

Medicinrådets protokol
for en fælles regional
behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler til
BRCA-muteret kræft i
æggestokkene, ægge-
lederne eller primær
kræft i bughinden

Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig 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 regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. august 2019
Ikrafttrædelsesdato	28. august 2019
Dokumentnummer	56840
Versionsnummer	1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. august 2019

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Kræft i æggestokkene	4
3.2	Behandling af kræft i æggestokkene	5
3.3	Lægemidlerne	7
4	Kliniske spørgsmål	9
4.1	Klinisk spørgsmål 1	10
4.2	Klinisk spørgsmål 2.....	10
4.3	Klinisk spørgsmål 3.....	11
4.4	Valg af effektmål.....	11
5	Andre overvejelser.....	15
6	Øvrige forhold	15
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	16
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	16
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	16
7.3	Udvælgelse af litteratur	16
8	Kvalitetsvurdering	16
9	Databehandling og analyse	17
10	Referencer.....	18
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	20
12	Versionslog.....	21

1 Forkortelser

AR:	Bivirkning (<i>adverse reaction</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
BRCA1/2:	<i>BReast CAncer1/2</i> (tumorsuppressorgen)
CI:	Konfidensinterval
CFI:	Kemoterapifrit 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>
HGSC:	High-grade serøst adenokarcinom (<i>high-grade serous carcinoma</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRD:	Defekt homolog rekombination (<i>homologous recombination deficiency</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PARP:	Poly-ADP-Ribose-Polymeraser
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PFS2:	Progressionsfri overlevelse 2 (<i>progression free survival 2</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
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>)
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

2 Formål

Medicinrådet ønsker i denne regionale behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden at redegøre for evidensen, for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler på terapiområdet. Herunder redegøre for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles.

Der findes ingen RADS- eller Medicinråds-behandlingsvejledning for kræft i æggestokkene, æggeledeerne og primær kræft i bughinden. Medicinrådet har til dato vurderet to nye lægemidler (olaparib og niraparib) til 2. linje vedligeholdelsesbehandling og er i øjeblikket i gang med at behandle et lægemiddel (olaparib) til 1. linje vedligeholdelsesbehandling. Medicinrådet finder derfor, at der er behov for en gennemgang af terapiområdet. Medicinrådet har godkendt indstilling til vurdering af terapiområdet den 10. oktober 2018.

Fagudvalget vil i behandlingsvejledningen tage stilling til lægemidler, som anvendes som standardbehandling til både nydiagnosticerede patienter (adjuverende behandling eller 1. linje vedligeholdelsesbehandling) og recidiverende, platin-sensitive patienter (2. linje vedligeholdelsesbehandling) med BRCA-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden.

3 Baggrund

3.1 Kræft i æggestokkene

Kræft i æggestokkene, kræft i æggeledeerne og primær kræft i bughinden benævnes fremadrettet kræft i æggestokkene.

Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år, og 80 % af patienterne er postmenopausale [1]. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde per år, og omkring 4600 kvinder lever med diagnosen i Danmark [2]. Kræft i æggestokkene har den højeste dødelighed blandt de gynækologiske kræftsygdomme, dels fordi sygdommen oftest opdages sent (stadium III-IV) og dels på grund af høj frekvens af recidivudvikling (ca. 80 % af patienterne) [1]. Overlevelsen er blandt andet afhængig af sygdomsstadiet på diagnosepunktet. Ifølge Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD) ligger 5-årsoverlevelsen for patienter med kræft i æggestokkene i stadie I, II, III eller IV på henholdsvis 87 %, 70 %, 30 % og 15 % (tal fra 2005-2016) [1], og den samlede 5-årsoverlevelse er ca. 40 %.

Omkring 90 % af alle tilfælde af kræft i æggestokkene er af epitelial type (karcinomer) svarende til ca. 500 nye patienter om året. Non-epiteliale kræftformer udgør resten svarende til ca. 50 nye patienter om året. Den epiteliale type er en heterogen gruppe med stor variation, hvorfor der findes mange histologiske undertyper. Den histologiske variation gør subklassificering og dermed behandlingsvalg til en kompleks proces, der kræver tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer, billeddiagnostikere og kliniske onkologer [1,3]. Histologisk skelnes mellem low- og high-grade epitelialt karcinom, hvor sidstnævnte har den dårligste prognose. Det skønnes, at ca. 80 % af de epiteliale karcinomer er high-grade, hvilket svarer til ca. 400 patienter årligt. High-grade serøst adenokarcinom (HGSC) er den hyppigst forekomne epiteliale undertype. HGSC udgør ca. 75 % af de samlede high-grade epiteliale karcinomer svarende til 290 nye patienter om året [4].

