Ovariecancer

– medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie IIB-IV

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. januar 2025 (DMCG)
Administrativ godkendelse
10. januar 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. januar 2027

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

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
    Adjuverende kemoterapi 3
    Konkomitant og vedligeholdelsesbehandling 3
    Vedligeholdelsesbehandling 3
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
    Adjuverende kemoterapi 6
    Konkomitant og vedligeholdelsesbehandling 7
    Vedligeholdelsesbehandling 7
4. Referencer 15
5. Metode 17
6. Monitorering 19
7. Bilag 20
8. Om denne kliniske retningslinje 21

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.3

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Der er ændret i anbefalingerne efter godkendelse af olaparib og bevacizumab i 1. linje vedligeholdelses behandling. Quick guide anbefaling 3 og 4. Der er tilføjet referencer på data og uddybet i teksten.
Litteratur- og evidensgennemgang	Opdateret litteratur og evidens gennemgang af PAOLA og SOLO 1 studie vedhørende behandling med PARP hæmmer
Referencer	2 referencer tilføjet
Forfattere	Opdateret

1. Anbefalinger (Quick guide)

Adjuverende kemoterapi

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

Konkomitant og vedligeholdelsesbehandling

2. **Patienter med FIGO st. III sygdom med makroskopisk tumorvæv efter primær kirurgi/interval debulking, alle patienter. med st. IV sygdom, og inoperable patienter, bør tilbydes vedligeholdelsesbehandling, tidligst 4 uger efter eventuel operation (A)**

Vedligeholdelsesbehandling

3. **Kvinder med ny diagnosticeret FIGO stadium III/IV high-grade serøs (HGSOC) eller endometrioidt karcinom (HGEOC) med patogen BRCA1 eller 2 mutation, som responderer på første linje platinbaseret kemoterapi, skal tilbydes enten:**

   a: olaparib vedligeholdelsesbehandling i 24 mdr. (A)

   b: niraparib vedligeholdelsesbehandling i 36 mdr. (A)

4. **Kvinder med ny diagnosticeret FIGO st. III/IV, HGSOC/HGEOC BRCAwt, men HRD-positiv, som responderer på første linje platinbaseret kemoterapi, skal tilbydes enten:**

   a: niraparib vedligeholdelsesbehandling i 36 mdr. (A)

   b. kombinationsregime med bevacizumab i 15 mdr. og olaparib i 24 mdr. (A)

5. **Kvinder med ny diagnosticeret HGSOC/HGEOC BRCAwt, HRD-negativ, med FIGO st. III sygdom med resttumor efter primær kirurgi/interval debulking, alle**

patienter med st. IV sygdom, og inoperable patienter, som responderer på første linje platinbaseret kemoterapi, skal tilbydes

a: bevacizumab initialt i kombination med kemoterapi, efterfulgt af vedligeholdelses behandling med bevacizumab som monoterapi, i op til sammenlagt 15 mdr. (A)

og kan tilbydes:

b: niraparib vedligeholdelsesbehandling i 36 mdr. ●

● Medicinrådet anbefaler ikke niraparib på denne indikation fordi behandlingen ikke forlænger den tid, der går, før patienternes kræftsygdom forværres væsentligt, og fordi der er bivirkninger ved behandlingen

2. Introduktion

Størstedelen af patienter med epithelial 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 platinholdig kemoterapi. Ved kendt BRCA-mutation tilbydes vedligeholdelsesbehandling med PARP hæmmer hvis kriterierne for påbegyndelse heraf i øvrigt er opfyldte. Ved højrisiko sygdom defineret som resttumor efter kirurgi eller primær stadie IV sygdom tilbydes ellers bevacizumab fra minimum 4 uger efter kirurgi under kemoterapi samt som vedligeholdelsesbehandling op til et år efter endt kemoterapi. Såfremt HRD-test er positiv kan tillægges olaparib i 2 år efter endt kemoterapi, alternativt kan patienten tilbydes niraparib som eneste vedligeholdelsesbehandling i 3 år.

