA-studiet samt olaparib fra SOLO2-studiet, da disse data endnu ikke er modne. Der foreligger derfor kun data på median OS for olaparib fra Studie 19.
- Ansøger har indsendt bivirkningsdata for både niraparib og olaparib i form af uønskede hændelser (adverse events (AE)), som dækker over både de protokoldefinerede bivirkninger (adverse reactions (AR)) og øvrige hændelser opstået under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil påvirke vurderingen af effektestimater.
- AE bliver opgjort for hele studiepopulationen fra NOVA-studiet (data for patienter med og uden BRCA1/2-mutation poollet sammen), men kun på patienter med BRCA1/2-mutation i Studie 19 og SOLO2-studiet. Fagudvalget forventer ikke, at det vil ændre vurderingen, hvis bivirkninger ville have været opgjort på patienter opdelt efter BRCA-mutationsstatus.
- De publicerede data fra SOLO2-studiet er ikke opgjort på den måde, som fagudvalget har defineret i protokollen. Data fra NOVA-studiet og Studie 19 ligger til grund for den narrative vurdering.
- I Studie 19 modtog patienterne olaparib som kapsler i modsætning til tabletter i SOLO2-studiet. De to doseringer er ikke bioækvivalente, men EMA har vurderet, at de har sammenlignelig klinisk effekt ved de godkendte doser [20].
- Ansøger har indsendt data på PFS2, tid til første efterfølgende behandling (TFST) og det kemoterapifrie interval (CFI). Alle effektmål blev vurderet som mindre vigtige i protokollen. Disse data inddrages derfor ikke i kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Klinisk spørgsmål 2

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2, hvor niraparib sammenlignet med bevacizumab vurderes til patienter uden BRCA1/2-mutation, har ansøger argumenteret for, at en statistisk sammenligning baseret på niraparib-data fra NOVA-studiet og bevacizumab-data fra OCEANS og GOG0213-studierne ikke er mulig på grund af følgende væsentlige forskelle mellem studierne:

- BRCA1/2-mutationstatus blev ikke analyseret i OCEANS- og GOG0213-studierne, og dermed er frekvensen af patienter med og uden BRCA1/2-mutation ukendt. Som konsekvens foreligger der ikke noget data på patienter opgjort efter BRCA1/2-mutationstatus. Dette afviger fra NOVA-studiet, som indeholder to kohorter: patienter med BRCA1/2-mutation og patienter uden BRCA1/2-mutation. Ansøger har vurderet, at disse forskelle i patientsammensætningen i de omtalte studier ikke tillader en sammenligning af studiedata, hverken indirekte eller narrativt.
- Behandling med bevacizumab gives *samtidigt* med kemoterapi, efterfulgt af bevacizumab vedligeholdelsesbehandling. Til gengæld gives niraparib som vedligeholdelsesbehandling *efter* endt kemoterapi. Dette vil medføre en forskel i opgørelsen af effektmålet PFS, som bliver målt over forskellige tidsintervaller i NOVA-studiet (fra afslutning af kemoterapi) og bevacizumabstudierne (fra opstart af kemoterapi). En statistisk sammenligning er dermed ikke meningsfuld.

Fagudvalget og Medicinrådets sekretariat er enige i ansøgers argumentation for, at statistisk sammenligning mellem niraparib og bevacizumab ikke kan gennemføres meningsfuldt pga. af de ovennævnte forskelle i studierne. Derfor vurderer fagudvalget, at der ikke foreligger noget grundlag for en formel indirekte eller narrativ sammenligning af studierne.

Klinisk spørgsmål 3

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 3, hvor niraparib sammenlignet med placebo vurderes til patienter uden BRCA1/2-mutation, har ansøger indsendt data fra den direkte sammenligning, der foreligger fra NOVA-studiet [7]. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage yderligere ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Ansøger har ikke indsendt data på median samlet overlevelse (OS) for niraparib fra NOVA-studiet, da disse endnu ikke er modne.
- Ansøger har indsendt bivirkningsdata i form af uønskede hændelser (adverse events (AE's)), som dækker over både de protokoldefinerede bivirkninger (adverse reactions (AR's)) og øvrige hændelser opstået under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil påvirke vurderingen af effekttestimatet.
- AE er opgjort for hele studiepopulationen i NOVA-studiet (data for patienter med og uden BRCA1/2-mutation poollet sammen). Fagudvalget forventer ikke, at det vil ændre vurderingen, i forhold til hvis bivirkninger var opgjort på patienter opdelt efter BRCA-mutationsstatus.
- Ca. 13 % af patienterne i NOVA-studiet i kohorten uden arvelig BRCA1/2-mutation havde en somatisk BRCA1/2-mutation. Det er fagudvalgets opfattelse, at dette kan medføre en risiko for overestimering af effekten af PFS for hele kohorten, da patienter med somatisk BRCA1/2-mutation har en sammenlignelig effekt af behandling med PARP-hæmmere som patienter med arvelig BRCA1/2-mutation. Risikoen kan ikke kvantificeres.
- Ifølge den endelige ansøgning er den relative risiko for PFS for patienter med BRCA1/2-mutation ikke konstant over tid i NOVA-studiet (se ovenfor). Fagudvalget vurderer, at samme vil gøre sig gældende for patienter uden BRCA1/2-mutation i NOVA-studiet. Antagelsen om proportionelle hazarder holder dermed ikke for PFS.
- Ansøger har indsendt data på PFS2, tid til første efterfølgende behandling (TFST) og det kemoterapifrie interval (CFI) som blev vurderet som et mindre vigtigt effektmål i protokollen. Disse data inddrages derfor ikke i kategoriseringen af den kliniske merværdi.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med niraparib sammenlignet med olaparib hos patienter med BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi?

Fagudvalget vurderer, at niraparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** (lav evidens kvalitet) sammenlignet med olaparib.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I sammenligningen af niraparib med olaparib indgår data fra de tre identificerede studier: NOVA-studiet [7,14], Studie 19 [8–10] og SOLO 2-studiet [11,16].

NOVA-studiet [7,15,18]

Dette studie er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie. Det var et multicenterstudie (107 onkologiske centre) hvor patienter blev inkluderet i to uafhængige kohorter: patienter med arvelig BRCA1/2-mutation (gBRCAmut kohorte) og patienter uden arvelig BRCA1/2-mutation (non-gBRCAmut kohorte). I alt blev 553 patienter (372 i niraparibarmen og 181 i placeboarmen) randomiseret (senest 8 uger efter endt platinbaseret kemoterapi) i en 2:1 ratio til at modtage niraparib (300 mg dagligt) eller placebo indtil sygdomsprogression, forekomst af uacceptabel toksicitet, dødsfald, tilbagekaldelse af samtykke eller manglende opfølgning. Den første patient blev randomiseret den 26. august 2013, og data præsenteret i denne rapport stammer fra database-lock den 20. juni 2016. Patienter i hver kohorte blev stratificeret efter tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi (6-12 måneder vs. ≥ 12 måneder), bevacizumab anvendelse i kombination med deres næstsidste eller sidste platinbaserede kemoterapi og respons (komplet eller partiel) ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. Patienterne i studiet havde platinsensitiv HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden og havde minimum modtaget 2 linjer platinbaseret kemoterapi tidligere. Studiets primære endepunkt var PFS, defineret som progression (målt radiologisk via RECIST v1.1) eller død, vurderet af en uafhængig bedømmer. Isoleret CA 125 stigning var ikke defineret progression. Patienter blev skannet hver 8. uge. Sekundære endepunkter var TFST, CFI, PFS2, tid til anden efterfølgende kemoterapi (time to second subsequent chemotherapy, TSST), OS, sikkerhed samt livskvalitet (FACT Ovarian Symptom Index (FOSI) og EQ-5D). Ved database-lock modtog 93 patienter i niraparibarmen og 16 patienter i placeboarmen stadigvæk behandling. Median opfølgningstid i ITT-populationen ved data-cutoff (30. maj 2016) var 16,9 måneder (16, 4 måneder i gBRCAmut kohorten og 17,5 måneder i non-gBRCAmut kohorten). Effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog en dosis studiemedicin (safety population).