Årsagen til kræft i æggestokkene er ikke kendt, men en række risikofaktorer er beskrevet, herunder mindsker antal fødsler og brug af p-piller livstidsrisikoen [3]. Det anslås, at 15-20 % af kræft i æggestokkene uanset

histologisk undertype er genetisk betinget, med *breast cancer* (BRCA) 1 eller 2 genmutationer (arvelige eller somatiske) som de mest kendte [1]. Heraf udviser HGSC den højeste frekvens af mutation (ca. 20 %) [5]. BRCA1/2-mutation er associeret med bedre prognose hos patienter med kræft i æggestokkene uanset histologisk type [6]. Ifølge forslag til nationale guidelines anbefales tests for BRCA1/2-mutationsstatus til alle patienter med kræft i æggestokkene enten ved diagnose eller recidiv [7]. Det skønnes, at ca. 110 af de i alt 550 nydiagnosticerede patienter er BRCA1/2-muterede, heraf vil ca. 80 patienter have high-grade epitelial type.

Ved recidiv af kræft i æggestokkene er en af de vigtigste prognostiske faktorer det platinfrie interval, hvilket betegner tiden fra afslutning på platinbaseret kemoterapi til recidiv. Det platinfrie interval er desuden en vigtig prædiktiv faktor, idet det er tæt korreleret med sandsynlighed for og varighed af et eventuelt respons på ny platinbaseret kemoterapi. Recidiverende kræft i æggestokkene anses som værende platinsensitiv, når recidivet optræder ≥ 6 måneder efter afsluttet platinbaseret behandling, og når behandlingen har haft en primær effekt i form af tumorsvind vurderet ved skanning. Recidiv, der optræder 6-12 måneder efter afslutning på platinbaseret kemoterapi, betegnes som intermediært platinsensitiv. Ved recidiv < 6 måneder efter afsluttet platinbaseret kemoterapi betegnes sygdommen som platinresistent. Kræft i æggestokkene, som progredierer under platinbaseret kemoterapi eller inden for 4 uger efter sidste platindosis, betegnes som platinrefraktær. Ved første recidiv vil 80-90 % af patienterne betegnes som platinsensitive eller intermediært sensitive. Det skønnes, at der årligt diagnosticeres ca. 250 patienter med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene. Heraf anslås det, at ca. 30 % er BRCA1/2-muterede, hvilket svarer til ca. 75 patienter.

3.2 Behandling af kræft i æggestokkene

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 fjerne alt synligt kræftvæv (makroskopisk radikal operation) samt korrekt stadietildeling [1].

Nogle patienter får neoadjuverende behandling med henblik på at reducere tumorbyrden, så patienten bliver operabel. Patienter, der tilbydes denne behandling, vil – afhængig af almentilstand – blive tilbudt 'intervalkirurgi' efter 3 serier platinbaseret kemoterapi, hvis en (PET-)CT-skanning og/eller CA-125 viser betydelig reduktion i tumorbyrden.