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.

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 ny diagnosticeret 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 inden for den gynækologiske onkologi.

3. Grundlag

Adjuverende kemoterapi

1. Patienter med FIGO st. IIB-IV ovariecancer, skal efter operation 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 studier, er kombinationskemoterapi med carboplatin og paclitaxel(1). Alle patienter bør modtage mindst 6 behandlingsserier, medmindre 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/pegyleret liposomalt 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 gavnlig effekt. Højdosis kemoterapi har endvidere været forsøgt i en række ikke-randomiserede undersøgelser. Alle disse studier har vist uacceptabel toksicitet, og intet tyder på bedre behandlingsresultater.

Medikamenter som pegyleret liposomalt doxorubicin, topotecan, gemcitabin, etoposid og epirubicin i kombination med carboplatin og paclitaxel har været undersøgt i randomiserede studier.
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 pegyleret liposomalt 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 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 overlevelsesgevinst. Ovariecancergruppens anbefalinger er baseret på og understøttet af veletableret international evidens.

Konkomitant og vedligeholdelsesbehandling

2. Patienter med FIGO st. III sygdom med makroskopisk tumorvæv efter primær kirurgi/interval debulking, alle patienter med st. IV sygdom, og inoperable patienter, bør tilbydes vedligeholdelsesbehandling, tidligst 4 uger efter eventuel operation (A)

Vedligeholdelsesbehandling

3. Kvinder med ny diagnosticeret FIGO stadium III/IV high-grade serøs (HGSOC) eller endometrioidt karcinom (HGEOC) med patogen BRCA1 eller 2 mutation, som responderer på første linje platinbaseret kemoterapi, skal tilbydes enten:

a: olaparib vedligeholdelsesbehandling i 24 mdr. (A)

b: niraparib vedligeholdelsesbehandling i 36 mdr. (A)

4. Kvinder med ny diagnosticeret FIGO st. III/IV, HGSOC/HGEOC BRCAwt, men HRD-positiv, som responderer på første linje platinbaseret kemoterapi, skal tilbydes enten:

a: niraparib vedligeholdelsesbehandling i 36 mdr. (A)

b. kombinationsregime med bevacizumab i 15 mdr. og olaparib i 24 mdr. (A)

5. Kvinder med ny diagnosticeret HGSOC/HGEOC BRCAwt, HRD-negativ, med FIGO st. III sygdom med resttumor efter primær kirurgi/interval debulking, alle patienter med st. IV sygdom, og inoperable patienter, som responderer på første linje platinbaseret kemoterapi, skal tilbydes

a: bevacizumab initialt i kombination med kemoterapi, efterfulgt af vedligeholdelses behandling med bevacizumab som monoterapi, i op til sammenlagt 15 mdr. (A)

og kan tilbydes:

b: niraparib vedligeholdelsesbehandling i 36 mdr. ●

● Medicinrådet anbefaler ikke niraparib på denne indikation fordi behandlingen ikke forlænger den tid, der går, før patienternes kræftsygdom forværres væsentligt, og fordi der er bivirkninger ved behandlingen

Litteratur og evidensgennemgang

Bevacizumab
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 angiogenesehæmmer, 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 studier, 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 ny diagnosticeret, 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 ny diagnosticeret, 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 overlevelsesgevinst 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 opdatering af ICON7 overlevelsesdata har vist en overlevelsesgevinst 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 overlevelsesgevinst, 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 studiernes 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, maximalt 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