Studie 19 [8–10,20]

Dette studie er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie. Det var et multicenterstudie (82 onkologiske centre), hvor i alt 265 patienter (136 i olaparibarmen og 129 i placeboarmen) blev randomiseret (senest 8 uger efter endt platinbaseret kemoterapi) 1:1 til at modtage olaparib (800 mg dagligt som kapsler) eller placebo indtil sygdomsprogression eller forekomst af uacceptabel toksicitet. Patienter blev randomiseret fra den 28. august 2008 til den 9. februar 2010 med data-cutoff for den første primæranalyse af PFS den 30. juni 2010 [8], efterfulgt af en planlagt retrospektiv analyse af data baseret på BRCA-mutationsstatus, som også inkluderede OS-data (data-cutoff den 26. november 2012) [9] samt opdateret opgørelse på OS-data fra den 30. september 2015 [10]. Patienter blev stratificeret efter herkomst (jødisk vs. ikkejødisk), tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi (6-12 måneder vs. ≥ 12 måneder) og respons (komplet eller partiel) ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. BRCA-mutationsstatus var kendt hos 36 % af patienterne i olaparibarmen og 37,2 % af patienter i placeboarmen ved studiestart. Øvrige patienter blev analyseret for deres BRCA-mutationsstatus retrospektivt. Patienterne i studiet havde platinsensitiv HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden og havde minimum modtaget 2 linjer platinbaseret kemoterapi tidligere. Studiets primære endepunkt var PFS, defineret som progression (målt radiologisk via RECIST retningslinjer) eller død, vurderet af investigator. Patienter blev skannet hver 12. uge. Sekundære endepunkter var tid til progression (i henhold til RECIST retningslinjer eller CA-125 niveau), objektiv responsrate, sygdomskontrolrate (i henhold til RECIST retningslinjer, opgjort som andel patienter med komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom i minimum 23 uger), procentvis ændring fra baseline i tumorstørrelsen ved 12 og 24 uger, OS, sikkerhed samt

livskvalitet (Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT-O), FOSI og TOI). Ved sidste data-cutoff (den 9. maj 2016) modtog 14 patienter i olaparibarmen og 1 patient i placeboarmen stadigvæk behandling. Median opfølgningstid i ITT-populationen ved data-cutoff for PFS primæranalysen (30. juni 2010) var 5,6 måneder (206,5 dage i olaparibarmen og 141 dage i placeboarmen). Effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog en dosis studiemedicin (safety population).

SOLO2 [11,20]

Dette studie er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie. Det var et multicenterstudie (119 onkologiske centre), hvor i alt 295 patienter (196 i olaparibarmen og 99 i placeboarmen) blev randomiseret (senest 8 uger efter endt platinbaseret kemoterapi) 2:1 til at modtage olaparib (600 mg dagligt som tabletter) eller placebo indtil sygdomsprogression, eller indtil investigator vurderede, at patienten ikke længere havde gavn af behandlingen. Patienter blev randomiseret fra den 3. september 2013 til den 21. november 2014 med data-cutoff den 19. september 2016 [11,20]. Patienter blev stratificeret efter tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi (6-12 måneder vs. ≥ 12 måneder) og respons (komplet eller partiel) ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. Patienterne i studiet havde en BRCA1/2-mutation og platin sensitiv HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden eller high-grade endometrioid kræft og havde tidligere modtaget minimum 2 linjer platinbaseret kemoterapi. Studiets primære endepunkt var PFS, defineret som progression (målt radiologisk via RECIST v1.1) eller død, vurderet af investigator. Patienter blev skannet hver 12. uge. Sekundære endepunkter var TFST, TSST, PFS2, tid til studieophør eller dødsfald, OS, sikkerhed samt livskvalitet (ændring fra baseline i FACT-Os TOI score). Ved data-cutoff (den 19. september 2016) modtog 83 patienter i olaparibarmen og 13 patienter i placeboarmen stadigvæk behandling. Median opfølgningstid i ITT-populationen ved data-cutoff (19. september 2016) var 22,1 måneder i olaparibarmen og 22,2 måneder i placeboarmen. Effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog en dosis studiemedicin (safety population).

Overordnet vurderer fagudvalget, at:

- det forhold at det primære effektmål PFS blev bedømt af en uafhængig bedømmer i NOVA-studiet, men af investigator i Studie 19 og SOLO2-studiet ikke påvirker vurderingen eller tiltroen til effekttestimatet.
- det forhold, at patienter blev skannet på forskellige tidspunkter i henholdsvis NOVA-studiet (hver 8. uge), Studie 19 og SOLO2-studiet (hver 12. uge), eventuelt kan have påvirket censureringstidspunktet af patienter. Fagudvalget bemærker, at denne forskel kan bidrage både til en risiko for underestimering og overestimering af PFS. På grund af det kortere interval mellem skanningerne i NOVA-studiet vil der teoretisk være en risiko for en lille undervurdering af PFS sammenlignet med studie 19 og SOLO2. Den potentielle forskel anses dog for at være så lille, at fagudvalget vurderer, at den ikke påvirker vurderingen eller tiltroen til effekttestimatet.
- det at patienternes BRCA-mutationsstatus blev undersøgt før deltagelse i NOVA- og SOLO2-studierne, men blev analyseret i en planlagt post hoc-analyse i Studie 19, ikke påvirker vurderingen af effekttestimatet, men påvirker tiltroen til effekttestimatet.

Population

Der var ikke nogen relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen i de tre studier. Derfor rapporteres kun de relevante baselinekarakteristika for patienter med BRCA1/2-mutation i interventionsarmen fra de tre studier i tabel 2.