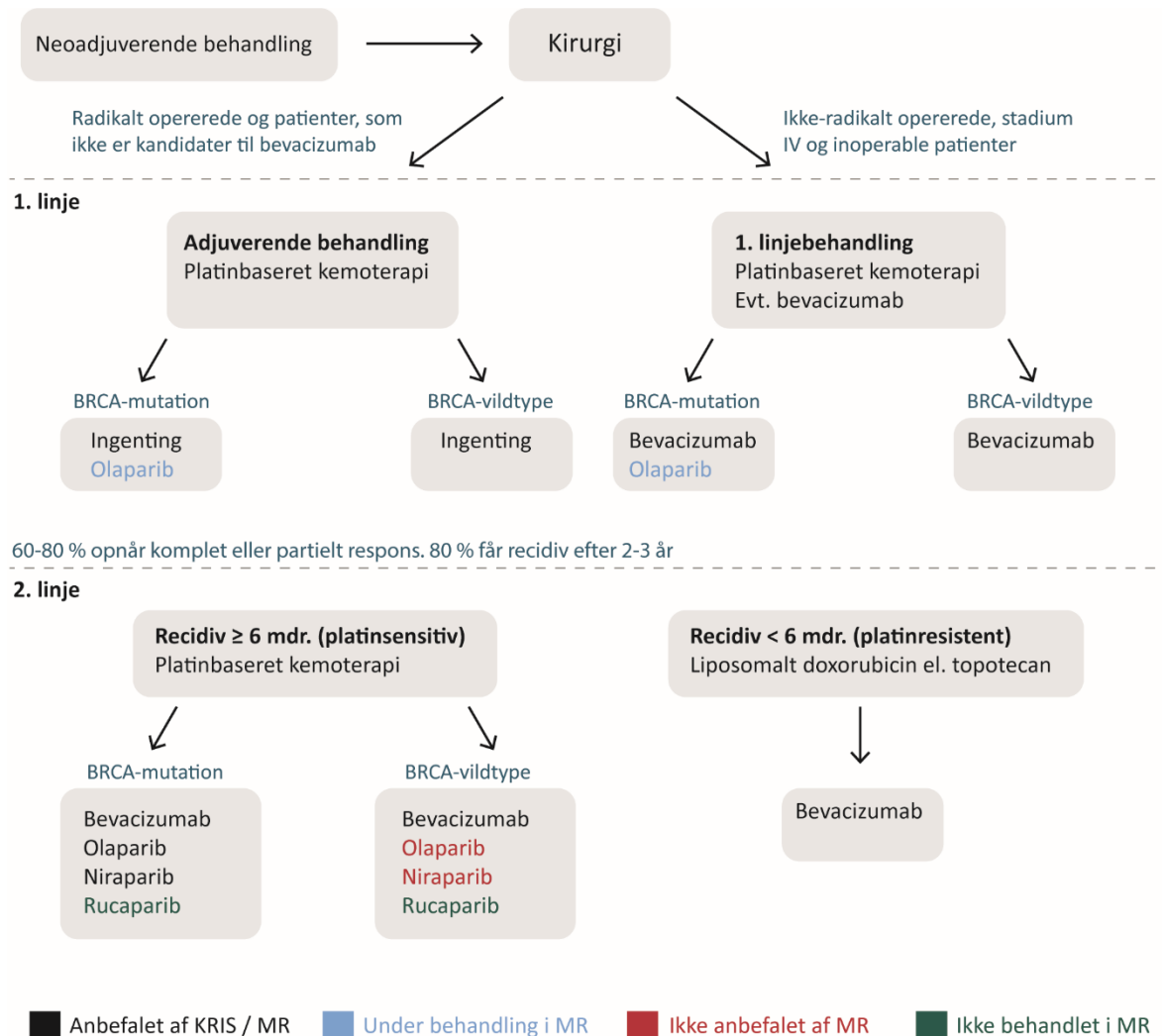
Næsten alle patienter, der opereres makroskopisk radikalt, tilbydes efterfølgende adjuverende platinbaseret kombinationskemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel (6 serier). Inoperable patienter og opererede patienter med efterladt makroskopisk tumorvæv (inklusive stadium-IV med sygdom udenfor bughulen) tilbydes 1. linjebehandling i form af platinbaseret kemoterapi, enten som monoterapi eller i kombination og/eller efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med et targeteret lægemiddel, som hæmmer VEGF (bevacizumab) [8]. I klinisk praksis skelnes der mellem patienter, hvor der er efterladt mere end eller lig med og mindre end 10 mm tumorvæv baseret på et intraoperativt kirurgisk skøn. Sidstnævnte gruppe (< 10 mm) får ikke tilbudt vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab.

Omkring 60-80 % af de inoperable og ikke-radikalt opererede patienter vil opnå effekt i form af komplet eller partielt tumorsvind efter 1. linjebehandling. Dog vil ca. 80 % af alle behandlede patienter få tilbagefald inden for 2-3 år efter afsluttet kemoterapi [1]. 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, som er afgørende for valg af efterfølgende behandling [4]. Nogle patienter, der primært blev makroskopisk radikalt opereret, vil også blive vurderet med henblik på mulighed for ny operation.

Patienter med recidiv ≥ 6 måneder fra endt platinholdig kemoterapi betragtes som platininsensitive. For disse patienter anbefales 2. linjebehandling med platinbaseret kombinationskemoterapi i form af enten carboplatin og paclitaxel eller carboplatin og pegyleret liposomal doxorubicin eventuelt efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med et targeteret lægemiddel, som hæmmer enten VEGF (bevacizumab) eller PARP (olaparib, niraparib). I dansk klinisk praksis er påvist BRCA1/2-mutation en forudsætning for behandling med PARP-hæmmere. Hvis patienten oplever platinresistiv tilbagefald efter 2. linjebehandling, introduceres en ny linje platinbaseret kemoterapi. Hvis patienten ikke tidligere har fået bevacizumab, kan det også gives.

Patienter med recidiv < 6 måneder fra endt platinholdig kemoterapi betragtes som platinresistente/refraktære. Disse patienter kan behandles med liposomt doxorubicin, gemcitabin, ugentlig paclitaxel eller topotecan eventuelt i kombination med bevacizumab.

Figur 1. Behandlingsalgoritme for kræft i æggestokkene



3.3 Lægemidlerne

EMA har godkendt flere lægemidler til targeteret kombinations- og vedligeholdelsesbehandling af kræft i æggestokkene. Lægemidlet bevacizumab er indiceret til både 1.- og 2. linje vedligeholdelsesbehandling, mens lægemidlerne olaparib, niraparib og rucaparib er indiceret til 2. linje vedligeholdelsesbehandling. EMA-godkendelsen er uafhængig af BRCA1/2-mutationsstatus. Olaparib er desuden godkendt til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret kræft i æggestokkene, hvor påvist BRCA1/2-mutation er en forudsætning for igangsættelse af behandling.

