

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_034

Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

26-03-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Zejula (niraparib). Legemiddelverket har *oppsummert* effekt og sikkerhet ved bruk av niraparib i henhold til *ID2020_034: Niraparib (Zejula) - Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi*. Dette bruksområdet er noe snevrere enn godkjent indikasjon.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline.

Bakgrunn

PARP-hemmeren niraparib er tidligere innført og tatt i bruk i norsk klinisk praksis som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med *tilbakefall* av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi. Denne oppsummeringen omhandler samme pasientgruppe, men gjelder vedlikeholdsbehandling i 1. linje.

Den generelle kliniske effekten av niraparib ved behandling av BRCA 1/2 positiv, avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det estimeres at det vil være om lag 31 nye pasienter per år som er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med niraparib etter førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Behandling av BRCA 1/2 positiv, avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft i norsk klinisk praksis

Primær behandling består av kirurgi, hvor formålet er å fjerne alt svulstev. Ved avansert ovarialkreft (stadium II – IV) er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon etterfulgt av kjemoterapi, hvor platinabasert kjemoterapi er standard. Kjemoterapi bør startes så snart pasienten er restituert etter kirurgi. Vedlikeholdsbehandling startes opp etter kjemoterapi for å forlenge tiden til tilbakefall. Pasienter med BRCA 1/2-mutert, avansert, høygradig kreft som har respondert etter fullført førstelinje platinabasert kjemoterapi tilbys i dag behandling med olaparib. Det foreligger et LIS-anbud på det aktuelle terapiområdet (eggstokkreft, BRCA positive pasienter), hvor olaparib er rangert som førstevalg.

Effektdokumentasjon

PRIMA-studien er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert multisenter fase III studie hvor effekt og sikkerhet ved å legge til niraparib etter avsluttet platinabasert kjemoterapi i første linje hos responderende pasienter ble undersøkt.

PRIMA-studien viser en klinisk og statistisk signifikant økning av median BICR (blindet sentral komité)-vurdert PFS på 11.5 måneder i homolog rekombinasjonsdefekt (HRD)-populasjonen ved å legge til niraparib. En stor andel av denne populasjonen har BRCA-mutasjoner. Median PFS for niraparib-armen var 21.9 måneder, mens den var 10.4 måneder for placeboarmen etter en oppfølgingsstid på om lag 28 måneder. Hazard ratio (HR) var 0,43.

GlaxoSmithKline har gjennomført en subgruppe-analyse for HRD-populasjonen med BRCA-mutasjoner. Denne populasjonen hadde en median PFS på 22.1 måneder i niraparib-armen og 10.9 måneder i placebo-armen. Hazard ratio (HR) indikerer lengre tid til progresjon (HR 0.4).

Data for OS var fremdeles umodne og median OS ble ikke nådd.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Det er blitt beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17-18 QALY for denne pasientpopulasjonen i en tidligere metodevurdering (1) med utgangspunkt i at det ikke gis vedlikeholdsbehandling i første linje.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Niraparib vil kunne inngå i onkologi-anbudet. Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|---|-----------|
| FORORD..... | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| INNHALDSFORTEGNELSE | 5 |
| LOGG | 6 |
| ORDLISTE | 7 |
| 1 BAKGRUNN..... | 8 |
| 1.1 PROBLEMSTILLING | 8 |
| 1.2 EPITELIAL OVARIAL-, EGGLEDER- OG PERITONEALKREFT | 8 |
| 1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> | 9 |
| 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP..... | 9 |
| 1.4 BEHANDLING AV EPITELIAL OVARIAL, EGGLEDER OG PRIMÆR PERITONEALKREFT | 9 |
| 1.4.1 <i>Behandling med niraparib</i> | 9 |
| 1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> | 10 |
| 1.4.3 <i>Plassering av niraparib i behandlingstilbudet</i> | 11 |
| 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON | 12 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER | 12 |
| REFERANSER..... | 23 |
| VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)..... | 24 |

LOGG

| | | |
|---|---|--|
| Bestillings-ID: | ID2020_034 <i>Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.</i> | |
| Ordlyd i bestilling: | Forenklet metodevurdering | |
| Forslagstiller: | Myndighet, Statens legemiddelverk | |
| Legemiddelfirma: | GlaxoSmithKline | |
| Preparat: | Zejula | |
| Virkestoff: | Niraparib | |
| Indikasjon: | Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med avansert (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi. | |
| ATC-nr: | L01XX54 | |
| Prosess | | |
| Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen | 27-10-2020 | |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | 22-06-2020 | |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 21-09-2020 | |
| Klinikere kontaktet for første gang | - | |
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket. | 23-12-2020 | |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon | 23-12-2020 | |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket | 23-12-2020 | |
| Rapport ferdigstilt: | 26-03-2020 | |
| Saksbehandlingstid: | 186 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 186 dager. | |
| Saksutredere: | Maria Lexberg | |

ORDLISTE

| | |
|--------|---|
| APT | Absolutt prognosetap |
| AUP | Apotekenes utsalgspris |
| BICR | Blinded Independent Central Review |
| BRCA | Breast Cancer gene |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CR | Komplett respons |
| DSB | DNA double-strand break |
| FIGO | The International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| HR | Hazard ratio |
| HRD | Homolog rekombinasjonsdefekt |
| IKER | Inkrementell kostnadseffektivitetsratio |
| LIS | Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler |
| MVA | Merverdiavgift |
| OS | Totaloverlevelse |
| PARP | poly(ADP-ribose)polymerase |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| PR | Delvis respons |
| QALY | Kvalitetsjustert leveår |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumours |
| TEAE | Behandlingsindusert bivirkning |

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes niraparib (Zejula) til behandling av BRCA 1/2 positiv, avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av niraparib sammenlignet med placebo i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2020_034).