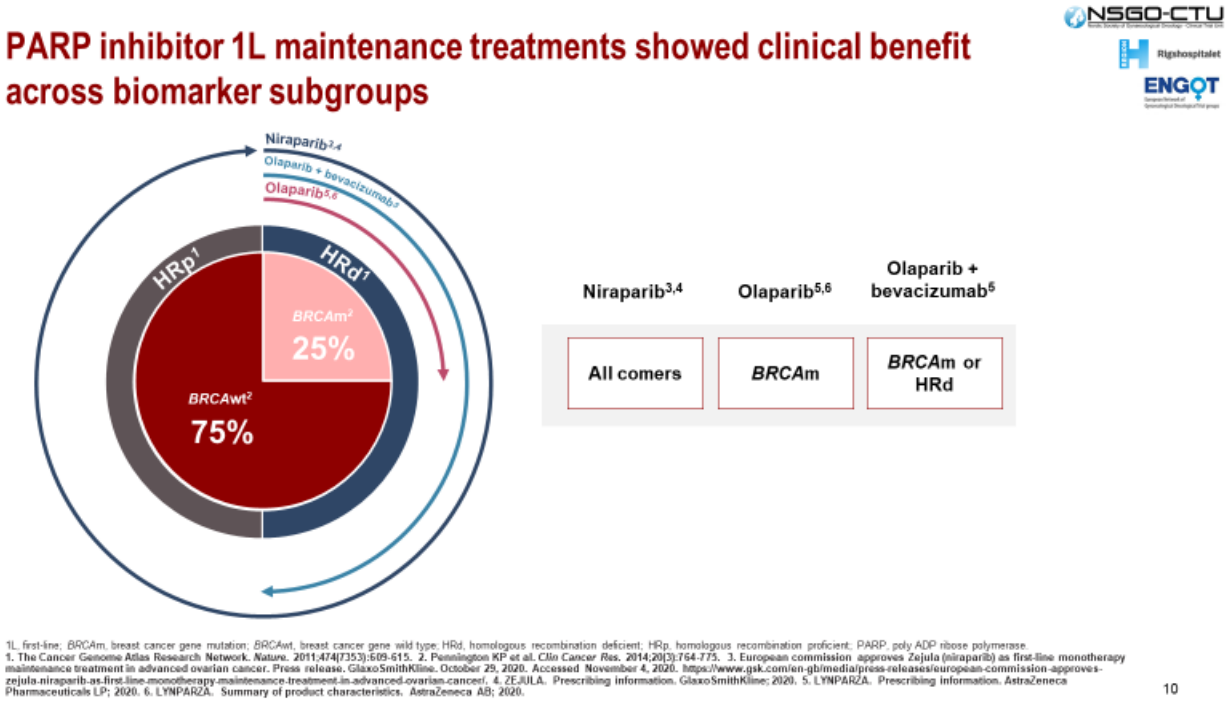
På baggrund af de to ovennævnte studier har Sundhedsstyrelsen efter ansøgning fra DGCG d. 25. juni 2012 godkendt bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge givet fra 2. serie og sammenlagt 15 måneders behandling som 1. linje behandling til patienter i FIGO st. III med restsygdom efter primær kirurgi, alle patienter med FIGO st. IV sygdom eller patienter hvor kirurgi ikke er muligt. 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 ovariecancer gruppens 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.

Litteratur og evidensgennemgang

PARP hæmmer

Anbefalingerne er baseret på 3 randomiserede dobbeltblindede fase III studier.