Fagudvalget vil i behandlingsvejledningen tage stilling til lægemidler, som anvendes som dansk standardbehandling (tabel 1). KRIS og Medicinrådet har anbefalet olaparib og niraparib som mulig standardbehandling til patienter med BRCA1/2-muteret platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft, men ikke til patienter uden BRCA1/2-mutation. Bevacizumab har i flere år været anvendt i enten 1. linje, 2. linje eller senere i behandlingsforløbet og betragtes som dansk standardbehandling. Denne behandlingsvejledning omfatter derfor udelukkende patienter med BRCA1/2-muteret kræft i æggestokkene, som er kandidater til targeteret medicinsk behandling (figur 2). Fagudvalget vil desuden tage stilling til nye lægemidler (herunder nye indikationer) til behandling af patienter med BRCA1/2-muteret kræft i æggestokkene. Olaparib har i 2019 fået indikation til behandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene. Olaparib bliver i øjeblikket vurderet i Medicinrådets proces for nye lægemidler. Rucaparib har i 2019 blandt andet fået indikation til behandling af patienter med BRCA1/2-muteret platin sensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene. Rucaparib er for nuværende ikke markedsført i Danmark og er endnu ikke i proces i Medicinrådet (tabel 1).

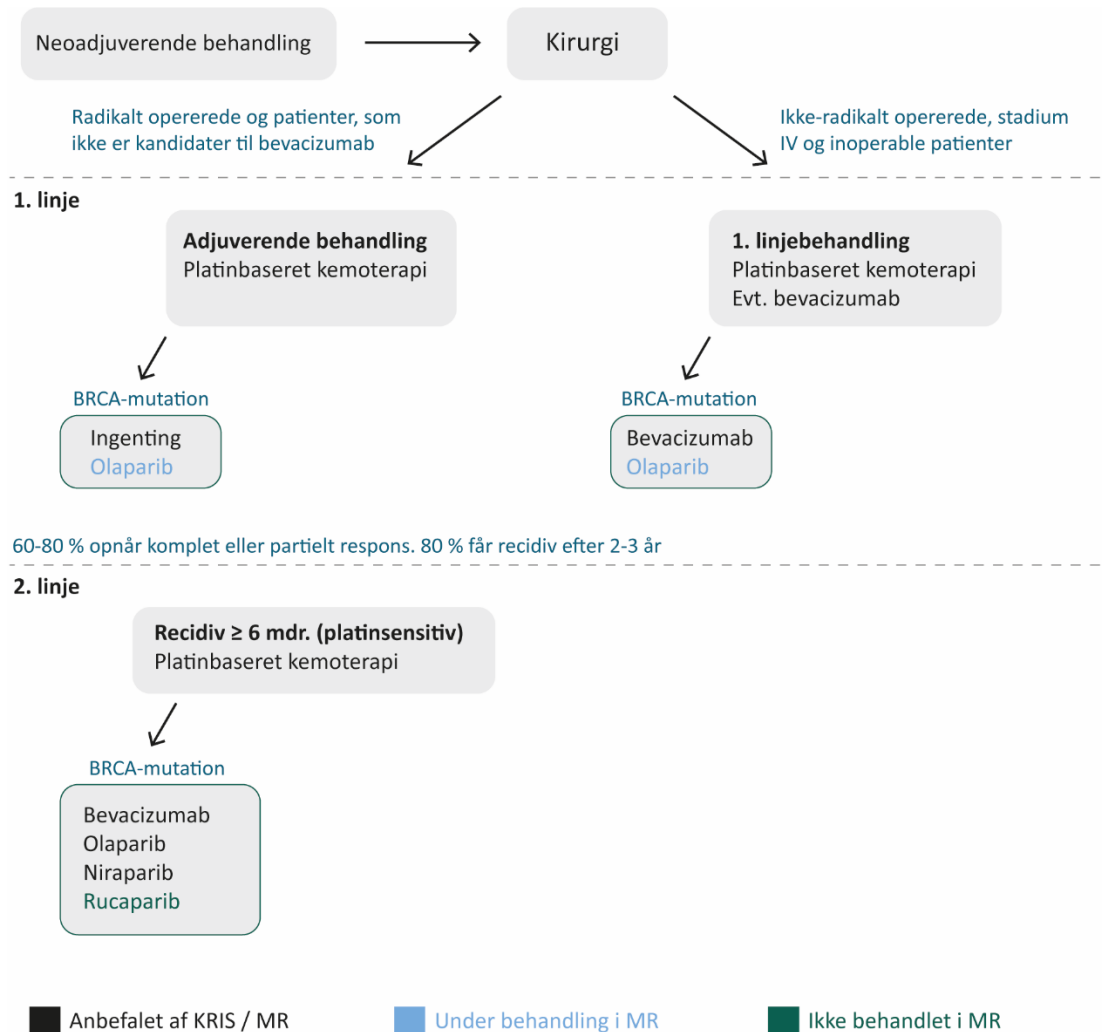
Såfremt der fremkommer nye data, som giver anledning til ændringer af anbefalinger fra Medicinrådet, vil behandlingsvejledningen blive opdateret.