PARP-hemmeren niraparib er tidligere innført og tatt i bruk i norsk klinisk praksis som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi. I oktober 2020 ble det gitt markedsføringstillatelse for indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av niraparib til behandling av BRCA 1/2 positiv, avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

1.2 EPITELIAL OVARIAL-, EGGLEDER- OG PERITONEALKREFT

Eggstokkreft er svulst lokalisert i den ene eller begge eggstokkene og omfatter flere svulsttyper (2, 3). Det skilles mellom eggstokkreft av epitelial og ikke-epitelial type. Epiteliale eggstokksvulster utvikles fra celler på eggstokkens ytre overflate, mens ikke-epiteliale eggstokksvulster utgår fra germinalceller eller kjønnsstreng-/støttesceller. Egglederne ligger veldig nært eggstokkene og en kreft som utvikler seg i egglederen kan lett spre seg derfra til eggstokken og/eller bukhinnen (peritoneum). Kreft i eggstokk og eggleder kan være vanskelig å skille. Symptomene er ofte vage og diffuse, noe som gjør at sykdommen kan være vanskelig å oppdage og at det oppdages i et senere stadium. Ansamling av væske i buken kan hos mange være første tegn på kreftsykdom. Risiko for å utvikle kreft i eggstokk og eggleder øker med alderen.

I Norge benyttes stadieinndeling ved FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) (retningslinjene) (4):

- Stadium I: Tumor begrenset til eggstokk(ene) eller eggleder(e).
- Stadium II: Tumor i en eller begge eggstokker eller eggledere med utbredelse begrenset til bekkenet eller primær peritoneal cancer.
- Stadium III: Tumor i en eller begge eggstokker eller eggledere eller primær peritoneal cancer, med (verifisert) spredning utenfor bekkenet, men begrenset til bukhulen og/eller metastaser til lymfeknuter retroperitonealt (bekken eller para-aortalt).
- Stadium IV: Fjernmetastaser ekskl. peritoneale metastaser.

Sykdommen er høygradig dersom den er i stadium III eller IV. Pasienten har høy risiko for tilbakefall ved stadium IIIc og IV. Ved stadium IIIc er metastaser på mer enn 2 cm lokalisert i øvre del av buken, med eller uten positive retroperitoneale lymfeknuter.

Familiær opphoping utgjør 10–15 % av tilfellene, og skyldes oftest sykdomsgivende mutasjoner i BRCA1 (BRCA1 Cancer gene 1) og BRCA2 (BRCA2 Cancer gene 2) genene. BRCA1 og BRCA2 er gener som

produserer proteiner som hjelper til med å reparere skadet DNA via homolog rekombinasjon (5). Genene kalles noen ganger tumorundertrykkende gener, fordi kreft kan utvikles når de har visse mutasjoner. BRCA1/2 mutasjoner fører til svekkelse av homolog rekombinasjon som omtales som homolog rekombinasjondefekt (HRD) (6). HRD kan også forekomme på grunn av endringer av andre gener som er involvert i homolog rekombinasjon – derfor har ikke alle pasienter med HRD også BRCA1/2 mutasjoner.

Mennesker som arver BRCA1/2 med skadelige mutasjoner, har økt risiko for flere kreftformer - spesielt bryst- og eggstokkreft, men også flere typer kreft. I tillegg har disse menneskene også en tendens til å utvikle kreft i yngre alder enn personer som ikke har en slik BRCA-variant.

1.2.1 Pasientgrunnlag

I Norge er eggstokkreft den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner og i 2019 fikk 528 kvinner denne diagnosen (7). Forekomsten av krefttypen øker med alderen. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 59 år, men alderen er noe lavere for pasienter med BRCA mutasjoner. I metodevurderingen av olaparib for samme pasientpopulasjon antok Legemiddelverket en pasientpopulasjon på om lag 31 nye pasienter per år som vil være aktuelle for olaparib i førstelinje (1).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom GlaxoSmithKline dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 17-18 QALYs (1). Den omtalte metodevurderingen har som utgangspunkt at det ikke gis vedlikeholdsbehandling i første linje.

1.4 BEHANDLING AV EPITELIAL OVARIAL, EGGLEDER OG PRIMÆR PERITONEALKREFT

1.4.1 Behandling med niraparib

- Indikasjon
Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med avansert (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi. Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi. Relevant indikasjon for denne oppsummeringen er den førstnevnte.

