



Ovariecancer

- Medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie IIB-IV

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

30.juni 2019 (DMCG)

Administrativ godkendelse

18. september 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 30. juni 2022

INDEKSERING

DGCG, C. ovarii, stadie IIB-IV, kemoterapi.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Adjuverende kemoterapi.....	2
Bevacizumab.....	2
PARP hæmmer	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
Adjuverende kemoterapi.....	5
Bevacizumab.....	6
PARP hæmmer	9
4. Referencer	13
5. Metode	15
6. Monitorering	16
7. Bilag	16
8. Om denne kliniske retningslinje.....	17

1. Anbefalinger (Quick guide)

Adjuverende kemoterapi

1. **Patienter med FIGO st. IIB-IV ovariecancer efter makroradikal operation skal tilbydes 6 serier kombinations kemoterapi med carboplatin og et taxan (A)**

Bevacizumab

2. **Som behandling efter primær kirurgi anbefales bevacizumab sammen med carboplatin og paclitaxel til patienter med FIGO st. III med efterladt makroskopisk tumorvæv > 1 cm eller st. IV. Bevacizumab bør fortsætte i alt 15 mdr. (16 serier vedligeholdelses monoterapi) eller til progression hvis dette indtræffer før 15 mdr. Dosis er 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg hver 3. uge* (A)**
3. **Til primært inresektable patienter med st. III og IV sygdom, hvor intervalekirurgi planlægges, anbefales start af bevacizumab til patienter med FIGO st. IIIC efter ikke- radikal interval kirurgi med efterladt makroskopisk tumorvæv > 1 cm, eller patienter med FIGO st. IV sygdom. Dosis er 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg hver 3. uge, i alt 15 mdr. eller til progression. Bevacizumab kan påbegyndes 4 uger efter kirurgi (A)**
4. **Hos patienter, hvor intervalekirurgi har været ønsket, men ikke mulig, ~~bør/kan/skal~~ bevacizumab tilbydes fra og med serie 4, forudsat, at patienten ikke har været igennem et kirurgisk indgreb (A)**

** Der foreligger 2 studier ICON7 og GOG218 - det ene studie med dosering 7,5 mg/kg og det andet studie med dosering på 15 mg/kg. Begge studier opnåede deres primære endepunkt: Forskel i PFS. ICON7 (7,5mg/kg) kunne vise forskel i overlevelse (OS) i en post hoc analyse, mens GOG218 med 15 mg/kg ikke kunne påvise forskel i overlevelse (OS). EMA har godkendt 15 mg/kg. Omvendt har EMA hos både lungecancer og hos kolorektalcancer til samme indikation godkendt 2 doseringer: 7,5 mg/kg og 15 mg/kg. I denne situation er det ovariecancergruppens opfattelse, at 7,5 mg/kg og 15 mg/kg begge er acceptable doseringer.*

PARP hæmmer

5. **Patienter med FIGO st. III/IV avanceret high-grade serøs/endometrioid carcinom og en BRCA1/2 germline/somatisk mutation og som opnår partiel eller komplet respons på platinbaseret kemoterapi kan tilbydes vedligeholdelses behandling med PARP hæmmer olaparib i 2 år eller indtil progression, toksicitet eller patientens ønske om ophør, hvis dette optræder tidligere end 2 år efter behandlingsopstart (A)**

2. Introduktion

Størstedelen af patienter med epitelial ovariecancer, tubacancer eller peritoneal cancer – i det efterfølgende betegnet som ovariecancer har på diagnosetidspunktet avanceret sygdom. Den primære behandling af ovariecancer er kirurgisk, hvor den vigtigste prognostiske faktor for overlevelse er makroskopisk radikal operation. Den postoperative behandling består af kemoterapi og, alt efter graden af radikalitet opnået ved det kirurgiske indgreb, eventuelt med tillæg af en angiogenesehæmmer. Patienter med gemline/somatisk BRCA mutation kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med en PARP hæmmer, hvis de opfylder kriterierne for påbegyndelse af behandling.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med retningslinjen er at præsentere eksisterende evidens og tilvejebringe en række anbefalinger baseret på dette.