Tabel 1. Oversigt over godkendte lægemidler til behandling af kræft i æggestokkene

Generisk navn (Handelsnavn)	EMA-indikation	Anbefaling fra KRIS eller Medicinrådet	Virkningsmekanisme	Administration og dosering
ATC-kode Olaparib (Lynparza) L01XX46	Vedligeholdelsesbehandling til nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA-muteret kræft i æggestokkene (2019). Vedligeholdelsesbehandling til patienter med high-grade epitelial kræft i æggestokkene, herunder æggelederne og primær kræft i bughinden, uafhængigt af BRCA-mutationsstatus og histologisk undertype (2017).	Standardbehandling af patienter med platin sensitiv recidiverende BRCA-muteret (germline og/eller somatisk) high-grade serøs epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som responderer (komplet eller maksimalt partielt) på platinbaseret kombinationskemoterapi (KRIS, 2015).	Selektiv hæmmer af poly (adenosine disphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP)1/2/3, der deltager i DNA-reparation. Blokering af PARP1/2/3 i tumorceller, som i forvejen har mange genomiske skader, inducerer celledød.	Pr. oral tablet, 150 mg, 2 tabletter ad gangen, to gange dagligt i 2 år eller til progression eller uacceptabel toksicitet.
Niraparib (Zejula) L01XX54	Vedligeholdelsesbehandling til patienter med platin sensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, herunder æggelederne og primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kombinationskemoterapi (komplet eller partiel respons) (2017).	Mulig standardbehandling 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 (Medicinrådet, 2019).	Selektiv hæmmer af PARP1/2.	Pr. oral kapsel, 100 mg, 3 kapsler dagligt til progression eller uacceptabel toksicitet.

<p>Rucaparib (Rubraca)</p> <p>L01XX55</p>	<p>Vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der udviser respons (komplet eller delvis) på platinbaseret kemoterapi (2019).</p> <p>Monoterapibehandling af patienter med platinfølsom, recidiverende eller progressiv BRCA-muteret (kimcelle og/eller somatisk), high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som er blevet behandlet med to eller flere tidligere linjer af platinbaseret kemoterapi, og som ikke kan tolerere platinbaseret kemoterapi (2019).</p>	<p>-</p>	<p>Selektiv hæmmer af PARP1/2.</p>	<p>Pr. oral tablet, 600 mg, 2 gange dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.</p>
<p>Bevacizumab (Avastin)</p> <p>L01XC07</p>	<p>Fremskreden ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer i kombination med carboplatin og paclitaxel.</p> <p>Fremskreden platinresistent ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer i kombination med enten paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin til patienter, som ikke tidligere har været i behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller midler målrettet mod VEGF-receptoren.</p> <p>Første recidiv af ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer i kombination med carboplatin og gemcitabin eller carboplatin og paclitaxel til patienter, som ikke tidligere har været i behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller midler målrettet mod VEGF-receptoren.</p>	<p>Standardbehandling (15 mg/kg) i kombination med carboplatin samt gemcitabin eller liposomal doxorubicin som 2. linjebehandling af voksne patienter med første recidiv af epitelial ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer, som ikke tidligere har fået behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller VEGF-receptor-målrettede lægemidler (2014)</p> <p>Standardbehandling (15 mg/kg) – i kombination med carboplatin samt gemcitabin eller liposomal doxorubicin – som 2. linjebehandling af voksne patienter med første recidiv af epitelial ovariecancer, tubacancer eller peritonealcancer, som ikke tidligere har fået behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller VEGT-receptor-målrettede lægemidler (2013).</p>	<p>Hæmmer binding af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) til dennes receptor på blodkarceller. Herved hæmmes dannelse af nye blodkar og vaskularisering af tumor.</p>	<p>Platinfølsom sygdom: 15 mg/kg legemsvægt i.v. hver 3. uge. Recidiverende sygdom: 6-10 behandlingsserier (carboplatin og gemcitabin) eller 6-8 behandlingsserier (carboplatin og paclitaxel), efterfulgt af bevacizumab som monoterapi indtil progression.</p> <p>Platinresistent sygdom: 10 mg/kg legemsvægt i.v. hver 2. uge (ved kombination med topotecan: 15 mg/kg hver 3. uge) indtil progression eller uacceptabel toksicitet.</p>

Figur 2. Behandlingsalgoritme for kræft i æggestokkene, hvor behandlingslinjer, som indgår i denne vejledning, fremgår.