- **Virkningsmekanisme**
Hemmer poly(adenosine diphosphate [ADP]–ribose) polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som spiller en rolle i DNA-reparasjon. Niraparib-indusert cytotoxisitet kan involvere hemming av PARPs enzymatiske aktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød.
- **Dosering**
Anbefalt startdose 2 kapsler à 100 mg 1 gang daglig, tilsv. en total døgndose på 200 mg. For pasienter ≥ 77 kg og med trombocyttdier ved baseline $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, er anbefalt startdose 3 kapsler à 100 mg 1 gang daglig. Det er anbefalt å fortsette behandlingen frem til sykdomsprogresjon eller toksisitet. Dersom pasientene opplever alvorlige bivirkninger, anbefales det som regel først å avbryte behandlingen (i høyst 28 sammenhengende dager) for å la pasienten restitueres fra bivirkningen, og deretter starte på nytt med samme dose. Dosereduksjoner kan utføres basert på bivirkninger.
- **Bivirkninger**
Bivirkninger av alle grader som forekom hos $\geq 10\%$ av de 851 pasientene som fikk Zejula som monoterapi i de samlende PRIMA- (enten 200 mg eller 300 mg startdose) og NOVA-studiene, var kvalme, anemi, trombocytopeni, fatigue, konstipasjon, oppkast, hodepine, insomni, redusert trombocyttdi, nøydropeni, abdominalsmerter, redusert appetitt, diaré, dyspné, hypertensjon, asteni, svimmelhet, redusert nøytrofilverdi, hoste, artralgi, ryggmerter, redusert leukocyttdi og hetetokter. De vanligste alvorlige bivirkningene $> 1\%$ (behandlingsrelaterte frekvenser) var trombocytopeni og anemi.

Det henvises til preparatomtalen for Zejula (niraparib) for ytterligere beskrivelse (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for behandling av eggstokkreft, egglederkreft og bukhinnekreft publisert i 2020 (4).

Primær behandling består av kirurgi, hvor formålet er å fjerne alt svulstvev. Pasienter med eggstokkreft i stadium I har lav risiko for tilbakefall og trenger ikke tillegg av kjemoterapi. Ved avansert ovarialkreft (stadium II – IV) er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon etterfulgt av kjemoterapi, hvor platinabasert kjemoterapi (kombinasjonsbehandling med karboplatin (AUC=5, GFR 40–125 ml/min) og paklitaxel (175 mg/m²) iv, 6 kurer med 3 ukers intervaller) er standard. Kjemoterapi bør startes så snart pasienten er restituert etter kirurgi.

Vedlikeholdsbehandling startes opp etter kjemoterapi for å forlenge tiden til tilbakefall. Det er særlig pasienter med høygradig kreft eller pasienter med høy risiko for tilbakefall som tilbys enten en PARP-inhibitor eller bevacizumab, som er et antistoff som binder og inhiberer vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF).

PARP-inhibitor har best effekt der det foreligger BRCA1/2 mutasjon etter respons på platinabasert kjemoterapi. Per i dag er olaparib godkjent som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert, høygradig kreft i eggstokk-, eggleder-

eller bukhinnekreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter fullført førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Alternativer vil være «vent og se»/monitorering for sykdomsutvikling eller vedlikeholdsbehandling med bevacizumab. Sistnevnte er anbefalt i de nasjonale retningslinjene for pasienter med høy risiko for tilbakefall, dvs. pasienter med sykdom i stadium IIIC med resttumor etter operasjon, samt stadium IV. Bevacizumab har en indikasjon som åpner for bruk uavhengig av BRCA status.

Det foreligger et LIS-anbud på det aktuelle terapiområdet (eggstokkreft, BRCA positive pasienter), hvor olaparib er rangert som eneste førstevalg, se Tabell 1.

Tabell 1. Anbud sykehusinnkjøp – eggstokkreft (9)

Eggstokkreft

BRCA positiv pasienter

| Rangering | Anbefalt behandling | Legemiddelkostnad per måned | Dosering og admin.form |
|------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Førstevalg | olaparib (Lynparza®)* | | 300 mg tablett 2 ganger daglig |
| Førstevalg | olaparib (Lynparza®)* | | 400 mg kapsel 2 ganger daglig |

*Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:
 - som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft.
 - som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III og IV) BRCA1/2-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig kreft i eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter fullført førstelinje platinabasert kjemoterapi.

1.4.3 Plassering av niraparib i behandlingstilbudet

Niraparib er indisert til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med avansert (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi. Dette er samme bruksområde som for olaparib som er på markedet i dag. Olaparib er innført ved bruk hos pasienter både med og uten BRCA1/2 mutasjoner (innføring for pasienter uten BRCA mutasjoner gjelder kun 2L). Det antas at niraparib, som i denne metodevurderingen er begrenset til bruk hos pasienter med BRCA1/2 mutasjoner, ikke vil utvide bruken av legemidler ved BRCA mutert epithelial ovarial, eggleder og primær peritonealkreft i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for PARP-inhibitorer (olaparib). For pasienter uten påvist BRCA1/2 mutasjoner er det bestilt en separat metodevurdering for niraparib som inkluderer en kostnad-nytte vurdering (ID2020_050).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

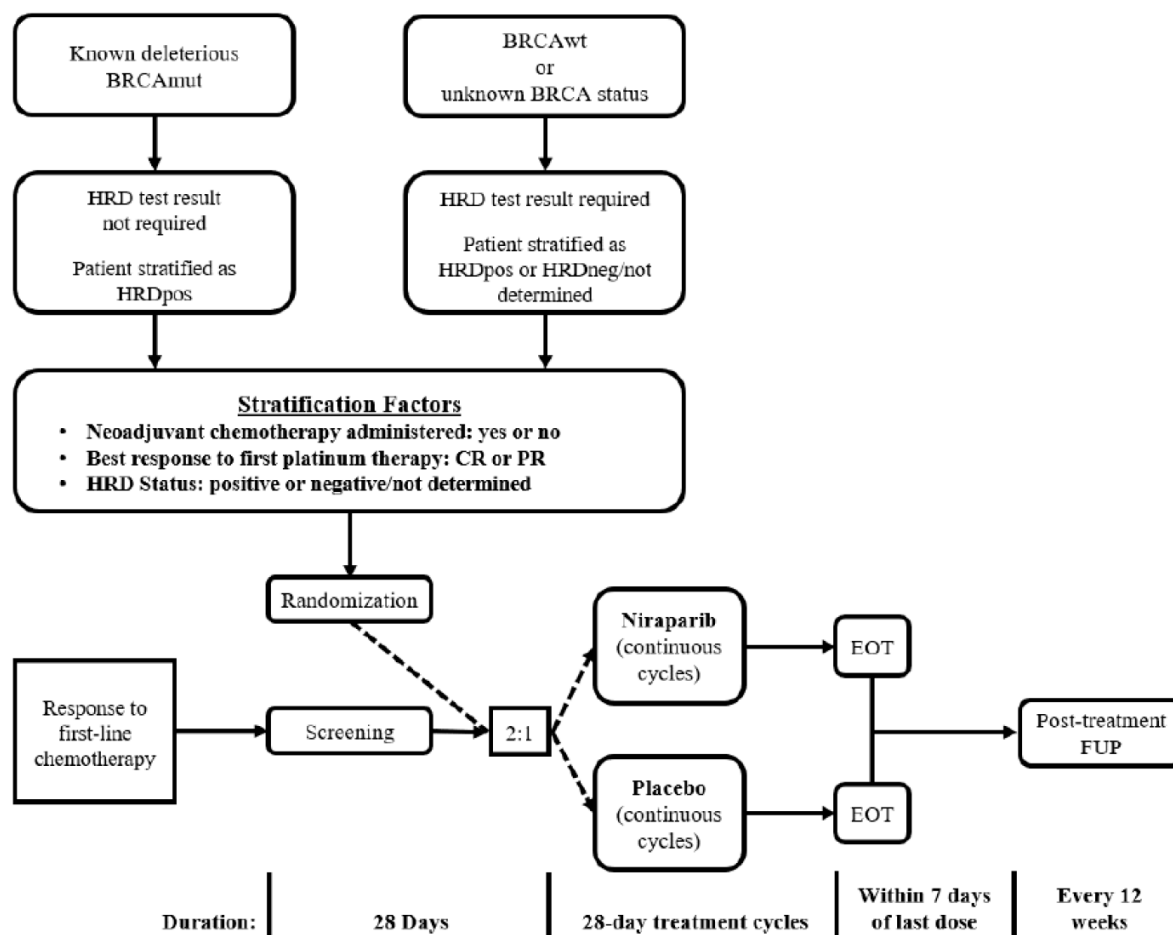
Tabell 2. Oversikt over relevant studie.

| Studie | Populasjon | Intervensjon | Kontrollgruppe | Primære utfallsmål | Sekundære utfallsmål |
|---|---|--|----------------|--------------------|---|
| PRIMA NCT02655016 , Blindet RCT, fase III. | Voksne pasienter med avansert eggstokkreft som har respondert på platinabasert kjemoterapi i første linje (N=733) | Niraparib 300 mg peroralt administrert hver dag til progresjon. Protokollen ble endret 27.11.2017 til 200 mg daglig for pasienter under 77 kg og med antall trombocytter på under 150.000 pr mm ³ . | Placebo | - PFS | - OS - Tid til første etterfølgende behandling |

Studiedesign:

PRIMA-studien er en dobbeltblindet, multisenter, randomisert, placebokontrollert 2: 1 (niraparib: placebo) fase III studie hos pasienter med eggstokkreft, eggleder eller primær peritoneal kreft, samlet referert til som eggstokkreft. PRIMA var designet for å se på effekten (progresjonsfri overlevelse (PFS)) av niraparib hos pasienter med HRD-svulster og de uten HRD. Pasientene var stratifisert etter om de hadde fått neoadjuvant behandling, en komplett (CR) eller delvis respons (PR) på platinabasert kjemoterapi og etter HRD status (positiv, negativ, eller ikke bestemt). I denne oppsummeringen fokuseres det på den HRD-positive populasjonen, hvor flertallet av pasientene har svulster med BRCA-mutasjoner. BRCA-mutasjonsstatus blir i dag brukt som biomarkør i klinisk praksis ved eggstokkreft – homolog rekombinasjon-status blir derimot ikke brukt.

Pasientene fikk deretter administrert niraparib eller placebo oralt en gang daglig i 28-dagers sykluser i 36 måneder eller til sykdomsprogresjon (Figur 1). Personer som ble randomisert til placebo fikk i løpet av studien ikke krysse over til niraparib-armen.



Figur 1. PRIMA studiedesign (10). EOT: end of treatment, FUP: follow-up.

Pasientpopulasjon:

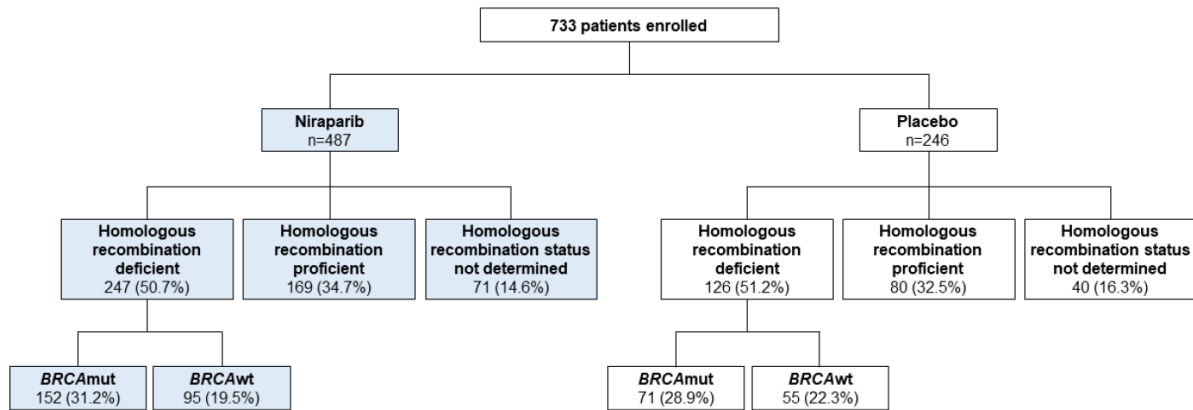
For å være kvalifisert for studien, må pasientene ha blitt diagnostisert med avansert (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft og ha fullført platinabasert kjemoterapi. Alle pasientene må ha mottatt minst 6 og ikke mer enn 9 sykluser av førstelinje eller neoadjuvant / adjuvant platinabasert kjemoterapi. I tillegg må pasientene ha oppnådd CR eller PR på kjemoterapien. Eksklusjonskriterier var blant annet at pasientene skulle motta bevacizumab som vedlikeholdsbehandling eller har allerede tidligere blitt behandlet med en PARP-inhibitor. Et utdrag av inklusjons- og eksklusjonskriteriene ses i Tabell 3.

Tabell 3. Inklusjons- og eksklusjonskriterier i PRIMA (11).

| | Alder: ≥ 18 år |
|----------------------|---|
| Inklusjonskriterier | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologisk bekreftet diagnose av avansert (FIGO stadium III eller IV) høygradig ovariekreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft, som har fullført platinabasert kjemoterapi ▪ klinisk komplett respons eller delvis respons etter fullført kjemoterapi. ▪ Pasienten må randomiseres innen 12 uker fra den første dagen i den siste syklusen med kjemoterapi. ▪ Alle pasienter i fase IV er kvalifiserte. Fase III-pasienter må ha synlig gjenværende sykdom etter primæroperasjon. Pasienter med inoperabel stadium III og IV sykdom er kvalifiserte. ▪ Må være villige til å gjøre en HRD-test. ▪ Pasienter i fertil alder må ha en negativ graviditetstest 72 timer før første dosering. |
| Eksklusjonskriterier | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasienten har mucinøst eller klarcellet subtype av epitelial eggstokkreft, blandet sarkom eller udifferensiert eggstokkreft ▪ Pasienten har gjennomgått debulking-kirurgi >2 ganger ▪ Pasienten skal motta bevacizumab som vedlikeholdsbehandling ▪ Pasienten har hatt tidligere blitt behandlet med en PARP-hemmer ▪ Pasient er blitt diagnostisert og / eller behandlet for invasiv kreft (annen type enn krefttypen i studien) mindre enn 5 år før studie-påmeldingen. ▪ Pasienten er gravid, ammer eller forventer å bli gravid, mens hun får studiebehandling og 180 dager etter siste dose i studien. |

Svulstprøver ble testet for å identifisere de med HRD (myChoice test, Myriad Genetics). Testen er en analyse for homolog rekombinasjon som kvantifiserer genomisk ustabilitet av svulsten og parallelt oppdager og klassifiserer varianter i BRCA1 og BRCA2. HRD-testresultatet måtte være tilgjengelig før randomisering og brukes til stratifisering. HRD ble definert som tilstedeværelsen av en skadelig BRCA-mutasjon, en score på minst 42 på myChoice-testen, eller begge deler. Høyere testpoeng (som varierer fra 1 til 100), er en indikasjon på et større antall genomiske abnormiteter.

Av de 733 pasientene som hadde gjennomgått randomisering, hadde 373 (50,9%) svulster med homolog rekombinasjonsdefekt ved myChoice-testing; av disse pasientene hadde 223 svulster med BRCA-mutasjoner, og 150 hadde svulster uten BRCA-mutasjoner (11). Som det kommer frem her, har ikke alle pasientene i HDR-populasjonen også BRCA-mutasjoner. Fordelingen vises i Figur 2.



mut, mutated; wt, wild type.

Figur 2. BRCA-mutasjonsstatus hos pasientene i PRIMA-studien (11)

Ettersom denne oppsummeringen bare gjelder pasienter med BRCA1/2 mutasjon, fokuseres det heretter på HRD-populasjonen. Median alder for denne populasjonen i studien var 58 år (Tabell 4). De fleste (>50 %) hadde en ECOG score på 0, FIGO IIIc stadium, serøs ovariekreft og hadde mottatt neoadjuvant kjemoterapi. Over 70 % hadde fått CR etter platinabasert kjemoterapi. Mer enn 65 % fikk 6 sykluser av platinabasert kjemoterapi, som også er standard i Norge, men litt over 20 % fikk 7-9 sykluser. For de øvrige manglet det data.

Sykdomshistorie og baselinekarakteristika var godt balansert på tvers av behandlingsgruppene.

Tabell 4. Baseline pasient- og sykdomskarakteristika PRIMA-studien (11)

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

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

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

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

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

Dosering:

Pasienter ble administrert niraparib eller placebo ved bruk av 100 mg kapsler oralt en gang daglig i 28-dagers sykluser i 36 måneder eller til sykdomsprogresjon. Ved oppstart av studien (1. desember 2016) fikk alle pasientene 300 mg som startdose. 16. november 2017 ble det gjort en protokollendring for å endre startdosen for studiebehandling til enten 300 mg eller 200 mg basert på pasientens baseline kroppsvekt og / eller antall trombocytter, se tabellen nedenfor. Lav kroppsvekt og lavt antall trombocytter ved baseline ble identifisert som prediktorer for trombocytopeni, som er en av de hyppigste alvorlige bivirkningene. Av den grunn ble denne alternative doseringsalgoritmen foreslått for å redusere risikoen for denne bivirkningen (10).

Tabell 5. Anbefalt startdose (10)

| Baseline kriterium | Startdose |
|---|---|
| ≥77 kg og ≥150.000 trombocytter pr. µl | 300 mg (3x 100 mg kapsler) eller placebo (3 kapsler) daglig |
| <77 kg eller <150.000 trombocytter pr. µl | 200 mg (2x 100 mg kapsler) eller placebo (2 kapsler) daglig |

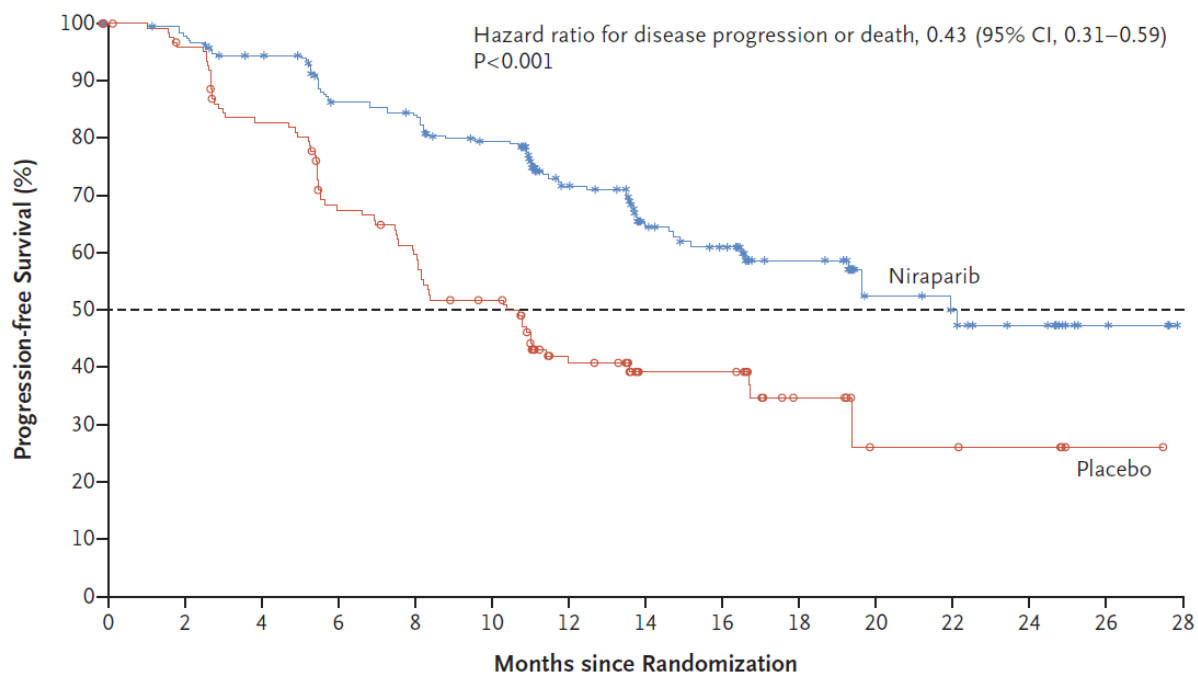
PRIMA var ikke designet med hensikt å studere forskjellige startdoser.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) har vurdert dette i Zejula vurderingsrapporten. De konkluderer med, basert på tilgjengelig data og kunnskap, at man ikke kan bekrefte at det ikke er noe tap av effekt med startdosen på 200 mg. De påpeker at det ser ut som om effekten ikke opprettholdes på lik linje når man sammenligner startdosen på 300 mg med 200 mg. Dette gjelder både for hele pasientpopulasjonen og HRD-positive. Det påpekes også at den potensielle effekt-reduksjonen ser ut til å være beskjeden og at tilgjengelig data ikke er robust nok, pga få pasienter som fikk den lavere dosen, til å trekke en klar konklusjon (10).

Utfallsmål:

Behandling med niraparib forlenget median PFS med 11.5 måneder sammenlignet med placebo i HRD-populasjonen, uavhengig av startdoseringen. Median RECIST v1.1-definert PFS ble BICR-vurdert og var på 21.9 måneder (95% CI: 19.3, NE) i niraparib-armen og 10.4 (95% CI: 8.1, 12.1) måneder i placebo-armen (HR 0.43 [95% KI: 0.310, 0.588]; p<0.0001) (Figur 3).

A Progression-free Survival in Population with Homologous-Recombination Deficiency



No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Niraparib | 247 | 231 | 215 | 189 | 184 | 168 | 111 | 76 | 66 | 42 | 22 | 19 | 13 | 4 | 0 |
| Placebo | 126 | 117 | 99 | 79 | 70 | 57 | 34 | 21 | 21 | 11 | 5 | 5 | 4 | 1 | 0 |

Figur 3. PFS i pasientpopulasjonen med HRD (11)

Overall survival (OS) var i PRIMA-studien et sekundærendepunkt og dataene var ved datakutt (17.05.2019) umodne og median OS ble ikke nådd (Tabell 6).

Tabell 6. OS-data fra PRIMA (11)

| Endpoint | Homologous Recombination Deficient | | Homologous Recombination Proficient | | Overall Population | |
|-------------------|--|--------------------|---|-------------------|----------------------|--------------------|
| | Niraparib (n=247) | Placebo (n=126) | Niraparib (n=169) | Placebo (n=80) | Niraparib (n=487) | Placebo (n=246) |
| | Overall survival* | | | | | |
| 24-month survival | 91% | 85% | 81% | 59% | 84% | 77% |
| HR (95% CI) | 0.61 (0.27–1.39) | | 0.51 (0.27–0.97) | | 0.70 (0.44–1.11) | |

*Overall Survival data maturity: 10.8% data maturity in overall population. Median estimates were not shown due to low event rate and insufficient follow-up time.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

Ikke alle i HRD-populasjonen har svulster med BRCA1/2-mutasjoner. GlaxoSmithKline har også gjort en subgruppe-analyse for HRD-populasjonen med BRCA-mutasjon og pasienter uten mutasjon. Resultatene fra denne analysen ses i Tabell 7. For de pasientene som er i samsvar med den bestilte metodevurderingen - dvs. HRD-populasjonen med BRCA-mutasjoner (N= 223), ble det rapportert en median PFS på 22.1 måneder (95% KI: 19.3, NE) i niraparib-armen og 10.9 (95% KI: 8.0, 19.4) måneder i placebo-armen. Hazard ratio (HR) indikerer en noe lengre tid til progresjon (HR 0.4, KI, 0.27 – 0.62) i denne subgruppen.

Tabell 7. PFS i pasientpopulasjonen med HRD status og BRCA-mutasjon (11)

| PFS | Homologous recombination deficient, <i>BRCA</i> mut | | Homologous recombination deficient, <i>BRCA</i> wt | | Homologous recombination proficient | |
|---------------|---|-------------------|--|-------------------|---|-------------------|
| | Niraparib (n=152) | Placebo (n=71) | Niraparib (n=95) | Placebo (n=55) | Niraparib (n=169) | Placebo (n=80) |
| | Median | 22.1 | 10.9 | 19.6 | 8.2 | 8.1 |
| (95% CI) — mo | (19.3–NE) | (8.0–19.4) | (13.6–NE) | (6.7–16.8) | (5.7–9.4) | (4.0–7.3) |
| HR (95% CI) | 0.40 (0.27–0.62) | | 0.50 (0.31–0.83) | | 0.68 (0.49–0.94) | |
| P value | <0.001 | | 0.006 | | 0.020 | |

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; mut, mutated; NE, not estimable; PFS, progression-free survival; wt, wild type.

Bivirkninger

Niraparib som vedlikeholdsbehandling gir økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med placebo. I preparatomtalen oppgis det at de fleste bivirkninger relatert til behandling med niraparib kan håndteres gjennom dosereduksjon eller kortvarig pause/avbrudd i behandling (8). Bivirkninger rapportert i totalpopulasjonen i PRIMA-studien som er vist i Tabell 8 antas å være uavhengig av BRCA mutasjonsstatus.

De fleste pasientene i begge behandlingsarmene i PRIMA-studien opplevde minst én behandlingsindusert bivirkning (TEAE): 466 (96%) av 484 pasienter som fikk niraparib og 168 (69%) av 244 pasienter som fikk placebo (Tabell 8). Behandlingsinduserte alvorlige bivirkninger forekom hos 316 (65%) av 484 pasienter som fikk niraparib og 16 (7%) av 244 pasienter som fikk placebo.

Bivirkninger som førte til behandlingsavbrudd forekom hos 58 (12%) av 484 pasienter som fikk niraparib og 6 (3%) av 244 pasienter som fikk placebo.

Bivirkninger av alle grader som forekom hos $\geq 20\%$ av de 484 pasientene som fikk niraparib i PRIMA-studien (enten 200 mg eller 300 mg startdose), var anemi, kvalme, trombocytopeni, konstipasjon, fatigue, redusert trombocytverdi, nøyttropeni, hodepine, insomni, oppkast og abdominalsmerter. De vanligste alvorlige bivirkningene $> 1\%$ (behandlingsrelaterte frekvenser) var trombocytopeni og anemi.

For å redusere forekomsten av trombocytopeni ble startdosen justert fra 300 mg daglig til 200 mg daglig hos pasienter med kroppsvekt ≤ 77 kg og ≤ 150.000 trombocytter pr. μl i løpet av PRIMA-studien. Ifølge CHMPs Zejula vurderingsrapport reduseres forekomsten av trombocytopeni (grad ≥ 3) fra 29% i hele pasientpopulasjonen (blanding av både 300 mg og 200 mg startdose) til 15% i pasientpopulasjonen som fikk 200 mg niraparib tilpasset pasientenes kroppsvekt og antall trombocytter (10). TEAE reduseres fra 71% til 60%.

Tabell 8. Bivirkninger i PRIMA-studien

| Adverse Events | Niraparib (N=484) | Placebo (N=244) |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------|
| | <i>no. of patients (%)</i> | |
| Overall population | | |
| Adverse event | | |
| Any | 478 (98.8) | 224 (91.8) |
| Grade ≥ 3 | 341 (70.5) | 46 (18.9) |
| Treatment-related adverse event* | | |
| Any | 466 (96.3) | 168 (68.9) |
| Grade ≥ 3 | 316 (65.3) | 16 (6.6) |
| Serious adverse event | | |
| Any | 156 (32.2) | 32 (13.1) |
| Treatment-related | 118 (24.4) | 6 (2.5) |
| Leading to treatment discontinuation | 58 (12.0) | 6 (2.5) |
| Leading to dose reduction | 343 (70.9) | 20 (8.2) |
| Leading to dose interruption | 385 (79.5) | 44 (18.0) |
| Leading to death | 2 (0.4) | 1 (0.4) |
| Most common adverse events† | | |
| Anemia | | |
| Any grade | 307 (63.4) | 43 (17.6) |
| Grade ≥ 3 | 150 (31.0) | 4 (1.6) |
| Nausea | | |
| Any grade | 278 (57.4) | 67 (27.5) |
| Grade ≥ 3 | 6 (1.2) | 2 (0.8) |
| Thrombocytopenia | | |
| Any grade | 222 (45.9) | 9 (3.7) |
| Grade ≥ 3 | 139 (28.7) | 1 (0.4) |
| Constipation | | |
| Any grade | 189 (39.0) | 46 (18.9) |
| Grade ≥ 3 | 1 (0.2) | 0 |
| Fatigue | | |
| Any grade | 168 (34.7) | 72 (29.5) |
| Grade ≥ 3 | 9 (1.9) | 1 (0.4) |
| Platelet count decreased | | |
| Any grade | 133 (27.5) | 3 (1.2) |
| Grade ≥ 3 | 63 (13.0) | 0 |
| Neutropenia | | |
| Any grade | 128 (26.4) | 16 (6.6) |
| Grade ≥ 3 | 62 (12.8) | 3 (1.2) |
| Headache | | |
| Any grade | 126 (26.0) | 36 (14.8) |
| Grade ≥ 3 | 2 (0.4) | 0 |
| Insomnia | | |
| Any grade | 119 (24.6) | 35 (14.3) |
| Grade ≥ 3 | 4 (0.8) | 1 (0.4) |
| Vomiting | | |
| Any grade | 108 (22.3) | 29 (11.9) |
| Grade ≥ 3 | 4 (0.8) | 2 (0.8) |
| Abdominal pain | | |
| Any grade | 106 (21.9) | 75 (30.7) |
| Grade ≥ 3 | 7 (1.4) | 1 (0.4) |

* The determination of whether an adverse event was related to a trial treatment was made by the investigator.

† The most common adverse events were reported in at least 20% of the patients in the niraparib group and are listed in descending order of frequency.

Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med niraparib ved BRCA 1/2 positiv, avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av virkestoff til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 26-03-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria Lexberg
saksutreder

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling for pasienter med BRCA-mutert eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi. 2020.
2. Gynkreftforeningen. Eggstokkreft, eggleder- og bukhinnekreft [tilgjengelig her: <https://www.gynkreftforeningen.no/eggstokkkreft/>].
3. Kreftlex. Kreft i eggstokk og eggleder [tilgjengelig her: <https://kreftlex.no/Gyn-eggstokk-og-egglederkreft/>].
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram>.
5. Noordermeer SMvA, H. PARP Inhibitor Resistance: A Tug-of-War in BRCA-Mutated Cells. Trends in Cell Biology. 2019;29(10).
6. Prakash R ZY, Feng W, et al. Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. Cold Spring Harb Perspect Biol 2015;7:a016600.
7. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway, available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf.
8. Legemiddelverk. S. Produktomtale - Zejula. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_no.pdf.
9. Sykehusinnkjøp. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER [tilgjengelig her: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Feb%202021%20Anbefalinger%20for%20onkologi.pdf>].
10. EMA. CHMP - extension of indication variation assessment report - Zejula. 2020.
11. González-Martín A PB, Vergote I, et al. . Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Det vises til kapittelet om dosering på side 17 og diskusjonen av «fixed starting dose» (FSD) av 300 mg vs. «individual starting dose» (ISD) av 200 mg eller 300mg avhengig av kroppsvekt og antall trombocytter.

Individualiserte startdoser har blitt godkjent av EMA og inkludert i SPC på bakgrunn av datagrunnlaget fra PRIMA. Vurderingen av effekt for FSD- vs. ISD-pasientene var en post-hoc analyse. ISD-pasientene utgjorde 1/3 av den totale pasientpopulasjonen i PRIMA og hadde færre sykluser og kortere median oppfølging sammenlignet med FSD-pasientene. Analyse av biomarkør-baserte subgrupper innenfor doseringssubgrupper er en selektiv analyse av svært små sub-subgrupper som PRIMA verken var designet eller styrket for å studere. Følgelig må resultatene av denne post-hoc analysen tolkes med forsiktighet. Uansett begrensninger av denne post-hoc analysen har EMA godkjent individualiserte startdoser basert på en positiv nytte-risiko balanse for niraparib generelt og tilsvarende effekt og forbedret sikkerhet med ISD sammenlignet med FSD.

Det er for øvrig viktig å merke seg at *startdose* for FSD-pasientene skiller seg vesentlig fra gjennomsnittsdosen over tid. Effektdataene i PRIMA følger av gjennomsnittsdoseringen over tid i studien: Selv om 74 % av pasientene hadde 300 mg *startdose* i første måned, var kun 30 % av pasientene fortsatt på 300 mg etter måned to. Andel pasienter på 300 mg, 200 mg og 100 mg stabiliserte seg raskt på hhv. ca. 15%, 35-40% og 45-50%. Gjennomsnittsdosen over tid for alle pasientene, uavhengig av FSD eller ISD, var altså ca. 200 mg.¹

¹ GSK. PRIMA IPD time-to-event analysis 2020 [on file]. (2020).