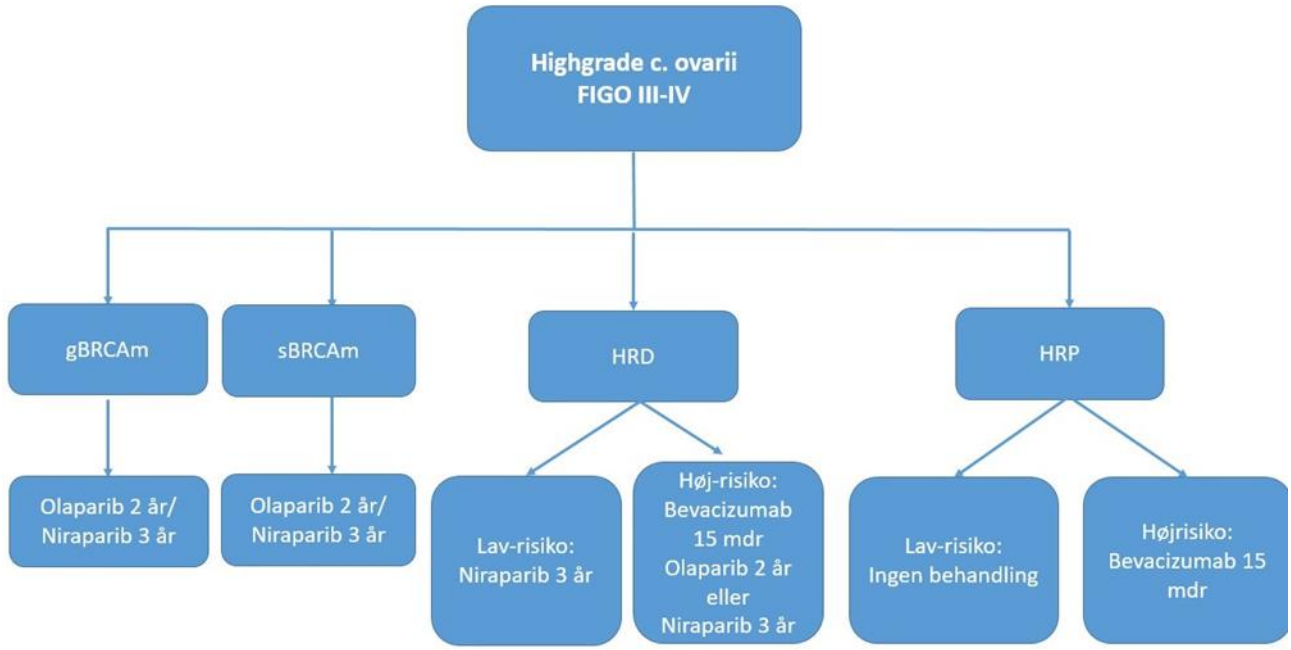


I **SOLO 1** studiet, et dobbeltblindet randomiseret fase III studie, inkluderede man patienter med nyligt diagnosticeret avanceret high-grade serøs eller endometrioid ovariecancer eller anden histologi med BRCA-mutation, som havde opnået partielt eller komplet klinisk respons efter platinbaseret kemoterapi. 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 (PFS). 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 3-årsoverlevelses rate (PFS) var henholdsvis 60 % og 27 % HR ratio 0,30; 95 % konfidensinterval, 0,23 til 0,41; P<0,001 (13)[1b].
På ASCO 2021 præsenterede Banerjee 5-års overlevelse på 56,0 % vs. 13,8 %, samt viste lav frekvens af myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) (14)[1b]. Syv års overlevelse på 45.3% vs 20.6% blev præsenteret på ESMO i 2022, uden ændring i frekvensen af MDS eller AML (15)[1b].

Niraparib som vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje kemoterapi blev undersøgt i **PRIMA** studiet, et randomiseret dobbeltblindet fase III studie. Man inkluderede patienter med nyligt diagnosticeret avanceret high-grade serøs ovariecancer. Patienterne havde haft partiel eller komplet klinisk respons på platinbaseret kemoterapi og blev inden randomisering katagoriseret 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, hvoraf 373 patienter havde tumor med HRD defekt og heraf havde 223 patienter tumor med BRCA mutation.
I en subgruppe analyse, havde patienterne med en patogen BRCA mutation behandlet med niraparib en signifikant længere median progressionsfri overlevelse på 22,1 måneder sammenlignet med 11,0 måneder for placebogruppen (HR, 0,40; 95 % CI: 0,27-0,62). 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 (HR, 0,50; 95 % CI: 0,31-0,83). For patienter uden en germline BRCA mutation og uden HRD var PFS 9,3 måneder for niraparib sammenlignet med 3,9 måneder for placebo (HR, 0,68; 95 % CI: 0,49-0,94).
De hyppigste rapporterede grad 3 og 4 bivirkninger var trombocytopeni, anæmi og neutropeni som blev håndteret med dosismodifikation. OS data blev præsenteret på ESMO 2024 hvor der efter en median follow-up på 6.2 år ikke kunne påvises nogen signifikant forskel, heller ikke for studiets subgrupper (16, 17) [1b].

Olaparib vedligeholdelsesbehandling + bevacizumab som vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje kemoterapi blev undersøgt i **PAOLA1** studiet (17) [1b], et randomiseret dobbeltblindet fase III studie. Patienterne havde haft partiel eller komplet klinisk respons på platinbaseret kemoterapi. I alt 806 patienter blev randomiseret 2:1 til at modtage olaparib tabletter (300 mg dagligt) + bevacizumab eller placebo + bevacizumab. Det primære endepunkt var PFS. For den samlede studiepopulation var HR 0,59 (95 % CI: 0,49-0,72).
I en subgruppe analyse, havde BRCAmut, HRD-positive patienter behandlet med olaparib + bevacizumab en signifikant længere median progressionsfri overlevelse på 37,2 måneder mod 21,7 måneder i placebogruppen, svarende til HR på 0,31; (95 % CI: 0,20-0,47). Den progressionsfrie 2-års overlevelsen var hhv. 65% og 28 %, svarende til HR på 0,33; (95 % CI: 0,25-0,45).
I subgruppen af patienter uden en patogen BRCA mutation, men hvor tumor var HRD positiv var den mediane overlevelse 28,1 vs 16,6 måneder (HR 0.43; 95% CI, 0,28 – 0,66) og 2 års PFS 52% for olaparib+bevacizumab mod 28% for placebo (HR, 0,43; 95 % CI: 0,29-0,66) For patienter uden en patogen BRCA mutation og HRD negativ/ukendt HRD status, var der ingen signifikant forskel i den mediane PFS (HR, 0,92; 95 % CI: 0,72-1,17). [1b]
OS fra PAOLA1 studiet blev præsenteret på ESMO 2022. For den subgruppe af patienter der var HRD positive fandtes en klinisk signifikant forskel i overlevelsen på 65.5% for patienter behandlet med olaparib+bevacizumab vs. 48.4% i placebogruppen (HR=0.62 [95% CI, 0.45-0.85]), svarende til en reduktion i risikoen for død på 38 procent(18). OS for hele studiepopulationen på henholdsvis 56.5 vs 51.6 mdr. (HR=0.92 [95% CI, 0.76-1.12]; p=0.4118) var ikke statistisk signifikant. (18)[1b] .
Baseret på disse data har Medicinrådet vurderet, at olaparib i kombination med bevacizumab hvad angår effekt er en ligeværdig behandling i forhold til nuværende standardbehandling niraparib. Der foreligger nu en godkendelse af olaparib i kombination med bevacizumab som en mulig standardbehandling til 1. linje vedligeholdelsesbehandling af fremskreden ovariecancer for patienter med epitelcelle highgrade karcinom og homolog rekombinationsdefekt (HRDpositiv), men uden BRCA1/2-mutation (19).



Høj-Risiko: FIGO stadie III patienter med restsygdom efter primær kirurgi/interval debulking og alle patienter med FIGO stadie IV sygdom

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 maximalt 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 ambulante besøg fravælger behandlingen. Fælles beslutningstagning 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 det siges at være nogen evidens for behandlingens effekt og ovariecancergruppens anbefalinger er baseret på og understøttet af veletableret international konsensus. Desuden forelægger der 2 randomiserede studier med andre PARP hæmmere som viser tilsvarende resultater. Der må således siges at være en klasseeffekt af PARP hæmmere.

Bemærkninger og overvejelser

Medicinrådet har godkendt olaparib som standard vedligeholdelsesbehandling til patienter med ny diagnosticeret avanceret high-grade epitelialt BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden (20)[5].

Herudover har Medicinrådet udgivet en behandlingsvejledning om blandt andet brug af PARP hæmmer behandling ved 1. linje behandling – også i forhold til anvendelse af bevacizumab (20)[5].

Baseret på resultaterne fra PAOLA-1 studiet har EMA og FDA udvidet 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 patogen BRCA mutation eller HRD positiv (21) [5].
Som ovenfor anført foreligger der nu også en godkendelse fra Medicinrådet baseret på resultaterne fra PAOLA studiet, dog kun som mulig standardbehandling til HRD positiv ovariecancer (19)

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. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(12):1721-31.
15. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. J Clin Oncol. 2023;41(3):609-17.

16. 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.
17. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Ann Oncol. 2024;35(11):981-92.
18. S. Nagao, P. Harter, A. Leary, C. Cropet, S. Pignata, K. Fujiwara, et al. Annals of Oncology. Proffered Paper session: Gynaecological tumours. 2022;33: S1503-S14.
19. Medicinrådet. Olaparib (Lynparza) i kombination med bevacizumab 2024 [Available from: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/olaparib-lynparza-i-komb-med-bevacizumab-kraeft-i-aeggestokkene.
20. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær kræft i bughinden [Available from: https://medicinraadet.dk/media/ibkdjfqg/medicinr%C3%A5dets_behandlingsvejledning_vedr-_l%C3%A6gemidler_til_brca-mutereret_kr%C3%A6ft_i_%C3%A6ggestokkene-vers-_1-0_adlegacy.pdf.
21. 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, angiongenese, PARPi) Referencer er tilføjet ad hoc, når ny viden publiceres.

Litteraturgennemgang

Ovariecancergruppen 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

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.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
1. januar 2025.

Administrativ godkendelse:
10. januar 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Pt er det ikke aktuelt for denne kliniske retningslinje.

Forfattere og habilitet

På vegne af DGCG:

På vegne af DGCG:

- Onkolog. Overlæge Mette Hæe, Kræftafdelingen, Regionshospitalet Gødstrup
- Onkolog. Overlæge Mansoor Raza Mirza, Onkologisk afd., Rigshospitalet.
- Onkolog. Afdelingslæge, ph.d. Trine Lembrecht Jørgensen, Onkologisk afd., Odense Universitetshospital.
- Onkolog. Afdelingslæge, ph.d. Trine Zeeberg Iversen, Afdeling for kræftbehandling, Herlev Hospital
- Onkolog. Afdelingslæge, ph.d. Anne Krejbjerg Motavaf, Onkologisk afd., Aalborg Universitetshospital
- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Berit Jul Mosgaard, Afsnit for kvindesygdomme, Rigshospitalet
- Gynækolog. Overlæge, Dr. Med. Lone Kjeld Pedersen, OPEN og Gynækologisk afd., Odense Universitetshospital
- Gynækologi. Overlæge, ph.d. Tine Schnack Henriksen, Gynækologisk afd. Odense Universitetshospital
- Gynækolog. Afdelingslæge, Catrine Carlstein, Gynækologisk afd., Rigshospitalet
- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Mette Schou Mikkelsen, Afsnit for kvindesygdomme og fødsler, Aarhus Universitetshospital.
- *Patolog. Overlæge, Iben Joensen, Afsnit for klinisk patologi, Odense Universitetshospital*Patolog. Overlæge, Marianne Waldstrøm, Patologisk afd. Aarhus Universitetshospital
- Patolog. Overlæge Julie Brask, Patologiafdelingen, Rigshospitalet

Radiolog. Overlæge, Diana Spasojevic, Radiologisk afd., Odense Universitetshospital

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-overtilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger.

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen

Flere af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2024. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formanden Berit Jul Mosgaard opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Opdateres i DGCG regi i 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DGCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

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

Bilag 1 – Søgestrategi

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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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.