4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

De kliniske spørgsmål er opdelt i forhold til behandlingslinje. Klinisk spørgsmål 4.1 og 4.2 vedrører adjuverende/vedligeholdelsesbehandling i 1. linje og klinisk spørgsmål 4.3 vedrører vedligeholdelsesbehandling i 2. linje.

4.1 Klinisk spørgsmål 1

Bør olaparib anvendes som vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som ikke er kandidater til bevacizumab?

Population

Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som har modtaget platinbaseret kemoterapi, og som ikke er kandidater til bevacizumab.

Intervention

- Olaparib.

Komparator

- Placebo.

Effektmål

Se tabel 2.

4.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som er kandidater til bevacizumab?

Population

Nydiagnosticerede patienter med avanceret BRCA1/2-muteret high-grade epitelial kræft i æggestokkene, herunder æggeledeerne eller primær kræft i bughinden, som har modtaget platinbaseret kemoterapi, og som vurderes at være kandidater til bevacizumab (patienter med mere end eller lig med 10 mm efterladt tumorvæv, patienter med efterladt tumorvæv udenfor bughulen (stadium IV), og patienter, som er primært og/eller sekundært (intervalkirurgi) inoperable).

Intervention

- Olaparib
- Bevacizumab.

Komparator

Lægemidlerne er hinandens indbyrdes komparatorer.

Effektmål

Se tabel 2.

4.3 Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til vedligeholdelsesbehandling af patienter med BRCA1/2-muteret platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi?

Population

Patienter med BRCA1/2-muteret platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden, som responderer på platinbaseret kemoterapi (komplet eller partielt).

Intervention

- Olaparib.
- Niraparib.
- Rucaparib.
- Bevacizumab.

Komparator

Lægemidlerne er hinandens indbyrdes komparatorer.

Effektmål

Se tabel 3.

4.4 Valg af effektmål

Tabel 2-3 indeholder de effektmål, som fagudvalget finder nødvendige for at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. Derudover er der taget stilling til vigtigheden af de valgte effektmål og opsat grænser for mindste klinisk relevante forskelle.

Tabellerne er opdelt i adjuverende og 1. linje vedligeholdelsesbehandling (tabel 2) og 2. linje vedligeholdelsesbehandling af platinsensitive patienter (tabel 3).

Fagudvalget har for hvert effektmål defineret en retningsgivende mindste klinisk relevant forskel. Den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel afspejler den mindste forskel, som fagudvalget finder klinisk relevant for at kunne vurdere, om der er betydende forskelle i lægemidlernes effekt og dermed identificere den eller de lægemidler, som har den bedste behandlingseffekt. Hvis effektforskellen mellem to lægemidler er større end denne værdi, er der klinisk betydende forskel mellem lægemidlerne. Hvis effektforskellen er mindre end denne værdi, kan lægemidlerne betragtes som ligestillede for dette effektmål.

For at Medicinrådet kan vurdere en forskel angives en justeret mindste klinisk relevant forskel som supplement til den retningsgivende forskel. Den justerede værdi er det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Dette gøres for at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den retningsgivende forskel end på en absolut effektforskul på 0 (ingen forskel mellem lægemidlerne).

Tabel 2. Effektmål for 1. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med kræft i æggestokkene (klinisk spørgsmål 4.1 og 4.2). For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål*	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	En forskel på 4 måneder	
			OS-rate ved 5 år	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på 6 måneder	
			PFS-rate ved 2 år	En forskel på 10 %-point	5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point
			Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på 10 %-point	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der viser en klinisk relevant ændring i livskvalitet	En forskel på 10 %-point	5 %-point

Tabel 3. Effektmål for 2. linje vedligeholdelsesbehandling af patienter med platin sensitiv kræft i æggestokkene (klinisk spørgsmål 4.3). For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål*	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	En forskel på 3 måneder	
			OS-rate ved 2 år	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på 4 måneder	
			PFS-rate ved 1 år	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige	Andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger	En forskel på 5 %-point	2,5 %-point

		symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	En forskel på 10 %-point	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der viser en klinisk relevant ændring i livskvalitet	En forskel på 10 %-point	5 %-point

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag.

Kræft i æggestokkene er en livstruende sygdom, og fagudvalget betragter derfor OS som et kritisk effektmål for alle prognosegrupper. For gruppen af nydiagnosticerede patienter i stadie III-IV er 2- og 5-årsoverlevelsen henholdsvis 51 % og 21 %, og median OS er ca. 24 måneder [4]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i OS-rate ved 5 år på 5 %-point og en absolut forskel for median OS på 4 måneder mellem lægemidler er klinisk relevant. For gruppen af recidiverende, platinsensitive patienter, som ikke modtager vedligeholdelsesbehandling, vurderer fagudvalget, at diagnosen er dårligere end for de nydiagnosticerede patienter. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i OS-rate ved 2 år på 5 %-point og en absolut forskel for median OS på 3 måneder mellem lægemidler er klinisk relevant.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til *Response Evaluation Criteria i Solid Tumors (RECIST)*-kriterierne [9] eller til død.