Tabel 2. Baselinekarakteristika for patienter med BRCA1/2-mutation i interventionsarmen i NOVA, Studie 19 og SOLO2-studierne

	NOVA-studiet (n = 138)	Studie 19 (n = 74)	SOLO2-studiet (n = 196)
Median alder, år	57,0 (36-83)	57,5 (38-89)	56,0 (51-63)
Race, n (%)			
Kaukasiske	123 (89,1)	70 (94,6)	173 (88,3)
Afrikanske	1 (0,7)	2 (2,7)	1 (0,5)
Asiatiske	2 (1,4)	1 (1,4)	22 (11,2)
Andet	1 (0,7)	1 (1,4)	0
Ukendt	11 (8,0)	0	0
ECOG PS, n (%)			
0	91 (65,9)	62 (83,8)	162 (82,7)
1	47 (34,1)	11 (14,9)	32 (16,3)
2	0	0	0
Ukendt	0	1 (1,4)	2 (1,0)
Tumortype, n (%)			
Æggestokke	122 (88,4)	65 (87,8)	162 (82,7)
Bughinden	7 (5,1)	8 (10,8)	18 (9,2)
Æggeleder	9 (6,5)	1 (1,4)	13 (6,6)
Andet/ukendt	0	0	3 (1,5)
Histologisk subtype, n (%)			
Serøs	117 (88,6)	NA	183 (93,4)
Endometrioid	8 (6,1)	NA	9 (4,6)
Mucinøs	0	NA	0
Andet	13 (9,8)	NA	3 (1,5)
Ukendt		NA	1 (0,5)
Kræftstadiet ved diagnose, n (%)			
I eller II	23 (16,7)	NA	NA
III	95 (68,8)	NA	NA
IV	20 (14,5)	NA	NA
Tid til progression efter næstsidste platinbaserede kemoterapi, n (%)			
6 til < 12 måneder	54 (39,1)	28 (37,8)	79 (40,3)
≥ 12 måneder	84 (60,9)	46 (62,2)	117 (59,7)
Respons på sidste platinbaserede kemoterapi, n (%)			
Komplet	71 (51,4)	36 (48,6)	91 (46,4)
Partiel	67 (48,6)	38 (51,4)	105 (53,6)
Tidligere anvendelse af bevacizumab, n (%)			
Ja	33 (23,9)	NA	33 (16,8)
Antal linjer kemoterapi (%)			
> 3	49	65	31
> 4	NA	27	9
> 5	NA	15	4

Fagudvalget finder, at baselinekarakteristika fra NOVA- og SOLO2-studierne er sammenlignelige, dog er der flere asiatiske patienter i SOLO2-studiet. Data skønnes at kunne overføres på en tilsvarende dansk patientpopulation. Patienterne i Studie 19 har modtaget flere linjer kemoterapi sammenlignet med patienterne i de to andre studier. Dette kan påvirke effekten af olaparib i negativ retning. Patienterne i alle tre studier har high-grade serøst karcinom i æggestokkene (i SOLO2 og NOVA indgik endvidere også få patienter med high grade endometrioidt karcinom), som svarer til den population, der blev defineret i det kliniske spørgsmål i protokollen.

Fagudvalget bemærker, at der er flere patienter i performancestatus 1 i NOVA-studiet sammenlignet med de to andre studier. Desuden har flere patienter modtaget bevacizumab tidligere i deres behandlingsforløb i NOVA-studiet sammenlignet med SOLO2-studiet. Denne information er ukendt for Studie 19. De ovennævnte afvigelser skønnes ikke at påvirke vurderingen af effektestimaterne fra studierne samt sammenligneligheden af disse til den danske patientpopulation.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som henholdsvis kritiske og vigtige, følger nedenfor. Sammenligningen af niraparib med olaparib er narrativt. Årsagen hertil er, at der ikke findes *head-to-head*-studier på patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi, som muliggør en direkte sammenligning, og at det ikke er muligt at lave en indirekte sammenligning mellem NOVA-, Studie 19- og SOLO2-studierne pga. studieforskelle (jf. afsnit 5). Den samlede kliniske merværdi af niraparib baseres på længst mulig opfølgningstid.

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

OS ønskes opgjort som median OS. Median OS er ikke opnået i NOVA- eller SOLO2-studierne efter median opfølgningstid på henholdsvis 16,4 [18] og 22,1 måneder [20]. OS-data fra Studie 19 har en median opfølgningstid på 71 måneder [10].

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: median OS

	NOVA (niraparib vs. placebo)	Studie 19 (olaparib vs. placebo)	SOLO2 (olaparib vs. placebo)
Absolut effekttestimat for den aktive arm sammenlignet med placebo	NA	4,7 måneder	NA
Relativt effekttestimat for den aktive arm sammenlignet med placebo	HR = 0,91 [0,36; 2,28] p = 0,83*	HR = 0,62 [0,41; 0,94] p = 0,025	HR = 0,80 [0,50; 1,31] p = 0,43*
Evidensens kvalitet	Vurderes ikke		

*Præliminære data

Fagudvalget understreger, at OS-data for NOVA og SOLO2 ikke er modne, og at de opgjorte HR derfor er præliminære. I NOVA-studiet var median OS ikke opnået for patienter med BRCA1/2-mutation efter median opfølgningstid på 16,4 måneder. 16 ud af 138 patienter (12 %) døde i niraparibarmen sammenlignet med 8 ud af 65 (12 %) i placeboarmen. Det giver en foreløbig HR på 0,91 [0,36; 2,28] (p = 0,83) [18]. SOLO2-studiet havde en foreløbig HR på 0,80 [0,50; 1,31] (p = 0,43) efter en median opfølgningstid på 22,1 måneder [20]. 45 ud af 196 patienter (23 %) døde i olaparibarmen sammenlignet med 27 ud af 99 (27 %) i placeboarmen. Median OS for patienter med BRCA1/2-mutation var 34,9 måneder i olaparibarmen

sammenlignet med 30,2 måneder i placeboarmen i Studie 19 [10], hvilket giver en absolut effektforskel på 4,7 måneder til fordel for olaparib. HR var 0,62 [0,41;0,94] ($p = 0,025$) [10].

Fagudvalget bemærker desuden, at OS ikke var den primære effektparameter i Studie 19, der således ikke var dimensioneret til at detektere en forskel i OS.

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at niraparib har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** på nuværende tidspunkt sammenlignet med olaparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår median OS.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (kritisk)

PFS ønskes opgjort som median PFS. I sammenligningen anvendes der data for niraparib fra NOVA-studiet samt data for olaparib fra Studie 19 og SOLO2-studiet.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: median PFS

	NOVA (niraparib vs. placebo)	Studie 19 (olaparib vs. placebo)	SOLO2 (olaparib vs. placebo)
Absolut effektestimat for den aktive arm sammenlignet med placebo	15,5 måneder	6,9 måneder	13,6 måneder
Evidensens kvalitet	Lav		

Da de relative værdier for PFS ikke er konstante over tid (jf. afsnit 5, klinisk spørgsmål 1), har fagudvalget lagt vægt på de absolutte effektestimater ved den narrative sammenligning. Mindske klinisk relevante forskel blev defineret som 6 måneder i protokollen [6]. Den absolutte effektforskel på PFS for patienter med BRCA1/2-mutation i NOVA-studiet var 15,5 måneder til fordel for niraparib. Tilsvarende lå den på 6,9 måneder og 13,6 måneder til fordel for olaparib fra henholdsvis Studie 19 og SOLO2-studierne. Fagudvalget bemærker, at forskellen i PFS er af samme størrelsesorden i NOVA- og SOLO2-studierne, mens den er kortere i Studie 19, hvilket formentlig skyldes, at patienterne har fået flere linjer kemoterapi (jf. tabel 2). Fagudvalget bemærker, at i såvel NOVA-studiet som Studie 19 og SOLO2-studiet forekom hyppige forlængelser af dosisintervallet og hyppige dosisreduktioner i starten af undersøgelserne (se bivirkninger for de nøjagtige tal). Det er ikke muligt med sikkerhed at vurdere, om dette har resulteret i nedsat effekt (om effekten hos patienter, der forblev på startdosis, var bedre end hos de, der blev reduceret i dosis). Med hensyn til NOVA-studiet blev størstedelen af patienterne (73 %) reduceret i dosis til 200 mg dagligt (og nogle senere til 100 mg dagligt), hvorfor det ikke er sandsynligt, at de effektforskelle, der fandtes i NOVA-studiet (sammenlignet med placebo), udelukkende kan tilskrives effekt hos patienter, der forblev på startdosis (300 mg dagligt).

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med olaparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår median PFS med lav evidens kvalitet. Vurderingen er primært baseret på studierne opgjorte absolutte effektestimater, som ved en narrativ sammenligning viste, at der ikke var tale om en absolut effektforskel af klinisk betydning. De forskelle, der er mellem studierne, jf. afsnit 6.1.1, forventes ikke at afspejle klinisk betydelige forskelle i effektestimaterne.

Bivirkninger (kritisk)

Udover en kvalitativ vurdering af bivirkninger ønskes bivirkninger opgjort som: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger samt andel patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger. Data opgøres først separat for de to måleenheder, og til sidst udføres en samlet merværdikategorisering baseret på de opgjorte data samt den kvalitative vurdering af bivirkningsprofilen.

Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger

I sammenligningen anvendes der data for niraparib fra NOVA-studiet samt data for olaparib fra Studie 19 og SOLO2-studiet. Resultater fra NOVA-studiet stammer fra hele studiepopulationen og ikke fra patienter med BRCA1/2-mutation. Resultater fra olaparib-studierne stammer fra patienter med BRCA1/2-mutation.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger

	NOVA (niraparib vs. placebo)	Studie 19 (olaparib vs. placebo)	SOLO2 (olaparib vs. placebo)
Absolut effektestimant for den aktive arm sammenlignet med placebo	12,5 %-point	6,8 %-point	8,7 %-point
Relativt effektestimant for den aktive arm sammenlignet med placebo	RR = 6,58 [2,42; 17,89]	RR = 9,24 [0,52; 163,89]*	RR = 5,33 [1,28; 22,8]
Evidensens kvalitet	Moderat		

*Kontinuitet rettelser fra NICE DSU Teknisk support dokument 2 [26].

Mindste klinisk relevante forskel blev defineret som 5 %-point i protokollen [6]. Den absolutte effektforskel i NOVA-studiet var 12,5 %-point til fordel for placebo. Tilsvarende var den 6,8 og 8,7 %-point til fordel for placebo fra henholdsvis Studie 19 og SOLO2-studierne.

Ved den narrative sammenligning bemærker fagudvalget, at resultaterne er forventelige for kliniske studier med placeboarm, samt at konfidensintervallerne er brede, især for Studie 19. Studie 19 adskiller sig fra NOVA- og SOLO2-studierne, da patienterne er tungere behandlet.

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med olaparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger med moderat evidenskvalitet.

Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger

I sammenligningen anvendes der data for niraparib fra NOVA-studiet samt data for olaparib fra Studie 19 og SOLO2-studiet. Effektmålet blev opgjort som grad 3-4 uønskede hændelser (adverse events (AE's)). Resultater fra NOVA-studiet stammer fra hele studiepopulationen og ikke fra patienter med BRCA1/2-mutation. Resultater fra olaparib-studierne stammer fra patienter med BRCA1/2-mutation.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger

	NOVA (niraparib vs. placebo)	Studie 19 (olaparib vs. placebo)	SOLO2 (olaparib vs. placebo)
Absolut effektestimant for den aktive arm sammenlignet med placebo	51,2 %	21,4 %	18,2 %
Relativt effektestimant for den aktive arm sammenlignet med placebo	RR = 3,24 [2,46; 4,26]	RR = 2,21 [1,20; 4,05]	RR = 2,00 [1,27; 3,16]
Evidensens kvalitet	Moderat		

Mindste klinisk relevante forskel blev defineret som 10 %-point i protokollen [6]. Den absolutte effektforskelle i NOVA-studiet var 51,2 %-point til fordel for placebo. Tilsvarende var den 21,4 og 18,2 %-point til fordel for placebo fra henholdsvis Studie 19 og SOLO2-studierne.

Ved den narrative sammenligning bemærker fagudvalget, at behandling med niraparib er forbundet med flere grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med olaparib. Da de fleste grad 3-4 bivirkninger med niraparib og olaparib var hæmatologiske, kan det have haft betydning, at den ældste patient blot var 63 år i SOLO2-studiet, mens den ældste i NOVA-studiet var 83 år. Til trods for stort set ens medianalder i de to studier (57 versus 56 år i henholdsvis NOVA-studiet og SOLO2-studiet) udgøres den del af patientpopulationen, der er ældre end medianalderen i NOVA-studiet af 58-83-årige og i SOLO2-studiet af 57-63-årige. Dette kan have haft betydning, da knoglemarvsfunktionen aftager med alderen (knoglemarvstoksiciteten stiger).

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med olaparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger med moderat evidens kvalitet.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkningsprofilen for niraparib blev vurderet kvalitativt sammenlignet med olaparib som supplement til de ovenstående kvantitative vurderinger af bivirkninger. Den kvalitative gennemgang stammer fra studierne safety population.

Behandlingslængde og dosisjusteringer

NOVA-studiet

80 % af patienterne som fik niraparib i NOVA-studiet havde en dosisafbrydelse (alle årsager). 73% af patienterne i undersøgelsen blev dosisreduceret til 200 mg dagligt, der var den mest almindeligt anvendte dosis til niraparibbehandlede patienter i NOVA-studiet [15,19]. Nogle af disse patienter blev efterfølgende reduceret til 100 mg dagligt. Forlængelse af dosisintervallet og/eller dosisreduktionerne skete helt overvejende i den første måned efter behandlingsstart og næsten udelukkende indenfor de første 3 måneder. De hyppigste årsager til forlængelse af dosisintervallet og/eller dosisreduktion var hæmatologiske bivirkninger, heraf specielt trombopeni. 14,7% af patienterne ophørte med niraparib.

Studie 19

Forekomsten af dosisafbrydelser, -reduktioner og -seponeringer på grund af en bivirkning var henholdsvis 34,6 %, 25,7 % og 5,9 %. Dosisafbrydelserne og -reduktionerne forekom hyppigst i de første 3 måneder af behandlingen. De hyppigste bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse eller dosisreduktion, var kvalme, anæmi, opkastning, neutropeni og træthed [21].

SOLO2-studiet

Forekomsten af dosisafbrydelser, -reduktioner og -seponeringer på grund af en bivirkning var henholdsvis 45,1 %, 25,1 % og 10,8 %. Dosisafbrydelserne forekom hyppigst i de første 3 måneder og dosisreduktionerne i de første 3-6 måneder af behandlingen [21]. De hyppigste bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse eller dosisreduktion, var anæmi, kvalme og opkastning [21].

Bivirkningstyper

I NOVA-studiet var de hyppigste ikkehæmatologiske uønskede hændelser kvalme (73,6 % vs. 35,2 % i placebo), træthed (59,4 % vs. 41,3 % i placebo), forstoppelse (39,8 % vs. 20,1 % i placebo) og opkastning (34,3 % vs. 20,1 % i placebo). De fleste hændelser var milde til moderate og blev behandlet med dosisjusteringer. 74,1 % af patienterne oplevede en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser i niraparibarmen sammenlignet med 22,9 % af patienterne i placeboarmen. De fleste af disse var hæmatologiske hændelser. Frekvensen faldt markant ved dosisreduktion til 200 mg, især for trombocytopeni (fra 33,8 % til 5,1 %) og neutropeni (fra 9,5 % til 5,9 %) med undtagelse for anæmi og hypertension, hvor frekvensen først faldt ved

100 mg dosis (se tabel 41 i niraparib's EPAR [18]). 1,4 % af patienterne som modtog niraparib udviklede myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akut myeloid leukæmi (AML) sammenlignet med 1,1 % af patienterne i placeboarmen. De fleste patienter havde tidligere modtaget adskillige platinbaserede behandlinger. Da opfølgningstiden i NOVA-studiet er relativt kort, kan det på nuværende tidspunkt ikke udelukkes, at der er risiko for at udvikle MDS/AML ved behandling med niraparib. Risk-management-planen for niraparib kræver, at risikoen for udviklingen af MDS/AML karakteriseres yderligere. Tabel 9 giver oversigt over frekvensen af de hyppigste \geq grad 3-hændelser i NOVA-studiet.

I Studie 19 var de hyppigste ikkehæmatologiske uønskede hændelser kvalme (73 % vs. 32 % i placebo), træthed (54 % vs. 37 % i placebo), opkastning (36 % vs. 8 % i placebo) og diarré (30 % vs. 29 % i placebo). De fleste var af CTCAE grad 1-2. 39,2 % af patienterne oplevede en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser i olaparibarmen sammenlignet med 17,7 % af patienterne i placeboarmen. Tabel 9 giver oversigt over frekvensen af de hyppigste \geq grad 3 hændelser i Studie 19. I SOLO2-studiet var de hyppigste ikkehæmatologiske uønskede hændelser kvalme (73 % vs. 33 % i placebo), træthed (62 % vs. 37 % i placebo), opkastning (35 % vs. 18 % i placebo), mavesmerter (22 % vs. 28 % i placebo) og diarré (30 % vs. 29 % i placebo). De fleste var af CTCAE grad 1-2. 36 % af patienterne oplevede en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser i interventionsarmen sammenlignet med 18 % af patienterne i placeboarmen. Tabletadministration giver flere hæmatologiske bivirkninger, især anæmi (se tabel 9), sammenlignet med kapseladministration. Trombocytopeni- og neutropenihændelser ved olaparib var sjældne sammenlignet med niraparib. Ud af de 6.558 patienter, der har modtaget olaparib, har 32 (0,49 %) udviklet MDS/AML. Frekvensen ligger indenfor den rapporterede frekvens (0,15 % til 1,8 %) for udviklingen af sekundær MDS/AML i patienter med kræft i æggestokkene [20]. Ligesom for niraparib har alle olaparibbehandlede patienter, der har udviklet MDS/AML, tidligere modtaget en række platinbaserede behandlinger. Kausaliteten mellem udviklingen af MDS/AML og olaparibbehandling er stadigvæk ukendt. Tabel 9 giver oversigt over frekvensen af de hyppigste \geq grad 3-hændelser i SOLO2-studiet.

Tabel 7. Hyppigste hændelser \geq grad 3 samt frekvensen af MDS og AML i NOVA-, Studie 19- og SOLO2-studierne

	NOVA-studiet	Studie 19	SOLO2-studiet
	Niraparib (n = 367)	Olaparib (n = 136)	Olaparib (n = 195)
Trombocytopeni, n (%)	124 (33,8)	1 (0,7)	0 (0)
Anæmi, n (%)	93 (25,3)	8 (5,9)	38 (19,5)
Leukopeni, n (%)	79 (21,5)	3 (2,2)	3 (1,5)
Neutropeni, n (%)	72 (19,6)	5 (3,7)	5 (2,6)
Hypertension	30 (8,2)	-	-
Træthed	30 (8,2)	11 (8,1)	2 (1)
Mavesmerter	4 (1,1)	3 (2,2)	5 (2,6)
Kvalme	11 (3)	3 (2,2)	5 (2,6)
Opkastning	7 (1,9)	3 (2,2)	5 (2,6)
MDS	5 (1,4)	NA	1 (0,5)
AML	0 (0)	NA	2 (1)

Tabel 8. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Ophør pga. bivirkninger	Kritisk	Ingen	Moderat
AE's grad 3-4	Kritisk	Negativ	Moderat
Samlet vurdering		Ingen	Moderat

Antallet af patienter, der udgår af NOVA- og SOLO2- studierne (hvor populationerne ligner hinanden mest), er sammenlignelige (14,9 % versus 10,8 %). Fagudvalget anerkender dog, at niraparib adskiller sig fra olaparib, hvad angår hæmatologiske bivirkninger, som er hyppigere ved en startdosis på 300 mg niraparib end ved en startdosis på 800 mg olaparib (kapsler) eller 600 mg olaparib (tabletter). I NOVA-studiet (og i klinisk praksis) blev/bliver niraparib oftest justeret ned i dosis (se kvalitativ gennemgang af bivirkninger på side 18-19). Det bemærkes ligeledes, at grad 3-4 bivirkninger er sjældent forekomne efter dosisjustering af niraparib.

Fagudvalget bemærker, at på nuværende tidspunkt kan man ikke vurdere, om der er forskel, hvad angår risikoen for udviklingen af MDS/AML mellem niraparib og olaparib.

Generelt vurderer fagudvalget, at bivirkningerne ved niraparib og olaparib er sammenlignelige, acceptable og håndterbare i klinisk praksis, hvis der tages højde for de hyppige dosisjusteringer ved niraparibbehandling. Samlet vurderer fagudvalget, at for det samlede effektmål bivirkninger, har niraparib **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med olaparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår bivirkninger med moderat evidenskvalitet.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet ønskes opgjort som andel patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet. I sammenligningen anvendes der data for niraparib fra NOVA-studiet samt data for olaparib fra Studie 19 og SOLO2-studiet. Der foreligger kun data på det ønskede effektmål fra NOVA-studiet og Studie 19.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet

	NOVA	Studie 19 (olaparib vs. placebo)	SOLO2 (olaparib vs. placebo)
Absolut effekttestimat for den aktive arm sammenlignet med placebo	5,6 %-point	2,2 %-point	NA
Evidensens kvalitet	Moderat		

NOVA-studiet

I NOVA-studiet blev livskvalitet vurderet ved brug af FOSI (måleinstrument taget fra FACT-O omhandlende sygdomsrelaterede symptomer), EQ-5D-5-levels (generisk spørgeskema som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet) og EQ-5D-5L-VAS (EQ-5D-5L visuel analog skala hvor patienterne selvrapporterer deres helbred). Alle instrumenter viste, at der ikke sås en statistisk forværring i livskvalitet i hverken niraparib- eller placeboarmen [14]. Den kumulative frekvens af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet målt med FOSI lå på 52,9 % i niraparibarmen og 58,5 % i placeboarmen, som giver en absolut effektforskel på 5,6 %-point.

Studie 19

I Studie 19 blev livskvalitet vurderet ved brug af FACT-O (sygdomsspecifikt spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kræft i æggestokkene), FOSI og trial outcome index (TOI). Alle instrumenter viste, at der ikke sås en statistisk forværring i livskvalitet i hverken olaparib- eller placeboarmen [27]. Andel patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet målt

med FACT-O, lå på 78,9 % i olaparibarmen og 81,1 % i placeboarmen, som giver en absolut effektforskel på 2,2 %-point.

SOLO2-studiet

I SOLO2-studiet blev livskvalitet vurderet ved brug af FACT-O og TOI. Begge instrumenter viste, at der ikke sås en statistisk forværring i livskvalitet i hverken olaparib- eller placeboarmen [11,16]. Det har ikke været muligt at få opgjort andel patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet. Supplerende livskvalitetsdata fra SOLO2-studiet forventes at blive publiceret på et senere tidspunkt.

Mindste klinisk relevante forskel blev defineret som 10 %-point i protokollen [6]. Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med olaparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår livskvalitet med moderat evidens kvalitet. Ved vurderingen har fagudvalget lagt vægt på, at to studier viser, at der ikke ses en statistisk signifikant forværring i livskvalitet.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som niraparib tilbyder sammenlignet med olaparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af indirekte evidens (der er ikke grundlag for en indirekte formel sammenligning) og unøjagtighed (median OS ikke opnået fra NOVA- og SOLO2-studierne og antagelsen om proportionelle hazarder holder ikke (PFS)).

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at niraparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med olaparib (meget lav evidens kvalitet).

Nedenstående tabel viser en oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af niraparib pr. effektmål til patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi.

Tabel 10. Oversigt over merværdi og evidens kvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
OS	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Vurderes ikke
PFS	Kritisk	Ingen	Lav
Bivirkninger: - Ophør pga. bivirkninger - AE's grad 3-4	Kritisk	Ingen	Moderat
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Moderat
Samlet vurdering		Ingen	Lav

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

- to ud af de tre kritiske effektmål er blevet vurderet som havende ingen klinisk merværdi.
- det ikke på nuværende tidspunkt vides, om den dokumenterede PFS-gevinst for niraparib/olaparib vs. placebo fra studierne vil resultere i forskellige OS-gevinster mellem niraparib og olaparib.
- de dokumenterede bivirkninger forbundet med niraparibbehandling ikke afspejler den kliniske virkelighed, hvor dosisjustering er hyppig. Når der tages højde for dosisjustering, anser fagudvalget niraparib og olaparib som sammenlignelige hvad angår sværhedsgraden og håndterbarheden af bivirkninger.

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med niraparib sammenlignet med bevacizumab hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi?

På baggrund af de forskelle fremhævet i afsnit 5 vurderer fagudvalget, at hverken en formel indirekte eller narrativ sammenligning er mulig.

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** (evidens kvalitet vurderes ikke) sammenlignet med bevacizumab.

6.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med niraparib sammenlignet med placebo hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi?

Fagudvalget vurderer, at niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver en **lille klinisk merværdi** (lav evidens kvalitet) sammenlignet med placebo.

6.3.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I sammenligningen af niraparib med placebo indgår kohortedata for patienter uden BRCA1/2-mutation fra det identificerede studie, NOVA-studiet [7,14].

NOVA [7,18]

Jævnfør tilsvarende beskrivelse for klinisk spørgsmål 1 (afsnit 6.1.1).

Population

Relevante baselinekarakteristika for patienter uden BRCA1/2-mutation i interventions- og placeboarmen fra NOVA-studiet fremgår i tabel 11.

Tabel 11. Baselinekarakteristika for patienter uden BRCA1/2-mutation i interventions- og placeboarmen i NOVA-studiet.

	Niraparib (n = 234)	Placebo (n = 116)
Median alder, år (range)	63 (33-84)	61 (34-82)
Race, n (%)		
Kaukasiske	201 (85,9)	101 (87,1)
Afrikanske	4 (1,7)	1 (0,9)
Asiatiske	10 (4,3)	4 (3,4)
Andet	0 (0,0)	0 (0)
Ukendt	19 (8,1)	10 (8,6)
ECOG PS, n (%)		
0	160 (68,4)	78 (67,2)
1	74 (31,6)	38 (32,8)
Tumortype, n (%)		
Æggestokke	192 (82,1)	96 (82,8)
Bughinden	24 (10,3)	8 (6,9)
Æggeleder	18 (7,7)	11 (9,5)
Andet/ukendt	0 (0)	
Histologisk subtype, n (%)		
Serøs	215 (96,4)	110 (99,1)
Endometrioid	1 (0,4)	1 (0,9)
Mucinøs	0 (0)	0 (0)
Andet	11 (4,9)	3 (2,7)
Ukendt	0 (0)	
Kræftstadie ved diagnose, n (%)		
I eller II	22 (9,4)	5 (4,3)
III	173 (73,9)	86 (74,1)
IV	38 (16,2)	24 (20,7)
Tid til progression efter næstsidste platinbaserede kemoterapi, n (%)		
6 til < 12 måneder	90 (38,5)	44 (37,9)
≥ 12 måneder	144 (61,5)	72 (62,1)
Respons på sidste platinbaserede kemoterapi, n (%)		
Komplet	117 (50,0)	60 (51,7)
Partiel	117 (50,0)	56 (48,3)
Tidligere anvendelse af bevacizumab, n (%)		
Ja	62 (26,5)	30 (25,9)
Antal linjer platinbaseret kemoterapi, n (%)		
1	0 (0)	0
2	174 (74,4)	87 (75,0)
> 2	62 (25,6)	28 (24,1)
Ukendt	0 (0)	1 (0,9)

Der var ikke nogen relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem placebo- og interventionsarmen for patienter uden BRCA1/2-mutation. Data skønnes at kunne overføres på en tilsvarende dansk patientpopulation. Stort set alle patienterne i studiet har high-grade serøst karcinom i æggestokkene, som svarer til den population, der blev defineret i det kliniske spørgsmål i protokollen. Jf. afsnit 5 så har ca. 13 % af patienterne i kohorten en somatisk BRCA1/2-mutation. Fagudvalget bemærker, at det i princippet kan medføre en risiko for overestimering af effekten af PFS for hele kohorten, da patienter med somatisk BRCA1/2-mutation har en sammenlignelig effekt af behandling med PARP-hæmmere som patienter med arvelig BRCA1/2-mutation.

6.3.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som henholdsvis kritiske og vigtige, følger nedenfor. Sammenligningen af niraparib med placebo baseres på en direkte sammenligning fra NOVA-studiet. Den samlede kliniske merværdi af niraparib baseres på længst mulig opfølgningstid.

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

OS ønskes opgjort som median OS. I analysen anvendes der kohortedata for patienter uden BRCA1/2-mutation fra NOVA-studiet. Median OS er ikke opnået i NOVA-studiet efter median opfølgningstid på 17,5 måneder [18].

Forskel i absolutte værdier kan ikke opgøres og dermed ikke sammenlignes med den mindste klinisk relevante forskel. 44 ud af 234 patienter (19 %) døde i niraparibarmen sammenlignet med 27 ud af 116 (23 %) i placeboarmen. Det giver en foreløbig HR på 0,74 [0,45;1,20] ($p = 0,22$) [18]. De relative effektestimater indikerer, at på nuværende tidspunkt har niraparib ingen klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår effektmålet median OS, da konfidensintervallets øvre grænse er $> 1,0$. Fagudvalget understreger dog, at OS-data stadig ikke er modne på nuværende tidspunkt, så den opgjorte HR afspejler præliminære data.

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** på nuværende tidspunkt sammenlignet med placebo til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår median OS.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (kritisk)

PFS ønskes opgjort som median PFS. I analysen anvendes der kohortedata for patienter uden BRCA1/2-mutation fra NOVA-studiet.

Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: median PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder	5,4 måneder
Evidensens kvalitet	Lav	

Da de relative værdier for PFS ikke er konstante over tid (jf. afsnit 5, klinisk spørgsmål 3), har fagudvalget lagt vægt på de absolutte effektestimater ved vurderingen af den kliniske merværdi. Median PFS for niraparib er 9,3 måneder [7,2;11,2] sammenlignet med 3,9 måneder [3,7;5,5] for placebo. Forskellen på 5,4 måneder til fordel for niraparib overstiger dermed den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder.

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår median PFS med lav evidens kvalitet. I vurderingen har fagudvalget vægtet studiets opgjorte absolutte effektestimater, der er knap to gange større end den mindste klinisk relevante forskel.

Bivirkninger (kritisk)

Udover en kvalitativ vurdering af bivirkninger ønskes bivirkninger opgjort som: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger samt andel patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger. Data opgøres først separat for de to måleenheder og til sidst udføres en samlet merværdikategorisering baseret på de opgjorte data samt den kvalitative vurdering af bivirkningsprofilen.

Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger

I analysen anvendes der data for niraparib fra NOVA-studiet. Resultaterne stammer fra hele studiepopulationen og ikke fra patienter uden BRCA1/2-mutation.

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 %-point		12,5 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	RR = 6,58 [2,42; 17,89]
Evidensens kvalitet	Lav		

14,7 % af patienter, som modtog niraparib, ophørte behandlingen pga. bivirkninger sammenlignet med 2,2 % af patienterne i placeboarmen. Forskellen på 12,5 %-point overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel, men til fordel for placebo. Fagudvalget bemærker, at dette er forventeligt i sammenligningen af en aktiv behandling med placebo. Den relative forskel på 6,58 [2,42;17,89] kategoriseres som negativ klinisk merværdi, da både den øvre samt nedre grænse på konfidensintervallet ligger over 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger med lav evidens kvalitet.

Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger

I analysen anvendes der data for niraparib fra NOVA-studiet. Resultaterne stammer fra hele studiepopulationen og ikke fra patienter uden BRCA1/2-mutation.

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		51,2 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	RR = 3,24 [2,46; 4,26]
Evidensens kvalitet	Lav		

74,1 % af patienter, som modtog niraparib, oplevede grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med 22,9 % af patienterne i placeboarmen. Forskellen på 51,2 %-point overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel, men til fordel for placebo. Fagudvalget bemærker, at dette er forventeligt i sammenligningen af en

aktiv behandling med placebo. Den relative forskel på 3,24 [2,46; 4,26] kategoriseres som negativ klinisk merværdi, da både den øvre samt nedre grænse på konfidensintervallet ligger over 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger med lav evidens kvalitet.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der henvises til afsnit 6.1.2.

Tabel 15. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Ophør pga. bivirkninger	Kritisk	Negativ	Lav
AE's grad 3-4	Kritisk	Negativ	Lav
Samlet vurdering		Negativ	Lav

Fagudvalget konstaterer, at niraparib giver mange hæmatologiske hændelser ved 300 mg dosis. I NOVA-studiet (og i klinisk praksis) blev/bliver niraparib oftest justeret ned i dosis (se kvalitativ gennemgang af bivirkninger på side 18-19). Det bemærkes ligeledes, at grad 3-4 bivirkninger er sjældent forekomne efter dosisjustering af niraparib.

Hvad angår risikoen for udviklingen af MDS/AML er der aktuelt ikke signifikant øget risiko for udvikling af disse bivirkninger sammenlignet med placebo, men udviklingen bør følges fremover.

Generelt vurderer fagudvalget, at bivirkningerne ved niraparib er acceptable og håndterbare i klinisk praksis. Samlet vurderer fagudvalget, at for det samlede effektmål bivirkninger har niraparib **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, med lav evidens kvalitet.

Fagudvalget fremhæver, at niraparib udskyder tiden til næste kemoterapi i forhold til placebo med 4,6 måneder (median 11,8 versus 7,2 måneder, HR, 0,55; 95% CI, 0,41-0,72; $p < 0,001$). Det betyder for det samlede effektmål bivirkninger, at niraparib har negativ klinisk merværdi sammenlignet med placebo så længe patienterne i placeboarmen ikke har behov for yderligere kemoterapi, men har værdi sammenlignet med placebo i de (median) ekstra 4,6 måneder som niraparibbehandlede patienter undgår bivirkninger fra kemoterapi. Endvidere vil flere i niraparibarmen være platinsensitive på tidspunktet for progression, hvilket har betydning for chancen for respons på efterfølgende kemoterapi (chancen for respons er størst hos platinsensitive patienter). Det understreges, at der er uenighed i fagudvalget hvad angår denne bemærkning men at den ikke har påvirket den samlede vurdering af det kliniske spørgsmål.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet ønskes opgjort som andel patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet. I analysen anvendes der livskvalitetsdata fra FOSI-instrumentet fra NOVA-studiet.

Tabel 16. Vurdering af klinisk merværdi: livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point	3,0 %-point
Evidensens kvalitet	Lav	

Den kumulative frekvens af patienter, der ikke viser statistisk signifikant forværring i livskvalitet målt med FOSI lå på 50,4 % i niraparibarmen sammenlignet med 53,4 % i placeboarmen. Den absolutte effektforskel

på 3,0 %-point til fordel for placebo ligger dermed under den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Samlet vurderer fagudvalget, at niraparib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, hvad angår livskvalitet med lav evidenskvalitet.

6.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som niraparib tilbyder sammenlignet med placebo til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi, er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Hvor evidensen er nedgraderet, er dette foretaget på baggrund af inkonsistens (der foreligger kun ét studie) og unøjagtighed (median OS ikke opnået og bredt konfidensinterval på HR (OS), brede konfidensintervaller (bivirkninger), antagelsen om proportionelle hazarder holder ikke (PFS) og manglende konfidensinterval (livskvalitet)).

6.3.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidenskvalitet).

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

Tabel 17. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
OS	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Vurderes ikke
PFS	Kritisk	Vigtig	Lav
Bivirkninger: - Ophør pga. bivirkninger - AE's grad 3-4	Kritisk	Negativ	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet vurdering		Lille	Lav

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

- det kritiske effektmål PFS kategoriseres som havende vigtig klinisk merværdi.
- det ikke på nuværende tidspunkt vides, om den dokumenterede PFS-gevinst fra studiet vil resultere i OS-gevinst.
- niraparibbehandling er forbundet med bivirkninger sammenlignet med placebo, som trækker den samlede kliniske merværdi ned. Fagudvalget understreger, at de dokumenterede bivirkninger ikke afspejler den kliniske virkelighed, hvor dosisjustering er hyppig. Bivirkningerne er derfor håndterbare.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget er overbevist om, at den doseringsvejledning, som p.t. behandles af EMA og tager hensyn til patientens legemsvægt og startværdi for trombocytal, vil reducere antallet og sværhedsgraden af bivirkninger. Den nye doseringsvejledning er i tråd med tilgængelige data vurderet af fagudvalget og anvendes allerede i dag i de senest initierede undersøgelser. Fagudvalget opfordrer alligevel Medicinrådet til at følge overlevelsedata for den nye dosering (der formentlig vedtages af EMA i 2. kvartal af 2019).

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at niraparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med olaparib. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Fagudvalget vurderer, at niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver:

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bevacizumab. Evidensens kvalitet er ikke vurderet.

Fagudvalget vurderer, at niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver:

- **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Rådet vurderer, at niraparib til patienter med BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver:

- **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med olaparib. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Rådet vurderer, at niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver:

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bevacizumab. Evidensens kvalitet er ikke vurderet.

Rådet vurderer, at niraparib til patienter uden BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, og respons på platinbaseret kemoterapi giver:

- **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ingen RADS-behandlingsvejledning på området.

11 Referencer

1. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
2. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinier for visitation , diagnostik og kontrol af epitelial ovarie- , tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer. 5. udgave. DgCG. 2016;1–10.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer. 2017.
4. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25.
5. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination. *J Med Chem.* 2015;58(8):3302–14.
6. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af niraparib til kræft i æggestokkene , æggelederne eller primær kræft i bughinden [internet]. 2018. s. 1–16. Tilgængelig fra: http://medicinraadet.dk/media/8741/protokol_10_niraparib_kraeft-i-aeggestokkene.pdf
7. 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.
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382–92.
9. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852–61.
10. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1579–89.
11. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274–84.
12. Aghajanian C, Blank S V., Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039–45.
13. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):779–91.
14. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1117–25.
15. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A, et al. Safety and dose

modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1784–92.

16. Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1126–34.
17. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y V., Husain A, Blank S V. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):10–6.
18. European Medicines Agency EMA. Zejula EPAR [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf
19. European Medicines Agency EMA. Zejula produktresumé [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zejula-epar-product-information_da.pdf
20. European Medicines Agency EMA. Lynparza EPAR [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
21. European Medicines Agency EMA. Lynparza produktresumé [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_da.pdf
22. European Medicines Agency EMA. Avastin EPAR_OCEANS [internet]. 2012. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf
23. European Medicines Agency EMA. Avastin EPAR_GOG0213 [internet]. 2012. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf
24. European Medicines Agency EMA. Avastin produktresumé [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/avastin-epar-product-information_da.pdf
25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal Niraparib for maintenance treatment of relapsed , platinum-sensitive ovarian , fallopian tube and peritoneal cancer [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta528/documents/committee-papers-2>
26. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials [internet]. 2012. s. 1–98. Tilgængelig fra: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/TSD2-General-meta-analysis-corrected-2Sep2016v2.pdf>
27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta381/history>

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

Formand	Indstillet af
Jørn Herrstedt Forskningsleder, professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland, Region Syddanmark, Region Sjælland og Region Hovedstaden
Mette Hæe Afdelingslæge	Region Midtjylland
Gabor Liposits Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Troels K. Bergmann Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Maria Kaaberbøl Thorberg Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birthe Lemley Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Dorte Blou Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Ekspert	
Bente Lund Overlæge	

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig) Lauge Neimann Rasmussen (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Diana Odrobináková (biostatistiker) Bettina Skov Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

13 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias – NOVA-studiet	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Randomisering var udført via et interaktivt web-baseret system. Patienter blev randomiseret indenfor to uafhængige kohorter og stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> • tid til progression efter deres næstsidste platinbaseret kemoterapi • bevacizumab anvendelse i kombination med deres næstsidste eller sidste platinbaserede kemoterapi • respons ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. Patienter blev randomiseret 2:1 til niraparib eller placebo indenfor hver kohorte. Ingen cross-over var tilladt.
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Study management team og uafhængige bedømmere af PFS var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	• <u>Lav risiko for bias</u>	

Risk of bias – Studie 19	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Randomisering var udført via et interaktivt voice responssystem med et computer-genereret randomiseringsskema. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> • herkomst • tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi • respons ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. Patienter blev randomiseret 1:1 til olaparib eller placeboarmen. Ingen cross-over var tilladt. Opgørelse af data efter BRCA-mutationsstatus blev udført post-hoc.
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	

Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Behandlinger blev maskeret for de, der vurderede effektmål (site investigator) og udførte analyser ved brug af unikke identifikationsnumre genereret ved randomisering.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population" og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Opgørelse af data efter BRCA-mutationsstatus er en prædiktive og prognostisk faktor. Derfor nedgraderes der ikke for risk of bias på trods af, at denne analyse blev lavet post hoc.

Risk of bias – SOLO2-studiet	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Randomisering var udført via et interaktivt webbaseret responssystem med et computergenereret randomiseringsskema. Patienter blev stratificeret efter: <ul style="list-style-type: none"> • tid til progression efter deres næstsidste platinbaserede kemoterapi • respons ved deres sidste platinbaserede kemoterapi. Patienter blev randomiseret 2:1 til olaparib- eller placeboarmen. Ingen cross-over var tilladt.
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Behandlinger blev maskeret for de, der vurderede effektmål (site investigator) og udførte analyser ved brug af unikke behandlingskoder genereret ved randomisering.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population" og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af niraparib

Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med niraparib sammenlignet med olaparib hos patienter med BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi?

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Median samlet overlevelse (OS) - not reported									
-	-	-	-	-	-	-	Narrativ sammenligning	-	CRITICAL
Median progressionsfri overlevelse (PFS)									
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	Narrativ sammenligning	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Ophør pga. bivirkninger									
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	Narrativ sammenligning	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Bivirkninger grad 3-4									
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	Narrativ sammenligning	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Livskvalitet									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
N _o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	Narrativ sammenligning	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: konfidensinterval; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

- a. Der nedgraderes for indirekte evidens da der ikke er grundlag for at lave en formel indirekte sammenligning.
 b. Antagelsen om proportionelle hazarder holder ikke.

Hvilken klinisk merværdi tilbyder vedligeholdelsesbehandling med niraparib sammenlignet med placebo hos patienter uden BRCA1/2-mutation og med platin sensitiv, recidiverende HGSC og respons på platinbaseret kemoterapi?

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	niraparib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Median samlet overlevelse (OS) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Median progressionsfri overlevelse (PFS)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	9,3	3,9	-	forskel 5,4 måneder higher (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Ophør pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	54/367 (14,7 %)	4/179 (2,2 %)	RR 6,58 (2,42 to 17,89)	125 more per 1.000 (from 32 more to 377 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Bivirkninger grad 3-4												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	niraparib	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	272/367 (74,1 %)	41/179 (22,9 %)	RR 3,24 (2,46 to 4,26)	513 more per 1.000 (from 334 more to 747 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	50,4	53,4	-	forskel 3 higher (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio

Forklaringer

- a. Data kommer fra ét studie.
- b. Antagelsen om proportionelle hazarder holder ikke.
- c. Bredt konfidensinterval.
- d. Intet konfidensinterval,