Patientgruppe

Patienter med nydiagnosticeret epitelial ovariecancer FIGO stadie IIB-IV.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Primært onkologer, gynækologer og patologer indenfor den gynækologiske onkologi.

3. Grundlag

Adjuverende kemoterapi

1. Patienter med FIGO st. IIB-IV ovariecancer efter makroradikal operation skal tilbydes 6 serier kombinations kemoterapi med carboplatin og et taxan (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på 1 systematisk review og 7 randomiserede fase III studier.

Der er internationalt konsensus om, at standardbehandling (baseline) af radikalt opererede ovariecancer stadie IIB-IV, som ikke indgår i protokollerede undersøgelser, er kombinationskemoterapi med carboplatin og paclitaxel (1). Alle patienter bør modtage mindst 6 behandlingsserier, med mindre der opstår progression eller uacceptabel toksicitet. De oftest benyttede standardregimer er carboplatin (AUC5-6) i kombination med enten paclitaxel eller docetaxel [1a].

I SCOTROC studiet undersøgte man kombinationsbehandling med carboplatin kombineret med enten paclitaxel eller docetaxel. Kombinationen med docetaxel var lidt mere knoglemarvstoksisk og lidt mindre neurotoksisk end med paclitaxel (2)[1b].

MITO-2 undersøgelsen sammenlignede carboplatin/pegylet liposomt doxorubicin med carboplatin/paclitaxel som primær behandling og fandt forskellig toksicitetsprofil (3)[1b].

Der er i øjeblikket ingen dokumentation for, at kemoterapi som vedligeholdelsesbehandling har gavnlige effekt. Højdosisk kemoterapi har endvidere været forsøgt i en række ikke-randomiserede undersøgelser. Alle disse undersøgelser har vist uacceptabel toksicitet, og intet tyder på bedre behandlingsresultater.

Medikamenter som pegylet liposomt doxorubicin, topotecan, gemcitabin, etoposid og epirubicin i kombination med carboplatin og paclitaxel har været undersøgt i randomiserede undersøgelser. Ingen 3-stofskombinationer har til dato vist bedre effekt end carboplatin og paclitaxel. Eneste forskel har været øget toksicitet. Hvis patienten ikke tåler taxan, kan kombination af carboplatin og pegylet liposomt doxorubicin eller carboplatin og gemcitabin anvendes.

En japansk randomiseret undersøgelse har vist bedre progressionsfri og overall overlevelse i en gruppe behandlet med ugentlig paclitaxel + carboplatin hver 3. uge i stedet for konventionel behandling med paclitaxel og carboplatin hver 3. uge (4, 5) [1b]. Dette dose-dense princip har også været testet i nylige studier (MITO-7, GOG 0262 og ICON 8). Fraset GOG0262 studiet hvor man fandt knapt 4 måneder længere PFS i den gruppe, som var blevet behandlet med dose-dense ugentligt paclitaxel har disse studier ikke kunnet genfinde bedre overlevelse ved dose-dense behandling. Dette gjaldt dog kun for den gruppe af patienter, som ikke havde modtaget bevacizumab.(6-8) [1b].

Patientværdier og – præferencer

Kemoterapi med henblik på at minimere risiko for tilbagefald kan være præferencefølsomt. Efter operation og adjuverende kemoterapi vil 60-80 % af patienterne opnå partielt eller komplet klinisk respons og der er konsensus omkring at platinbaseret kemoterapi forlænger overlevelsen for disse patienter. Ca. 2/3 af patienterne oplever trods adjuverende behandling at få et recidiv, de fleste inden for to år efter afsluttet behandling. Fælles beslutningstagning eventuelt med brug af et beslutningsstøtte værktøj kan i denne situation være væsentligt i forhold til at hjælpe patienterne med at afveje fordele, ulemper og effekt af en given behandling i forhold til patienternes værdier og præferencer.

Rationale

Der synes at være evidens for at adjuverende kemoterapi til avanceret ovariecancer har en overlevelsesegevinst. Ovariecancergruppens anbefalinger er baseret på og understøttet af veletableret international konsensus.

Bevacizumab

- Som behandling efter primær kirurgi anbefales bevacizumab sammen med carboplatin og paclitaxel til patienter med FIGO st. III med efterladt makroskopisk tumorvæv > 1 cm eller st. IV. Bevacizumab bør fortsætte i alt 15 mdr. (16 serier vedligeholdelses monoterapi) eller til progression hvis dette indtræffer før 15 mdr. Dosis er 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg hver 3. uge* (A)**
- Til primært inresektable patienter med st. III og IV sygdom, hvor intervalkirurgi planlægges, anbefales start af bevacizumab til patienter med FIGO st. IIIC efter ikke- radikal interval kirurgi med efterladt makroskopisk tumorvæv > 1 cm, eller patienter med FIGO st. IV sygdom. Dosis er 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg hver 3. uge, i alt 15 mdr. eller til progression. Bevacizumab kan påbegyndes 4 uger efter kirurgi (A)**
- Hos patienter, hvor intervalkirurgi har været ønsket, men ikke mulig, ~~bør~~/kan/~~skal~~ bevacizumab tilbydes fra og med serie 4, forudsat, at patienten ikke har været igennem et kirurgisk indgreb (A)**

** Der foreligger 2 studier ICON7 og GOG218 - det ene studie med dosering 7,5 mg/kg og det andet studie med dosering på 15 mg/kg. Begge studier opnåede deres primære endepunkt: Forskel i PFS. ICON7 (7,5mg/kg) kunne vise forskel i overlevelse (OS) i en post hoc analyse, mens GOG218 med 15 mg/kg ikke kunne påvise forskel i overlevelse (OS). EMA har godkendt 15 mg/kg. Omvendt har EMA hos både lungecancer og hos kolorektalcancer til samme indikation godkendt 2 doseringer: 7,5 mg/kg og 15 mg/kg. I*

denne situation er det ovariecancergruppens opfattelse, at 7,5 mg/kg og 15 mg/kg begge er acceptable doseringer.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på resultaterne fra 2 randomiserede fase III studier.

Nye biologiske lægemidler til behandling af ovariecancer er under stadig udvikling. Det første af disse stoffer, der blev godkendt til behandling af ovariecancer, er i gruppen af angiogenese-hæmmere, som blandt andet modvirker dannelsen af nye blodkar til maligne tumorer.

Bevacizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof, som via binding til vascular endothelial growth factor (VEGF) virker anti-angiogenetisk. Behandling med bevacizumab i kombination med kemoterapi har medført signifikant forlænget progressionsfri overlevelse (PFS) i to studier: GOG-0218 og ICON7 (9, 10) [1b]. Der er tale om store randomiserede fase III forsøg, som begge evaluerede effekten af tillæg af bevacizumab til standard 1. linje behandling af ovariecancer med carboplatin og paclitaxel.

GOG-0218 studiet (9) [1b] inkluderede kvinder med nydiagnosticeret, tidligere ubehandlet og histologisk verificeret epitelial ovariecancer. De inkluderede patienter havde alle FIGO stadie IIIB, IIIC sygdom med makroskopisk restsygdom (≤ 1 cm residualtumor), sub-optimalt tumorreducerede (> 1 cm residualtumor), eller FIGO stadie IV sygdom. Sammenlagt blev 1.873 patienter randomiseret til tre lige store arme:

- CPP-arm: Fem serier af placebo (startende i serie 2) i kombination med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m²) i 6 serier, efterfulgt af placebo alene, i op til sammenlagt 15 måneders behandling
- CPB15-arm: Fem serier af bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge startende i serie 2) i kombination med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m²) i 6 serier, efterfulgt af placebo alene, i op til sammenlagt 15 måneders behandling
- CPB15+-arm: Fem serier af bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge startende i serie 2) i kombination med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m²) i 6 serier, efterfulgt af fortsat behandling med bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge) som monoterapi, i op til sammenlagt 15 måneders behandling.

Det primære endepunkt, investigator vurderet PFS, viste signifikant forlængelse af PFS fra 10,6 til 14,7 måneder (HR=0,717; $p<0,001$) for CPB15+-armen sammenlignet med CPP-armen. Der var ingen klinisk betydningsfuld forskel på CCP armen sammenlignet med CPB15-armen eller CPB15-armen sammenlignet med CPB15+ armen. Der var ingen umiddelbar overlevelsesgevinst og de endelige OS data publiceret i slutningen af 2019 konfirmerede dette (11) [1b].

ICON7 studiet (10) [1b] inkluderede ligeledes kvinder med nydiagnosticeret, tidligere ubehandlet og histologisk verificeret epitelial ovariecancer. I modsætning til GOG-0218 inkluderede studiet patienter med "risiko" FIGO

stadie I og IIA (clear-celle eller grad 3 tumorer) og FIGO stadie IIB til IV epitelial ovariecancer både med og uden residual tumor efter primær kirurgi. I ICON7 var der prædefineret en "high risk" patientgruppe (n=465) af særlig interesse – patienter med FIGO stadie III og resttumor > 1 cm, alle FIGO stadie IV samt patienter hvor der ikke blev foretaget debulking kirurgi. Denne gruppe blev defineret til at være sammenlignelig med patientgruppen inkluderet i GOG-0218 studiet. Denne "high risk" gruppe var karakteriseret ved høj risiko for tilbagefald og dermed en dårlig prognose. Sammenlagt blev 1.528 patienter randomiseret til to lige store arme:

- CP-arm: Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m²) i 6 serier af 3 ugers varighed.
- CPB7,5+-arm: Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m²) i 6 serier af 3 ugers varighed plus bevacizumab (7,5 mg/kg hver 3. uge) efterfulgt af fortsat vedligeholdelses behandling med bevacizumab som monoterapi, i op til 12 serier.

Det primære endepunkt, investigator vurderet PFS viste forlængelse af PFS fra 17,3 til 19,0 måneder (HR=0,81; p=0,004) for CPB7,5+-armen sammenlignet med CP-armen. For den prædefinerede høj-risiko gruppe, som er mere sammenlignelig med den amerikanske studiegruppe, var gevinsten af tillæg af bevacizumab væsentligt større, idet man fandt PFS på 10,5 måneder i standardkemoterapi-armen sammenlignet med 15,9 måneder i CPB7,5+-armen (HR=0,68; p<0,001). En post-hoc OS analyse for disse høj-risikopatienter viste en overlevelsesegevinst på 7,8 måneder (28,8 måneder i CP armen vs.36,6 måneder i CPB7,5+-armen, HR=0,64; p=0,002).

En nylig opdatering af ICON7 overlevelsesevinst har vist en overlevelsesegevinst på 4,8 måneder (34,5 måneder med standard kemoterapi vs. 39,3 måneder med bevacizumab; log-rank p=0.03) i denne præ-definerede høj-risiko gruppe, mens der ikke er overlevelsesegevinst, når man ser på hele studiet inkl. low-risk gruppen, p=0.85 (12)[1b].

Der er betydelige forskelle på GOG-0218 og ICON7, hvad angår patientpopulation, bevacizumab dosering og varighed af bevacizumab behandling. Tager man højde for disse forskelle ved fortolkning af studierne resultater, er der evidens for, at tillæg af bevacizumab i første linje behandlingen af ovariecancer forbeholdes patienter med FIGO st. IIIC, med resttumor efter primær kirurgi eller st. IV sygdom.

Patientværdier og – præferencer

Patienter i behandling med bevacizumab oplever generelt ikke mange bivirkninger til behandlingen, og hypertension, som er den hyppigst forekommende bivirkning, kan korrigeres medicinsk. Behandlingen gives intravenøst hver 3 uge, maksimalt i 15 måneder og kræver ambulant fremmøde i hele denne periode.

Man kan ikke udelukke at patienter eventuelt på grund af bivirkningsprofilen eller grundet de ekstra ambulante besøg fravælger behandlingen. Fælles beslutningstagning eventuelt med brug af et beslutningsstøtte værktøj vil være væsentligt i forhold til at hjælpe patienterne med at afveje fordele, ulemper og effekt af behandling i forhold til patienternes værdier og præferencer.

Rationale

Anbefalingen er baseret på 2 store randomiserede fase III studier hvori der sammenlagt er inkluderet næsten 3500 patienter. Således må der siges at være nogen evidens for behandlingens effekt. Begge studier har vist signifikant øget PFS og ovariecancergruppens anbefalinger er baseret på og understøttet af veletableret international konsensus.

Bemærkninger og overvejelser

På baggrund af de to ovennævnte undersøgelser har Sundhedsstyrelsen efter ansøgning fra DGCG d. 25. juni 2012 godkendt bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge givet fra 2. serie og sammenlagt 15 måneders behandling som 1. linje behandling til ovariecancer patienter med restsygdom. På grundlag af GOG218 og ICON7 studierne som anført ovenfor, og i lyset af, at ICON7 studiet med dosering på 7,5 mg har vist en overlevelsesgevinst på 7,8 måneder hos patienter med residual tumor efter primær kirurgi (post hoc analyse), er det ovariecancergruppens opfattelse, at 7,5 mg/kg og 15 mg/kg er ligeværdige doseringer. Standard behandling af patienter med restsygdom kan derfor bestå i carboplatin, taxan og bevacizumab.

Ved behandling med bevacizumab bør der være min. 4 ugers interval mellem større kirurgiske indgreb (laparotomi/skopi, anlæggelse af stomi), mens mindre kirurgiske indgreb, f.eks. anlæggelse af katetre, tandekstraktion med mere kan foregå med 7 dages interval før og efter bevacizumab.

PARP hæmmer

- 5. Patienter med avanceret high-grade serøs/endometrioid carcinom og en BRCA1/2 germline/somatisk mutation og som opnår partiel eller komplet respons på platinbaseret kemoterapi kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med PARP hæmmer olaparib i 2 år eller indtil progression, toksicitet eller patientens ønske om ophør, hvis dette optræder tidligere end 2 år efter behandlingsopstart (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på 1 randomiseret dobbeltblindet fase III undersøgelse, derudover gennemgås resultater fra 2 randomiserede fase III studier omhandlende niraparib og veliparib.

I SOLO 1 studiet, et dobbeltblindet randomiseret fase III forsøg, inkluderede man patienter med nyligt diagnosticeret avanceret high-grade serøs eller endometrioid ovariecancer med BRCA-mutation og som havde opnået partielt eller komplet klinisk respons efter platinbaseret kemoterapi.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage vedligeholdelsesbehandling med olaparib tabletter (300 mg 2 gange dagligt) eller placebo. Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse. I alt 391 patienter blev randomiseret - 388 patienter havde germline BRCA1/2-mutation, og 2 patienter havde en somatisk BRCA1/2-mutation. Efter en median opfølgning på 41 måneder var risikoen for sygdomsprogression eller død 70 %

lavere med olaparib end hos placebogruppen. Den progressionsfri overlevelses rate (PFS) var således henholdsvis 60 % vs. 27 % ved 3 år. Hazard ratio 0,30; 95 % konfidensinterval, 0,23 til 0,41; $P < 0,001$ (13)[1b].

Niraparib som vedligeholdelsesbehandling efter 1 linje kemoterapi blev undersøgt i PRIMA studiet, et randomiseret dobbeltblindet fase III forsøg. Man inkluderede patienter med nyligt diagnosticeret avanceret high-grade serøs eller epitelial ovariecancer. Patienterne havde haft partiel eller komplet klinisk respons på platinbaseret kemoterapi og blev inden randomisering kategoriseret efter HRD defekt status. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage niraparib tabletter (300 mg dagligt, 200 mg hos patienter med vægt under 77 kg) eller placebo. Det primære endepunkt for patienter var PFS. I alt 733 patienter blev randomiseret- 373 patienter havde tumor med HRD defekt og heraf havde 223 patienter tumor med BRCA mutation. Patienterne behandlet med niraparib havde en signifikant længere median progressionsfri overlevelse på 21,0 måneder sammenlignet med 5,5 måneder for placebogruppen for subgruppen af patienter med en germline BRCA mutation (hazard ratio, 0,27; 95 % CI: 0,17-0,41). I subgruppen af patienter uden en germline BRCA mutation, men hvor tumor havde homolog rekombination mangel (HRD) var PFS 12,9 måneder for niraparib vs. 3,8 måneder for placebo (hazard ratio, 0,38; 95 % CI: 0,24-0,59). For patienter uden en germline BRCA mutation og uden HRD var PFS 9,3 måneder for niraparib sammenlignet med 3,9 måneder for placebo (hazard ratio, 0,45; 95 % CI: 0,34- 0,61; $P < 0,001$ for alle tre sammenligninger). De hyppigste rapporterede grad 3 og 4 bivirkninger var trombocytopeni, anæmi og neutropeni som blev håndteret med dosismodifikation. Der kunne ikke påvises nogen forskel på overall survival (14) [1b].

VELIA er et internationalt fase III placebo kontrolleret studie som undersøgte effekten af Veliparib tabletter i kombination med standard 1. linje kemoterapi med carboplatin og paclitaxel efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med veliparib monoterapi. Det primære endepunkt var PFS. I alt 1140 patienter med nydiagnosticeret stadie III eller IV high-grade serøs ovariecancer blev inkluderet. I BRCA kohorten indgik 298 af disse patienter (214 patienter havde en germline BRCA1/2-mutation, og 84 patienter havde en somatisk BRCA1/2-mutation), 627 patienter indgik i HRD kohorten (298 patienter havde tumor med HRD og BRCA mutation og 329 patienter havde tumor udelukkende med en HRD defekt) Patienterne blev randomiseret til tre lige store arme:

- **Kontrolarm:** Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m²) plus placebo, 6 serier af 3 ugers varighed efterfulgt af 30 serier placebo vedligeholdelsesbehandling.
- **Veliparib-Combination-Only gruppe:** Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m²) i kombination med veliparib, 6 serier af 3 ugers varighed efterfulgt af 30 serier placebo vedligeholdelsesbehandling.
- **Veliparib-through-out gruppe:** Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m²) i kombination med veliparib, 6 serier af 3 ugers varighed efterfulgt af 30 serier veliparib vedligeholdelsesbehandling.

Under kemoterapien modtog patienterne veliparib 150 mg x 2 dagligt eller matchende placebo. Vedligeholdelsesbehandling med veliparib blev givet som 300 mg x 1 daglig i 14 dage herefter 400 mg x2 daglig eller matchende placebo. Det primære endepunkt, investigator vurderet PFS var i BRCA mutations

kohorten 34.7 måneder i veliparib-through-out gruppen vs. 22 måneder i kontrolarm (HR=0.44; 95 % konfidensinterval 0.28-0.68; $p>0.001$).

I HRD kohorten var PFS 31.9 måneder vs. 20.5 måneder i kontrolarmen (HR=0.57; 95 % konfidensinterval 0.43 til 0.76; $p<0.001$) PFS for intention to treat gruppen var 23.5 måneder vs. 17.3 måneder (HR=0.68; 95 % konfidensinterval, 0.56 til 0.83; $p<0.001$) For alle studiekohorter kunne der således påvises statistisk signifikant forbedret PFS ved brug af et regime med platinbaseret kemoterapi i kombination med veliparib efterfulgt af veliparib vedligeholdelsesbehandling. For den gruppe af patienter der udelukkende fik veliparib i kombination med kemoterapi og herefter overgik til placebo vedligeholdelsesbehandling kunne der ikke påvises en signifikant forbedret PFS.

De hyppigste bivirkninger ved veliparib i kombination med kemoterapi var anæmi, trombocytopeni og generelt kvalme og fatigue (15)[1b].

Patientværdier og – præferencer

De hyppigst forekommende bivirkninger er beskrevet ovenfor og er generelt lette at håndtere enten medicinsk eller ved dosis modifikation. Behandlingen gives i maksimalt 2 år og kræver ambulant fremmøde i forbindelse med udlevering af medicin.

Man kan ikke udelukke at patienter eventuelt på grund af bivirkningsprofilen eller de ekstra ambulate besøg fravælger behandlingen. Fælles beslutningstagning eventuelt med brug af et beslutningsstøtte værktøj vil være væsentligt i forhold til at hjælpe patienterne med at afveje fordele, ulemper og effekt af behandling i forhold til patienternes værdier og præferencer.

Rationale

Anbefalingen er baseret på et internationalt fase III studie hvor resultatet viste en signifikant øget gevinst ved vedligeholdelsesbehandling med olaparib. Således må der siges at være nogen evidens for behandlingens effekt og ovariecancergruppens anbefalinger er baseret på og understøttet af veletableret international konsensus. Endvidere forelægger der 2 randomiserede studier med andre PARP hæmmere som viser tilsvarende resultater. Dog findes der for niraparib eller veliparib endnu ikke en europæisk godkendelse for anvendelse. Der må således siges at være en klasseeffekt af PARP hæmmere.

Bemærkninger og overvejelser

Medicinrådet har den 23. oktober 2019 har godkendt olaparib som standard vedligeholdelsesbehandling til patienter med nydiagnosticeret avanceret high-grade serøs eller epitelial BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden (16)[5]. Herudover har Medicinrådet den 27. april udgivet en behandlingsvejledning om blandt andet brug af PARP hæmmer behandling ved 1. linje behandling – også i forhold til anvendelse af bevacizumab.

Den 29. april 2020 godkendte Food and Drug Administration (FDA) niraparib til vedligeholdelsesbehandling af patienter med avanceret epitelial ovarie, tuba eller primær peritoneal kræft, der har partielt eller komplet respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi. Godkendelsen var for alle patienter uden krav om BRCA mutation eller HRD defekt. Derudover ligger der ved det europæiske lægemiddel agentur (EMA) en ansøgning med henblik på at få godkendt niraparib på europæisk basis.

Baseret på resultaterne fra PAOLA-1 studiet udvidede Food and Drug Administration (FDA) den 8. maj 2020 indikationen for olaparib som vedligeholdelsesbehandling til ligeledes at gælde i kombination med bevacizumab. Godkendelsen gælder for patienter med avanceret ovariecancer der har komplet eller partielt respons på 1. linje platinbaseret kemoterapi og med BRCA mutation (germline/somtatisk) eller HRD defekt (17)[5].

4. Referencer

1. Covens A, Carey M, Bryson P, Verma S, Fung Kee Fung M, Johnston M. Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2002;85(1):71-80.
2. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(22):1682-91.
3. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3628-35.
4. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):1020-6.
5. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1331-8.
6. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):396-405.
7. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(8):738-48.
8. Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10214):2084-95.
9. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-96.
10. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83.
11. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(26):2317-28.
12. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928-36.
13. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-505.
14. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.

15. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2403-15.
16. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden [Available from: https://medicinraadet.dk/media/ibkdjfgg/mediciner%C3%A5dets_behandlingsvejledning_vedr-%C3%A6gemidler_til_brca-mutereret_kr%C3%A6ft_i_%C3%A6ggestokkene-vers-1-0_adlegacy.pdf.
17. FDA approves olaparib plus bevacizumab as maintenance treatment for ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancers [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-olaparib-plus-bevacizumab-maintenance-treatment-ovarian-fallopian-tube-or-primary>.

5. Metode

Litteratursøgning

Ovenstående anbefalinger er opnået ved en gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne. Alle studietyper blev inkluderet i søgningen. Den systematiske søgning er foretaget i PubMed (Keywords: Advanced stage ovarian cancer, FIGO II ovarian cancer, FIGO III ovarian cancer, FIGO IV ovarian cancer, adjuvant chemotherapy, ovarian carcinoma, adjuvant therapy, VEGF-inhibitor, angiogenese, PARPi) Referencer er tilføjet ad hoc, når ny viden publiceres.

Litteraturgennemgang

Ovariecancerarbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til Oxford hierarkiet.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret på baggrund af en diskussion i gruppen, og herefter skrevet af en enkelt person med særlig interesse for og fagligt kendskab til det pågældende emne. Oplægget rundsendes til gruppens øvrige medlemmer, hvorefter der tilrettes med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

Høring og godkendelse

Anbefalingerne har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvor efter anbefalingerne revideres i forhold til indkomne forslag. Herefter vedtages anbefalingerne endeligt.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Pt er det ikke aktuelt for denne kliniske retningslinje.

Forfattere

På vegne af DGCG:

- Onkolog. Afdelingslæge Mette Hæe, Onkologisk afd., Aarhus Universitetshospital
- Onkolog. Overlæge Bente Lund, Onkologisk afd., Aalborg Universitetshospital
- Onkolog. Professor, Overlæge, ph.d. Karina Dahl Steffensen, Onkologisk afd., Vejle Sygehus
- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Berit Jul Mosgaard, Gynækologisk afd., Rigshospitalet
- Gynækolog. Overlæge, Dr. Med. Lone Kjeld Pedersen, Gynækologisk afd., Odense Universitetshospital
- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Signe Frahm Bjørn, Gynækologisk afd., Rigshospitalet
- Gynækolog. Overlæge, Thora Christiansen, Gynækologisk afd., Rigshospitalet
- Gynækolog. Professor, Overlæge, dr.med. Ole Mogensen, Gynækologisk afd., Aarhus Universitetshospital
- Patolog. Overlæge, Else Mejlgaard, Patologisk afd., Aarhus Universitetshospital

- Patolog. Overlæge, Iben Joensen, Patologisk afd., Odense Universitetshospital
- Patolog. Afdelingslæge, Julie Brask, Patologisk afd., Rigshospitalet
- Nuklearmediciner. Overlæge, ph.d. Malene Grubbe Hildebrandt, Nuklearmedicinsk afd., Odense Universitetshospital

6. Monitorering

Ovariecancerpatienter med avanceret sygdom monitoreres i den danske gynækologiske cancerdatabase, DGCD med følgende indikatorer:

- Ovariecancerpatienter med stadie IIIC-IV, der er primært opererede (og altså ikke har fået neoadjuverende kemoterapi). Patienter der har opnået makroradikal operation (kirurgisk skøn) opfylder indikatoren.
- Ovariecancerpatienter med stadie IIIC-IV. Patienter, der ikke i det primære forløb opereres opfylder indikatoren.
- Ovariecancerpatienter med stadie IIIC-IV, der er blevet opereret. Patienter, der er i live 2 år efter anamnesedato, opfylder indikatoren.
- Ovariecancerpatienter med stadie IIIC-IV, der er blevet opereret. Patienter, der er i live 5 år efter anamnesedato, opfylder indikatoren.

7. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.