Fagudvalget mener, at PFS kan anvendes som surrogatmål for OS inden for området. PFS er ofte anvendt som det primære effektmål i randomiserede kontrollerede forsøg, som undersøger lægemidler til behandling af kræft i æggestokkene. Fagudvalget forventer, at modne data for PFS – modsat OS – er tilgængelige for alle de lægemidler, der skal behandles i vejledningen, og finder derfor, at det på nuværende tidspunkt er det bedste mål til sammenligning af de aktuelle lægemidlers effekt. Fagudvalget pointerer desuden, at PFS ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger på samme måde som OS, hvilket de anser som en væsentlig fordel. Fagudvalget er dog opmærksomme på, at validiteten af PFS som surrogat for OS er uklar, fordi sammenhængen mellem OS og PFS ikke er dokumenteret for behandling af kræft i æggestokkene. Fagudvalget sætter derfor højere krav til effekten på PFS end på OS (se tabel 2 og 3).

PFS ved vedligeholdelsesbehandling afspejler desuden tiden til næste linje med platinbaseret kemoterapi, hvor længden af det platinfrie interval er bestemmende for valg af efterfølgende behandling. Fagudvalget anser dette som en vigtig patientrelateret parameter, idet behandling med kemoterapi er forbundet med mange bivirkninger og dermed påvirker patienternes befindende.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at PFS er et kritisk effektmål for alle prognosegrupper. For gruppen af nydiagnosticerede patienter, som ikke modtager vedligeholdelsesbehandling, er PFS-raten ved 2 år ca. 40 %, og median PFS er ca. 14 måneder [10]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i PFS-

rate ved 2 år på 10 %-point og en absolut forskel på median PFS på 6 måneder mellem lægemidlerne er klinisk relevant. For gruppen af platinsensitive recidiverende patienter, som ikke modtager vedligeholdelsesbehandling, er PFS-raten ved 1 år ca. 20 %, og median PFS er ca. 5 måneder [11,12]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i PFS-rate ved 1 år på 5 %-point og en absolut forskel på median PFS på 4 måneder mellem lægemidlerne er klinisk relevant.

Bivirkninger

Bivirkninger (toksicitet) belyser de negative konsekvenser, patienterne kan opleve ved behandling med lægemidlet. Forbedret OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget anser derfor bivirkninger som et kritisk effektmål for alle prognosegrupper. Effektmålet vurderes samlet ud fra behandlingsophør på grund af bivirkninger og bivirkninger grad 3-4 (CTC etc.), som er to kvantitative opgørelser, som belyser tolerabilitet og hyppigheden af alvorlige og livstruende bivirkninger. Såfremt data for bivirkninger ikke er tilgængelige, ønsker fagudvalget data opgjort for uønskede hændelser.

Fagudvalget ønsker desuden at vurdere typen, alvorligheden, hyppigheden og håndterbarheden af de forskellige bivirkninger baseret på data fra de kliniske studier og lægemidlernes produktresumé for kvalitativt at kunne analysere forskelle mellem interventionerne.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Fagudvalget ønsker en opgørelse over forskellen i andelen af patienter, som ophører behandling grundet bivirkninger ved længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point.

Bivirkninger grad 3-4

Forekomst af bivirkninger grad 3-4, defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.0 [13], er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet.

Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 og/eller 4 ved længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 %-point.

Vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, som fagudvalget vurderer at være af vigtig betydning for alle prognosegrupper. Dette effektmål forventes også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved lægemidlerne påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget ønsker at belyse livskvalitet med et spørgeskema udarbejdet specifikt til patienter med kræft i æggestokkene, Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O). Hvis data ikke er tilgængelige for dette redskab, ønsker fagudvalget at se data for EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D). De to spørgeskemaer er kort beskrevet nedenfor:

Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O)

FACT-O er et sygdomsspecifikt spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kræft i æggestokkene. Spørgeskemaet består af fem domæner: fysisk velvære (7 spørgsmål), socialt velvære (7 spørgsmål), følelsesmæssigt velvære (6 spørgsmål), funktionelt velvære (7 spørgsmål) og en subskala specifik for kræft i æggestokkene (11 spørgsmål). Hvert spørgsmål scores på en 5-point Likertskala fra 0 (ingen) til 4 (rigtig meget). En høj samlet score repræsenterer høj livskvalitet [14]. En ændring i score fra baseline på mindst 10 % på en skala fra 0-152 indikerer en klinisk relevant ændring i livskvalitet [15].

EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D)

EQ-5D er et generisk instrument, udviklet med henblik på at vurdere helbredsrelateret livskvalitet på tværs af sygdomme. Det består af fem domæner, som vedrører henholdsvis mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, hvor man skal afkrydse, i hvor høj grad man har problemer inden for hvert område. Dertil angiver patienten en score på en visuel analog skala, som angiver en overordnet livskvalitet på en skala fra 0-100. EQ-5D-index score går fra 0-1, hvor 1 er det bedst tænkelige helbred. Den mindste klinisk relevante forskel er for patienter med kræft defineret som 0,08 på EQ-5D-index score og 7 point på VAS [16].

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som andelen af patienter, der viser en klinisk relevant ændring i livskvalitet fra baseline. Hvis der foreligger data fra flere spørgeskemaer, vil sammenligningen basere sig på redskabet med højest prioritet. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant.

5 Andre overvejelser

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer, monitoreringskrav og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området. Fagudvalget vil tage stilling til, hvorvidt PARP-hæmmere kan anvendes sekventielt. Hvis der ikke foreligger evidens for dette, vil fagudvalget foretage en klinisk faglig vurdering.

6 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [17].

7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Da flere af de lægemidler, som skal indgå i behandlingsvejledningen, er godkendt inden for det sidste år, forventes der ikke at foreligge relevante guidelines på hverken engelsk eller nordiske sprog. Der søges derfor udelukkende efter primærlitteratur.

7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Da flere af de lægemidler, som skal indgå i behandlingsvejledningen, er godkendt inden for det sidste år, forventes der ikke at foreligge relevante systematiske oversigtsartikler på området. Der søges derfor udelukkende efter primærlitteratur.

Litteratursøgningen efter primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærartikler		X	X	X

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne: olaparib, niraparib, rucaparib og bevacizumab inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne: Lynparza, Zejula, Rubraca og Avastin. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. Søgning efter patientpræferencer og -værdier udføres ved anvendelse af et valideret søgefilter.

7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredjepart.

8 Kvalitetsvurdering

Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

9 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

For tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS ekstraheres primært hazard ratio som mål på effekt. Hvis denne ikke er tilgængelig for et studie, ekstraheres median overlevelse og antal hændelser i stedet.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau.

For dikotome effektmål vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio). For OS og PFS vil den relative forskel mellem forskellige behandlinger blive udtrykt ved hjælp af hazard ratio (HR). For øvrige dikotome effektmål vil relative forskelle primært beskrives ved hjælp af den relative risiko (RR).

Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som er defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder), i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på den arm-baserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [18]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i WinBUGS version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser baseres på normal likelihoods for tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS og på binomial likelihoods for øvrige dikotome effektmål. For OS og PFS er den statistiske model baseret på logHR med vage priors for studiebaseline samt basale parametre (normalfordeling med gennemsnit 0 og standardafvigelse på 0,000001). Ved estimation af HR for OS og PFS vil metoden beskrevet i Woods et al. [19] blive benyttet. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed-effects model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random-effects modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve (surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)). De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimerede på effekt (inklusive kredibel-intervaller) og vurderingen af evidensens kvalitet.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

10 Referencer

1. 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.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=242&country=208>
3. 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* [internet]. 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555088>
4. Hare-bruun H. Dansk Gynækologisk Cancer Database Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. 2017;
5. Galic V, Coleman RL, Herzog TJ. Unmet Needs in Ovarian Cancer : Dividing Histologic Subtypes to Exploit Novel Targets and Pathways. 2013;698–707.
6. Huang Y. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis. An updated meta-analysis. 2017;
7. Charlotte Lautrup, Uffe Birk Jensen, Anders Bojesen, Mads Thomassen, Thomas van Overeem Hansen, Anne-Marie Gerdes, Jan Blaakær, Henrik Roed, Ulla Peen, Karina Dahl Steffensen, Bente Lund, Lotte Nedergaard Thomsen EH. Forslag til national guideline for genetisk udredning af patienter med ovariecancer . 2018. 1–4 sider.
8. DGCG. 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer. 2016;1–25. Tilgængelig fra: <http://www.dgcg.dk/>
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
10. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;2495–505.
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. 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* [internet]. 2014;15(8):852–61. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1)
13. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for

Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.

14. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *J Clin Oncol* [internet]. 2001 [citeret 16. april 2018];19(6):1809–17. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.6.1809>
15. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Zee B, Tu D. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials : basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 2005;41:280–7.
16. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
17. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde version 1.1 [internet]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/4268/metodehaandbog-for-terapiomraader.pdf>
18. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* [internet]. 2008 [citeret 24. august 2018];17(3):279–301. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280207080643>
19. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10.

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i æggestokkene

Formand	Indstillet af
Trine Jakobi Nøttrup Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland, Region Sjælland og Region Hovedstaden
Jacob Christian Lindegaard Overlæge	Region Midtjylland
Trine Lembrecht Jørgensen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
Gabor Liposits Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Trine Zeeberg Iversen Afdelingslæge	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

Medicinrådets sekretariat

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

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet.