



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021019941

Datum 24 juni 2021  
Betreft Pakketadvies niraparib (Zejula®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. dr. T.H.L. Tran  
T +31 (0)6 120 014 12

**Onze referentie**  
2021019941

Geachte mevrouw Van Ark,

Zorginstituut Nederland adviseert u over niraparib (Zejula®) bij de onderhoudsbehandeling van volwassenen patiënten met gevorderde, epitheliale, hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van genoemd middel in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat niraparib alleen voor een subgroep van de genoemde indicatie, voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2 mutatie, voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van wetenschap en praktijk'. Het gaat hier om een effectief middel met een gunstige kosteneffectiviteit, maar er bestaat wel onzekerheid over het effect op de algehele overleving.

Ik licht u hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

### **Algemeen**

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijk zin, als vanuit maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut wordt hierin geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Het Zorginstituut heeft niraparib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

**Datum**  
24 juni 2021

**Onze referentie**  
2021019941

## **Integrale weging pakketcriteria**

### *Stand van de wetenschap en praktijk*

#### Patiënten zonder bewezen BRCA1/2 mutatie

Volwassenen patiënten met gevorderde, epitheliale, hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker zonder bewezen BRCA1/2 mutatie ontvangen na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie geen actieve anti-kanker behandeling. Het beleid bestaat uit nazorg en nacontrole (een actief volgen beleid).

In één gerandomiseerde fase III studie (PRIMA studie) toonde niraparib een klinisch relevante verlenging op de progressievrije overleving (PFS) aan in vergelijking met placebo. Niraparib resulteert in een verlenging van de progressievrije overleving in ovariumcarcinoom patiënten ongeacht biomarkerstatus. De hazard ratio (HR) bedroeg 0,62 (95% BI: 0,50 – 0,76). Een HR kleiner dan 0,7 acht de commissie BOM klinisch relevant. Vanwege de immaturiteit van de gegevens is het nog niet bekend of de verbetering in PFS tot een verbetering van de algehele overleving (OS) leidt. De immaturiteit van de data is voor de commissie BOM reden om haar positieve advies over niraparib als voorlopig te bestempelen.

Kwaliteit van leven leek door de behandeling met niraparib niet veel te verschillen van actief volgen. Daarnaast traden meer graad 3-4 ongunstige effecten op bij niraparib dan bij actief volgen. Het relatieve risico (RR) bedroeg 9,96 (95% BI: 6,17 – 16,06). Gelet op de default grens van 1,25 is dit effect klinisch relevant. Het merendeel van de bijwerkingen was echter reversibel of behandelbaar.

In relatie tot de gunstige effecten van niraparib acht het Zorginstituut de ongunstige effecten acceptabel. Dit geneesmiddel zorgt voor deze groep patiënten dat de aandoening langer wegblijft of langer onder controle is ten opzichte van het huidige actief volgen beleid. Hierbij zorgt niraparib voor uitstel van vervolgbehandelingen die wellicht ook belastend zijn.

#### Patiënten met bewezen BRCA1/2 mutatie

Volwassenen patiënten met gevorderde, epitheliale, hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker met bewezen BRCA1/2 mutatie ontvangen na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie olaparib. Ten tijde van PRIMA studie was olaparib nog niet beschikbaar als eerstelijns-onderhoudsbehandeling. Voor de beoordeling heeft het Zorginstituut een indirecte vergelijking uitgevoerd om een uitspraak te kunnen doen voor niraparib bij patiënten met een bewezen BRCA1/2 mutatie.

---

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

In deze subpopulatie liet niraparib een minder groot effect op de PFS zien dan olaparib. Op basis van de indirecte vergelijking blijft het onduidelijk of er sprake is een slechtere effectiviteit of dat mogelijk toch sprake is van een gelijke waarde. De absolute en relatieve gegevens over de PFS sluiten een slechtere effectiviteit van de onderhoudsbehandeling met niraparib ten opzichte van olaparib niet uit. Verschillen in prognostische factoren verklaren deze slechtere uitkomst maar ten dele.

Het is tevens niet uit te sluiten dat de onderhoudsbehandeling met niraparib gepaard gaat met meer interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten ten opzichte van olaparib.

De beroepsgroep geeft aan dat de voorkeur uitgaat naar de onderhoudsbehandeling met olaparib. Patiënten met een bewezen BRCA1/2-mutatie hebben reeds aanspraak op olaparib.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primair peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie:

- en geen bewezen BRCA1/2-mutatie hebben, niraparib een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen. Daarmee voldoet niraparib voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2-mutatie aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- en een bewezen BRCA1/2-mutatie hebben, het niet vastgesteld kan worden of niraparib ten minste een gelijke waarde heeft ten opzichte van olaparib. Daarmee voldoet niraparib voor patiënten met een bewezen BRCA1/2-mutatie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

#### *Budgetimpactanalyse*

Toepassing van niraparib bij de genoemde indicatie, voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2 mutatie, zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €15,4 miljoen in het 3e jaar na opname in het pakket.

#### *Kosteneffectiviteit*

Het Zorginstituut acht de kosteneffectiviteitsanalyse van niraparib ten opzichte van 'actief volgen' van voldoende kwaliteit. De kosteneffectiviteitsratio (ICER) is bepaald op €18.927/QALY. Met een referentiewaarde van €80.000/QALY is niraparib kosteneffectief ten opzichte van 'actief volgen'. Niraparib blijft kosteneffectief in alle scenario's, ook wanneer kans op de algehele overleving zeer laag wordt ingeschat.

#### **Pakketadvies**

Na weging van de vier pakketcriteria, komt het Zorginstituut tot het volgende advies:

Het Zorginstituut adviseert u niraparib voor een subgroep van de genoemde indicatie op te nemen in het pakket: voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2 mutatie.

Het gaat om een effectief middel met een gunstige kosteneffectiviteit waarbij snelle toegang voor patiënten gewenst is. Indien bij het beschikbaar komen van gegevens over de algehele overleving het voorlopige positieve advies van de commissie BOM zal kantelen naar een negatief advies, dan zal het Zorginstituut het advies herzien.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

**Datum**  
24 juni 2021

**Onze referentie**  
2021019941

### **Gepast gebruik**

Voor de keuze van de behandeling worden patiënten onderzocht op de BRCA1/2 mutatie door middel van genetische diagnostiek op tumormateriaal. Deze tests vinden nu al plaats, echter de organisatie rondom het testen kan verschillen per centrum.

### **Evaluatie**

Indien niraparib in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik van niraparib actief gaan volgen. Wij zullen u uiterlijk in 2025 informeren over onze bevindingen. Zorginstituut Nederland kijkt hierbij naar de volgende punten in de context van het behandellandschap:

- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming.

Indien uit deze monitoring signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige raming kan dit aanleiding zijn voor het Zorginstituut om opnieuw de positie van niraparib te beoordelen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I

**Datum**  
24 juni 2021

**Onze referentie**  
2021019941

2021018924

**ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over niraparib (Zejula®) (een PARP remmer) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde eierstokkanker zonder BRCA1/2-mutatie die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met een op platina gebaseerde chemotherapie**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 14 mei 2021 gesproken over de vraag of niraparib bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisatie, de beroepsgroep en de fabrikant gebruik gemaakt van de mogelijkheid tot inspreken. De patiëntenorganisatie bracht in dat dit middel voor deze groep patiënten zorgt voor veel betere vooruitzichten dat de kanker drie jaar of langer onder controle blijft. Het gaat hier vaak om jonge vrouwen met kinderen waarbij deze behandeling niet alleen zorgt voor meer perspectief voor zichzelf, maar ook voor hun omgeving en voor de samenleving. De behandelaar die insprak, zei dat er met de PARP remmers hoop is gekomen om daadwerkelijk iets voor deze patiëntengroep te kunnen doen, waar de afgelopen dertig jaar nauwelijks winst is geboekt bij de behandeling van gevorderde ovariumkanker. De fabrikant heeft aangegeven dat het gaat om een middel dat nu al grote winst in progressievrije overleving (PFS) laat zien. De verwachting is dat dit grote effect op PFS ook zal leiden tot een toename in de algehele overleving. Alle sprekers spreken hun teleurstelling uit dat het Zorginstituut tot de conclusie is gekomen dat niraparib voor patiënten met bewezen BRCA1/2 mutatie niet voldoet aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk. Men zou niraparib graag beschikbaar zien voor (de kleine groep) patiënten die olaparib (het middel dat wel beschikbaar is voor deze groep patiënten) niet goed verdragen.

Hoewel de commissie de argumenten van partijen om niraparib beschikbaar te hebben voor een bredere groep patiënten heeft gehoord, gaat dit advies over de indicatie waarvoor de behandeling, volgens het Zorginstituut na advies van de WAR, wél voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dus over de groep patiënten *zonder* bewezen BRCA1/2 mutatie. Dit is immers de indicatie waarover het advies van de ACP wordt gevraagd.

Vertrekpunt van de discussie in de commissie is dat er sprake is van winst in progressievrije overleving. Er kan echter nog geen uitspraak worden gedaan over het effect op algehele overleving omdat de duur van de studie daarvoor te kort is. Hoewel op grond van de korte termijn data de aannahme gerechtvaardigd lijkt dat er ook sprake zal zijn van een winst in algehele overleving, is hier onzekerheid over. De Commissie BOM<sup>1</sup> heeft om dezelfde reden

---

<sup>1</sup> De commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) is in oktober 1999 door het NVMO-bestuur ingesteld met de opdracht 'de klinische waarde van nieuwe geregistreerde geneesmiddelen, behandelmethoden en behandelindicaties op het

ook een “*voorlopig* positief” advies uitgebracht.

Hoewel de kosteneffectiviteit acceptabel lijkt te zijn (de ICER blijft met 18.927 euro ruim beneden de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY die bij de hoogste ziektelast categorie het uitgangspunt is), heeft de commissie toch gediscussieerd over de vraag of prijsonderhandeling is aangewezen. Ten eerste omdat zij vindt dat het risico over de onzekerheid over de effecten op de algehele overleving niet voor rekening van de samenleving zou moeten komen. De commissie vindt dat er geld zou moeten worden terugbetaald door de fabrikant wanneer blijkt dat de resultaten op de algehele overleving toch tegenvallen. Ten tweede omdat het in dit geval gaat over een indicatie-uitbreiding. Hiervoor heeft de fabrikant weliswaar investeringen moeten doen, maar niet zoveel als voor een nieuw (eerste) product. Ook heeft de fabrikant aangegeven dat er wellicht nog nieuwe indicaties voor dit middel in de toekomst gaan komen. Dat zijn allen redenen om bij eventuele prijsafspraken rekening mee te houden.

Alle argumenten overwegende, komt de commissie tot de conclusie dat zij het belangrijk vindt dat het middel, na prijsonderhandeling, snel beschikbaar komt voor alle Nederlandse patiënten binnen dit indicatiegebied.

Tot slot vindt de commissie het van belang dat de patiënten die worden behandeld goed worden gevolgd om op termijn te kunnen beschikken over data over algehele overleving.



Farmacotherapeutisch rapport niraparib  
(Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling  
van volwassen patiënten met gevorderde  
epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of  
primaire peritoneumkanker, die volledig of  
partieel reageren op platina gebaseerde  
chemotherapie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 28 april 2021  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2020042338
Volgnummer	2020047161
	LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket





## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 17

#### **3 Resultaten 19**

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 22

3.4 Ongunstige effecten 27

3.5 Ervaring 30

3.6 Toepasbaarheid 30

3.7 Gebruiksgemak 31

#### **4 Eindbeoordeling 33**

4.1 Bespreking relevante aspecten 33

4.2 Eindconclusie 34

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 35**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41**

### **Bijlage 5: Baselinekarakteristieken PRIMA en SOLO studie 43**

### **Bijlage 6: Risk of Bias 45**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profile 47**

### **Bijlage 8: Subgroepanalyse PRIMA studie (niraparib) 53**

### **Literatuur 55**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
cieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Complete respons
EBM	Evidence Based Medicine
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicine Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European public assessment reports
FDA	Food and Drug Authority
FOSI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptoms Index
FU	Follow up
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale chemotherapie
HR	Hazard ratio
HrD	Homologe DNA-reparatiemechanisme deficiënt
HrP	Homologe DNA-reparatiemechanisme proficiënt
ITT	Intention-to-treat
KvL	Kwaliteit van leven
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil
NB	Niet bereikt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events
NR	Niet gerapporteerd
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
OS	Algehele overleving
PARP	Poly-(ADP-ribose)-polymerase-enzymen
PFS	Progressievrije overleving
PR	Partiële respons
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van niraparib (Zejula®) bij de onderhoudsbehandeling van volwassenen patiënten met gevorderde, epitheliale, hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie. Niraparib is daarbij direct vergeleken met actief volgen en indirect vergeleken met olaparib (in patiënten met een BRCA1/2-mutatie) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

### *Directe vergelijking niraparib t.o.v. placebo*

In één gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, fase III studie toonde niraparib een klinisch relevante verlenging op de progressievrije overleving (PFS) aan in vergelijking met placebo. Dit effect is tevens klinisch relevant volgens de PASKWIL criteria. Vanwege de immaturiteit van de gegevens is het nog niet bekend of de verbetering in PFS tot een verbetering van de algehele overleving (OS) leidt. Kwaliteit van leven leek door de behandeling met niraparib niet veel te verschillen van placebo. Zoals te verwachten traden graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling klinisch relevant vaker op bij niraparib dan bij placebo. Deze slechtere verdraagbaarheid van niraparib uitte zich onder meer in een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers.

In relatie tot de gunstige effecten van niraparib acht het Zorginstituut de ongunstige effecten acceptabel:

- Een belangrijk behandeldoel is het uitstellen (of afstellen) van progressie. Patiënten die behandeld werden met niraparib kregen gemiddeld 5 maanden later progressie dan patiënten op placebo.
- Het is nog niet bekend of de winst op PFS ook gepaard gaat met een verbetering op de OS. De registratiehouder is verplicht om uiterlijk in 2025 de finale analyse over de OS te delen met de EMA.
- Niraparib zorgde voor aanzienlijk meer graad 3-4 bijwerkingen (ruim 9x zo veel) vergeleken met placebo. Het merendeel van de bijwerkingen was echter reversibel of behandelbaar. Daarnaast lieten patiënten die een geïndividualiseerde startdosering kregen substantieel minder graad 3-4 bijwerkingen zien dan patiënten die startten met een vaste dosering. In de praktijk zal de geïndividualiseerde startdosering worden aangehouden. Tenslotte zorgt niraparib voor uitstel van vervolghandelingen die wellicht ook belastend zijn.

### *Indirecte vergelijking niraparib t.o.v. olaparib bij patiënten met BRCA-mutatie*

Voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie moest niraparib vergeleken worden met olaparib. In deze subpopulatie liet niraparib een minder groot effect zien op de PFS dan olaparib. Vanwege onder andere verschillen in prognose tussen patiënten uit beide studies blijft het echter onduidelijk of niraparib minimaal even goed werkt als olaparib. Het blijft tevens onduidelijk of niraparib en olaparib verschillen wat betreft interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten en het percentage stakers.

Om de volgende redenen ziet het Zorginstituut geen gelijke waarde weggelegd voor niraparib t.o.v. olaparib bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie:

- Op basis van de indirecte vergelijking blijft het onduidelijk of er sprake is

van een gelijke waarde. De absolute en relatieve gegevens over de PFS sluiten een slechtere effectiviteit van de onderhoudsbehandeling met niraparib t.o.v. olaparib niet uit. Verschillen in effect-modificerende factoren verklaren deze slechtere uitkomst maar ten dele.

- Het is tevens niet uit te sluiten dat de onderhoudsbehandeling met niraparib gepaard met meer bijwerkingen t.o.v. olaparib.
- De beroepsgroep geeft aan dat de voorkeur uitgaat naar de onderhoudsbehandeling met olaparib. Patiënten met een BRCA1/2-mutatie hebben dus reeds aanspraak op een effectieve PARP-remmer.
- Olaparib heeft een kortere behandelduur dan niraparib (respectievelijk 2 jaar versus 3 jaar).

Verder is de ervaring met niraparib en olaparib voor beide voldoende. De toepasbaarheid van niraparib is beperkter dan bij een actief volgen beleid en grotendeels vergelijkbaar met olaparib. Het gebruiksgemak van niraparib en olaparib is vergelijkbaar.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primair peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie:

- en geen bewezen BRCA1/2-mutatie hebben, niraparib een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen. Daarmee voldoet niraparib voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2-mutatie aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- en een BRCA1/2-mutatie hebben, niraparib geen gelijke waarde heeft ten opzichte van olaparib. Daarmee voldoet niraparib voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 april 2021.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van niraparib voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primair peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><i>Stofnaam niraparib (Zejula®) orale harde capsules met 100 mg niraparib</i></p>
<p><i>Geregistreerde indicatie:</i> <u>Te beoordelen geregistreerde indicatie</u> Niraparib is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie.</p> <p>Voor overige geregistreerde indicaties van niraparib, zie 'Bijzonderheden'.</p>
<p><i>Claim van de fabrikant:</i> Niraparib als monotherapie voor de eerstelijns-onderhoudsbehandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerd epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons op platinabevattende chemotherapie hebben, heeft een therapeutische meerwaarde in de gehele patiëntenpopulatie ten opzichte van een actief volgen beleid, onafhankelijk van biomarker-status.</p>
<p><i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen startdosering is 1 dd 200 mg (twee capsules). Voor patiënten met een lichaamsgewicht <math>\geq 77</math> kg en een concentratie van <math>\geq 150,000</math> bloedplaatjes per <math>\mu\text{L}</math> is er een verhoogde aanbevolen startdosering van 300 mg (drie capsules) per dag. De behandeling met niraparib kan worden voortgezet tot ziekteprogressie, tot onaanvaardbare toxiciteit of tot de aanbevolen behandelstop van 3 jaar.</p>
<p><i>Samenstelling:</i> Elke harde capsule bevat niraparibtosylaatomonohydraat, overeenkomend met 100 mg niraparib.</p>
<p><i>Werkingsmechanisme:</i> Niraparib is een krachtige remmer van poly-(ADP-ribose)-polymerase-enzymen (PARP-1 en PARP-2), welke nodig zijn voor een efficiënt herstel van DNA-breuken. Remming van enzymatische PARP-activiteit resulteert in DNA schade, apoptose en celdood.</p>
<p><i>Bijzonderheden:</i> Niraparib is een medisch specialistisch geneesmiddel dat in de 'sluis' is geplaatst voor de te beoordelen indicatie. Niraparib is in 2017 door de EMA geregistreerd als onderhoudsbehandeling bij het <u>gerecidiveerde</u> ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, onafhankelijk van de BRCA-status. Deze indicatie van niraparib is eerder via de open instroom toegelaten tot het verzekerde pakket.</p>



In juni 2020 is de PARP-remmer olaparib (Lynparza®; 100 mg en 150 mg tabletten) door het Zorginstituut positief beoordeeld. De behandeling met olaparib wordt vergoed als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met gevorderd (FIGO stadia III en IV), BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertoont na voltooiën van eerstelijns chemotherapie die platina bevat. In de tweede lijn wordt olaparib (capsule 50 mg of tablet 100 mg en 150 mg) vergoed als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met platinagevoelig recidief hooggradig sereus epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertoont op chemotherapie die platina bevat. Bij de capsule moet er tevens sprake zijn van een BRCA-mutatie (in de kiembaan en/of somatisch).

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1

#### *Aandoening*

Ovariumcarcinoom (eierstokkanker) is een type kanker dat ontstaat in of op de eierstokken. Ovariumcarcinoom komt voornamelijk voor bij oudere (> 50 jaar), postmenopauzale vrouwen. Risicofactoren voor het ontwikkelen van ovariumcarcinoom omvatten met name reproductieve factoren (lage pariteit, vroege menarche, late menopauze) en genetische factoren (aanwezigheid van een BRCA1/2-mutatie, eerstegraads familielid met ovariumcarcinoom). Daarentegen werkt het geven van borstvoeding en het gebruik van orale contraceptie beschermend bij ovariumcarcinoom. <sup>[1]</sup>

Ovariumcarcinoom wordt onderverdeeld naar de vermoedelijke plaats van ontstaan: de eierstok (ovarieel-), de eileider (tubair-) of het buikvlies (primair peritoneaal carcinoom). Echter, de risicofactoren, de wijze van classificeren, de prognose en de behandeling van deze tumoren zijn identiek. <sup>[2]</sup>

Binnen het epitheliaal ovariumcarcinoom zijn er meerdere histologische subtypen te onderscheiden: sereus, endometroïde, mucineus en heldercellig. Het sereus ovariumcarcinoom is het meest voorkomende (~80%) en meest lethale histologische subtype. <sup>[3]</sup>

In het algemeen wordt het ontstaan van kanker gekenmerkt door een opeenstapeling van mutaties in het DNA. BRCA1/2-genen coderen voor eiwitten die homologe DNA-reparaties kunnen bewerkstelligen. Er zijn echter veel meer genen betrokken bij homologe reparatie van DNA-schadeherstel. Bij het ovariumcarcinoom blijkt ongeveer 50% van de patiënten een fout in het homologe DNA-reparatiemechanisme te hebben. Deze patiënten zijn HrD-deficiënt (afgekort: HrD). Van de HrD-tumoren vormen BRCA1/2-mutaties met ongeveer 30% de grootste groep. <sup>[4]</sup> Van alle patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom heeft 17 tot 18% een BRCA1/2-mutatie. <sup>[5]</sup> BRCA1/2 mutaties kunnen zowel erfelijk (in de kiembaan; ~60%) als verworven zijn (somatisch; ~40%). <sup>[6]</sup>

### 1.2.2

#### *Symptomen en ernst*

In het begin van de ziekte zijn er geen of nauwelijks klachten. Dat komt doordat de eierstokken min of meer vrij in de buikholte liggen. Symptomen van gevorderd ovariumcarcinoom zijn meestal aspecifiek en kunnen bestaan uit vage gastro-intestinale klachten, gewichtsverlies, toename van de buikomvang en/of problemen

met mictie of defecatie. Door deze aspecifieke klachten wordt het ovariumcarcinoom vaak pas in een ver gevorderd stadium gediagnosticeerd, wanneer er reeds sprake is van metastasering in het peritoneale gebied.

Er zijn meerdere factoren die de ernst van het ovariumcarcinoom bepalen. De belangrijkste prognostische factor is de uitgebreidheid van de ziekte bepaald door het FIGO stadium (zie onderstaand kader). Patiënten met een laag stadium, FIGO I-IIa, hebben een vijfjaarsoverleving van 75%-100%. De vijfjaarsoverleving van patiënten met een hoog stadium, FIGO IIb-IV, bedraagt 20%-60%. [2] Bij een FIGO-stadium III en IV spreekt men van gevorderd ovariumcarcinoom.

#### **FIGO stadia**

Stadium I: De kanker is beperkt tot de eierstokken of eileider(s).

Stadium II: De kanker zit in een of beide eierstokken en heeft zich onder het bekken verspreid.

Stadium III: De kanker bevindt zich in één of beide eierstokken en heeft zich verspreid in het peritoneale gebied buiten het bekken en de omliggende lymfeknopen.

Stadium IV: De kanker is uitgezaaid naar organen buiten de eierstokken en het peritoneale gebied.

Een ander prognostisch kenmerk van het ovariumcarcinoom is de differentiatiegraad van de tumor. Binnen het sereus ovariumcarcinoom wordt onderscheid gemaakt tussen laaggradig (~10%) en hooggradig (~90%). Bij hooggradige tumoren zijn de tumorcellen slecht gedifferentieerd en vermenigvuldigen ze zich snel. Dit resulteert in een slechtere overleving dan bij de laaggradige variant. [1]

Verder hebben vrouwen met een HrD-positieve tumor, inclusief vrouwen met een BRCA1/2 mutatie, over het algemeen een betere prognose dan vrouwen die een HrD-negatieve tumor hebben zijn. Dit is waarschijnlijk het gevolg van een verhoogde gevoeligheid voor platinabevattende chemotherapie. [4]

Een ander belangrijk prognostisch kenmerk is de aanwezigheid van restziekte na het chirurgisch verwijderen van de tumor. [2] Patiënten met zichtbare restziekte hebben een significant kortere progressievrije overleving en algehele overleving dan patiënten zonder restziekte. [7, 8]

Overige belangrijke prognostische factoren zijn de Karnofsky performance score en de diameter van de grootste laesie na primaire debulking. [9]

### 1.2.3

#### *Prevalentie en incidentie*

De 10-jaars prevalentie van alle in 2018 nog in leven zijnde vrouwen bij wie in de afgelopen 10 jaar ooit epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal<sup>1</sup> carcinoom is vastgesteld bedroeg in Nederland 5.477 vrouwen. [10] In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1400 vrouwen ovariumcarcinoom vastgesteld. [9] Van de 1.417 vrouwen waarbij in 2018 een ovariumcarcinoom is vastgesteld, betrof het in 1.342 gevallen een epitheliaal ovariumcarcinoom, primair peritoneaal of tubacarcinoom. [9] Jaarlijks overlijden ruim 1.000 vrouwen aan ovariumcarcinoom. [11]

Tabel 1: Totale patiëntenpopulatie volgens indicatie

Populatie	Relatieve aantal	Incidentie
Totale incidentie	100%	1.342

<sup>1</sup> De IKNL registratie gebruikt de categorie 'extra-ovarieel carcinoom'.

Stadium FIGO III/IV	73%	949
Hooggradig	75%	735
Hooggradig, stadium III/IV, geheel of gedeeltelijk platineusensitief	85%	625
<b>Totaal aantal patiënten die jaarlijks voor behandeling met niraparib in aanmerking komt</b>		<b>625<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup> Berekening: 1.342 \* 73% \* 75% \* 85% = 625 patiënten.

#### 1.2.4

##### *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Relevante Nederlandse en internationale richtlijnen zijn gescreend voor het beschrijven van de standaardbehandeling bij het nieuw gediagnosticeerde ovariumcarcinoom.

##### Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) (2012) [2]

De NVOG richtlijn 'Epitheliale ovariumcarcinoom' maakt voor de behandeling onderscheid tussen het laag stadium (I-IIa) en hoog stadium (IIb-IV) ovariumcarcinoom. De standaardbehandeling bij een nieuw gediagnosticeerd *hoog stadium* ovariumcarcinoom bestaat uit primaire debulking gevolgd door chemotherapie.

Bij patiënten met een stadium III ovariumcarcinoom bij wie primaire debulking niet mogelijk is vanwege uitgebreidheid van de ziekte of bij wie incomplete primaire debulking heeft plaatsgevonden is interval debulking de standaardbehandeling. Bij interval debulking wordt gestart met drie kuren neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgisch verwijderen van de tumor en nog minstens 3 kuren adjuvante chemotherapie. Bij patiënten die worden behandeld met interval debulking dient behandeling met Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) te worden aangeboden.<sup>2</sup>

Na de eerstelijnsbehandeling van epitheliale ovariumcarcinoom wordt er geen actieve anti-kanker behandeling toegepast. Het beleid bestaat uit nazorg en nacontrole (een actief volgen beleid).

##### *Inzet PARP-remmers bij BRCA1/2-mutaties*

Er worden in de richtlijn geen aanbevelingen gedaan voor de plaatsbepaling van de PARP-remmers olaparib en niraparib. De Nederlandse richtlijn is nog niet geüpdatet nadat olaparib in maart 2020 door het Zorginstituut positief is beoordeeld. Naar verwachting wordt een groot deel van de BRCA1/2-gemuteerde patiënten nu behandeld met olaparib en niet volgens een actief volgen beleid.

##### National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2020)

In de Amerikaanse NCCN richtlijn 'Ovarian cancer' wordt de inzet van niraparib en olaparib beschreven. [12] Niraparib als onderhoudsbehandeling wordt genoemd voor patiënten met een respons op platinabevattende chemotherapie en een BRCA wildtype status, een onbekende BRCA-status of een kiembaan of somatische BRCA-mutatie. Onderhoudsbehandeling met olaparib wordt alleen genoemd voor patiënten met een respons op platinabevattende chemotherapie en een kiembaan of somatische BRCA-mutatie. Een derde optie die wordt gegeven in zowel patiënten met als zonder BRCA-mutatie is observatie, mits er sprake was van een complete respons op platinabevattende chemotherapie.

<sup>2</sup> Het Zorginstituut beoordeelt momenteel de toevoeging van HIPEC aan primaire debulking in een voorwaardelijk toelatingstraject (<https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/voorwaardelijke-toelating-hipec-ovariumcarcinoom>)

De follow-up bestaat uit routinematige nacontroles (in de eerste 2 jaar om de 2-4 maanden, dan om de 3-6 maanden voor 3 jaar en jaarlijks na 5 jaar). Tijdens deze bezoeken vinden er lichamelijke en gynaecologische onderzoeken plaats. Beeldvormende onderzoeken (CT, MRI, PET, X-thorax) en bepaling van de tumormarker CA-125 dienen plaats te vinden op indicatie.

#### Adviezen Commissie BOM van de NVMO

##### *Niraparib*

In februari 2021 heeft de Commissie BOM een voorlopig positief advies afgegeven voor niraparib bij vrouwen met een primair gediagnosticeerd stadium III of IV hooggradig sereus of endometrioïd ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom, met een PS 0-1, die een streng gedefinieerde respons hadden na standaardchemotherapie. De Commissie BOM concludeerde dat niraparib een klinisch relevante verlenging in progressievrije overleving liet zien t.o.v. placebo, zowel in de totale populatie als in de HrD-positieve groep. De winst in de HrD-positieve groep was groter dan de winst in de HrD-negatieve groep. Het aantal bijwerkingen op niraparib was hoog.

Het voorlopig Commissie BOM advies bespreekt de effectiviteit en veiligheid van niraparib ten opzichte van placebo en niet ten opzichte van olaparib. Er wordt slechts vermeld dat voor de behandeling van patiënten met een BRCA-mutatie er nu twee opties zijn voor onderhoudsbehandeling in de eerste lijn, waarbij de behandelduur (2 jaar olaparib en 3 jaar niraparib) en de daarbij behorende bijwerkingen en kosten in ogenschouw genomen moeten worden. <sup>[13]</sup>

##### *Olaparib*

In augustus 2019, aangevuld met een rectificatie in december 2019, heeft de Commissie BOM een voorlopig positief advies gegeven voor het toepassen van olaparib bij vrouwen met een primair gediagnosticeerd stadium III en IV BRCA-gemuteerd epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom, die respons hebben na platinumbevattende chemotherapie. Wanneer de gegevens van de algehele overleving bekend worden, zal de Commissie BOM deze beoordelen, waarna het voorlopig advies mogelijk in een definitief advies kan worden omgezet. <sup>[14]</sup>

#### *Conclusie vergelijkende behandeling*

De eerstelijns onderhoudsbehandeling met niraparib moet worden vergeleken met de eerstelijns onderhoudsbehandeling met olaparib voor patiënten met ovariumcarcinoom die een BRCA-mutatie hebben. Voor overige patiënten moet niraparib worden vergeleken met het huidige actief volgen beleid.



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primair peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie vergeleken met olaparib (bij BRCA1/2-positieve status) en een actief volgen beleid (bij BRCA-negatieve of onbekende status)?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primair peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie en: 1. geen bewezen BRCA1/2-mutatie hebben 2. een BRCA1/2-mutatie hebben
Interventie	niraparib
Controle-interventie	1. actief volgen (bij BRCA1/2-negatieve of onbekende status) 2. olaparib (bij BRCA1/2-positieve status)
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving Kwaliteit van leven Ernstige ongunstige effecten Stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	3 jaar <sup>a</sup>
Studiedesign	Gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind

<sup>a</sup> Gezien de mediane overleving van patiënten met ovariumcarcinoom van 3 jaar en de aanbevolen minimale follow-up duur van 3 jaar van de commissie BOM van de NVMO. <sup>[15, 16]</sup>

#### 2.1.2 Uitkomstmaten

##### Algehele overleving (OS)

Een cruciale uitkomstmaat voor de effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS). Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, is een surrogaatuitkomstmaat voor OS. PFS wordt meegenomen in deze beoordeling als belangrijke uitkomstmaat.

Bij patiënten met ovariumcarcinoom die een eerstelijns onderhoudsbehandeling krijgen na remissie wordt uitgegaan van curatie. De PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling worden gehanteerd. Klinische relevantiegrens:

- voor de winst op OS bij adjuvante therapie (curatieve behandelintentie) wordt een minimaal absoluut percentage van 5% gehanteerd bij een minimale mediane follow-up duur van 3 jaar. Indien de winst op OS tussen de 3 en 5% ligt en de hazard ratio (HR) lager is dan 0,7, wordt dit ook gezien als klinisch relevant. <sup>[15]</sup>
- voor de winst op PFS geldt de PASKWIL klinische relevantiegrens van een hazard ratio van <0,7. <sup>[15]</sup> PFS dient vastgesteld te worden middels de RECIST versie 1.1. criteria. <sup>[17]</sup>

### Kwaliteit van leven (KvL)

Zowel generieke als ziektespecifieke meetinstrumenten zijn relevant voor het meten van de kwaliteit van leven (KvL). Een veelgebruikt generiek instrument is de EQ-5D, inclusief de visuele analoge schaal. Daarnaast zijn er een aantal specifieke KvL instrumenten voor ovariumcarcinoom. De Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index (FOSI) is een gevalideerde, 8-items bevattende vragenlijst specifiek voor patiënten met ovariumcarcinoom gericht op de symptomen en respons op de behandeling. Patiënten vullen de vragenlijst in met betrekking tot de symptomen over de afgelopen zeven dagen op een 0-5 schaal. Het totaal van de symptomenindex wordt berekend door de afzonderlijke scores op te tellen, waarbij een score van 0 ('severly symptomatic'- ernstig symptomatisch) tot 32 ('asymptomatisch' – zonder symptomen) ontstaat. Een andere vragenlijst die werd afgenomen is ontwikkeld door de European Organisation for Research and Therapy of Cancer (EORTC). Dit betroffen de algemene oncologie vragenlijst (EORTC-QLQ-C30) en de daarbij behorende module voor het ovariumcarcinoom (EORTC-QLQ/OV28).

Klinische relevantiegrens: elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. De minimally clinically important difference (MCID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores.

### Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

### Stakers vanwege ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over niraparib en olaparib als eerstelijns onderhoudsbehandeling van gevorderd, platinasensitief ovariumcarcinoom. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Ook de Nederlandse richtlijn Epitheliaal ovariumcarcinoom (2012) en de internationale NCCN richtlijn (2020) over ovariumcarcinoom zijn geraadpleegd.

## 2.3

### Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- RCT's waarin niraparib of olaparib als eerstelijns onderhoudsbehandeling zijn toegepast bij patiënten met ovariumcarcinoom.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Toepassing van niraparib of olaparib in een andere/latere lijn
- Observationele studies
- Congresbijdragen

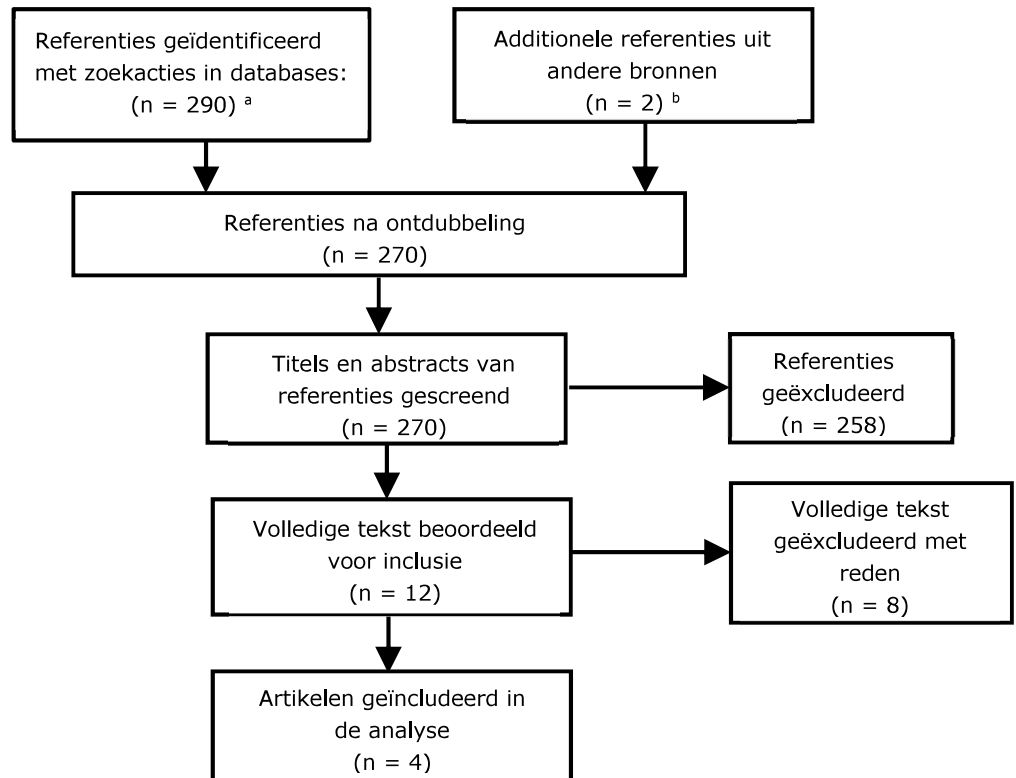




### 3 Resultaten

#### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 290 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria.



<sup>a</sup> Pubmed: niraparib (n = 16); olaparib (n = 49); Cochrane: niraparib (n = 75); olaparib (n = 150)

<sup>b</sup> EPAR's niraparib en olaparib

Er zijn 2 artikelen geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- PRIMA studie (niraparib): een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3 studie bij patiënten met stadium III-IV ovariumcarcinoom, ongeacht biomarkerstatus. <sup>[18]</sup>
- SOLO1 studie (olaparib): een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3 studie bij patiënten met stadium III-IV ovariumcarcinoom met een bewezen BRCA1/2 mutatie. <sup>[19]</sup>

De EPAR's van niraparib en olaparib zijn additioneel toegevoegd aan de analyse. <sup>[20, 21]</sup>

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

#### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

PRIMA studie (niraparib) <sup>[18]</sup>

PRIMA was een internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3 studie, waarin

patiënten in een 2:1 ratio werden gerandomiseerd naar niraparib of placebo. Initieel was de startdosering voor alle patiënten 300 mg. Dit werd later in een amendement aangepast naar 200 mg voor patiënten met lichaamsgewicht < 77 kg en/of minder dan 150,000 bloedplaatjes per  $\mu\text{L}$ .

De belangrijkste inclusiecriteria voor de PRIMA studie waren:

- Volwassen vrouwen met nieuw gediagnosticeerd ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom
- Hooggradig sereus of endometroïde tumoren
- Ziektestadium:
  - o Stadium III met zichtbare restziekte na primaire debulking;
  - o Inoperabel stadium III;
  - o Stadium IV;
  - o Patiënten die behandeld zijn met neoadjuvante chemotherapie (interval debulking; ongeacht restziekte)
- Chemotherapie:
  - o Voor inclusie behandeld met 6-9 cycli op platina gebaseerde chemotherapie, welke resulteerde in een partiële respons (PR) of complete respons (CR) (oftewel: platinumsensitief).

Voorafgaand aan de randomisatie werd in alle patiënten gecentraliseerd de HrD-status van de tumor bepaald, aangezien de HrD-status als stratificatiefactor werd meegenomen. Hiervoor werd de myChoice test gebruikt (Myriad Genetics).<sup>[22]</sup> Deze door de FDA gevalideerde test detecteert BRCA1/2-mutaties en kwantificeert daarnaast de mate van instabiliteit van het genoom in de tumor. Deze laatste kan variëren van 0 tot 100, waarbij een score van 42 of meer overeenkomt met een instabiel genoom. Er zijn 3 mogelijke uitkomsten op de myChoice test:

- HrD-positief: een gedetecteerde BRCA1/2-mutatie en/of een score van minstens 42 op de myChoice test.
- HrD-negatief: zowel geen BRCA1/2-mutatie als een score van minstens 42 op de myChoice test.
- HrD-onbepaald: de resultaten waren onduidelijk (te weinig weefsel, test faalde) of de test was niet gedaan (geen weefsel afgenomen of onmogelijk om weefsel af te nemen).

Randomisatie vond plaats binnen 12 weken na de laatste chemotherapie en werd gestratificeerd naar de volgende prognostische factoren:

- Klinische respons op eerstelijns platinabevattende chemotherapie (compleet vs partieel)
- Neoadjuvante chemotherapie (wel vs niet)
- HrD-status van tumor (HrD-positief vs HrD-negatief of niet te bepalen)

De primaire uitkomstmaat van PRIMA was de PFS in de subgroep met een HrD-positieve status, gevolgd door de PFS in de totale *intention-to-treat* (ITT) populatie (middels hiërarchisch testen). De PFS was bepaald door onafhankelijke review. OS was het belangrijkste secundaire eindpunt.

De berekening van de groepsgrootte was gebaseerd op de PFS. Om een HR 0,50 vast te stellen met 90% power en een eenzijdige alfa van 0,025, waren er voor de finale PFS analyse in de HrD-positieve groep 99 PFS events en in de gehele populatie 270 PFS events nodig. Hiervoor moesten 620 patiënten worden geïncludeerd, waarvan 310 met een HrD-positieve tumorstatus. De finale OS analyse wordt verwacht na ongeveer 440 doden (60% datamaturiteit). Naar verwachting zal dit worden bereikt na 70 maanden follow-up.

De resultaten in dit rapport zijn gebaseerd op de finale PFS analyse. Het beoogde aantal OS events was nog niet bereikt ten tijde van de analyse (OS interimanalyse).

Van de 989 gescreende patiënten werden 733 patiënten in een 2:1 ratio gerandomiseerd naar ofwel niraparib ofwel placebo. Tabel 2 geeft de verdeling voor de HrD-status, inclusief BRCA1/2-mutatie, weer.

Tabel 2: HrD-status in de ITT populatie van de PRIMA studie

	<b>Niraparib N=487</b>	<b>Placebo N=246</b>
HrD-positief, n (%)	247 (50,7)	126 (51,2)
BRCA1/2-gemuteerd	152 (31,2)	71 (28,9)
HrD-negatief, n (%)	169 (34,7)	80 (32,5)
HrD niet bepaald, n (%)	71 (14,6)	40 (16,3)

#### SOLO1 studie (olaparib)

SOLO1 was een internationale, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde trial, waarin patiënten met een BRCA1/2-mutatie (kiembaan of somatisch) en een nieuw gediagnosticeerd, gevorderd, hooggradig ovariumcarcinoom in een 2:1 ratio gerandomiseerd werden naar olaparib (300 mg) of placebo.

De inclusiecriteria voor de SOLO1 studie waren grotendeels hetzelfde als die van de PRIMA studie. De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- Volwassen vrouwen met nieuw gediagnosticeerd ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom
- Hooggradig sereus of endometroïde tumoren
- Ziektestadium:
  - o Stadium III met poging tot optimale debulking (middels primaire debulking of interval debulking);
  - o Stadium IV met biopsie en/of primaire of interval debulking;
- Chemotherapie:
  - o Voor inclusie behandeld met 6-9 cycli op platina gebaseerde chemotherapie, welke resulteerde in een PR of CR)(oftewel: platineumsensitief).

Let op: alleen vrouwen met een BRCA1/2-mutatie konden worden geïncludeerd in de SOLO1 studie.

Randomisatie vond plaats maximaal 8 weken na de laatste kuur chemotherapie en werd gestratificeerd naar respons op platina bevattende chemotherapie (compleet vs partieel).

De primaire uitkomstmaat was PFS zoals beoordeeld door de onderzoekers. De beoordeling van PFS door onafhankelijke review is meegenomen als sensitiviteitsanalyse. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere PFS2 (tijd van randomisatie tot tweede ziekteprogressie of overlijden), OS, kwaliteit van leven en ongunstige effecten.

Aanvankelijk zou de trial geanalyseerd worden na 206 PFS events. Na een amendement vanwege een lager dan verwacht aantal events, is besloten de trial te analyseren na 196 events of 3 jaar na randomisatie van de laatste patiënt.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

### 3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

#### 3.3.1 *Directe vergelijking niraparib vs placebo in de algehele populatie (PRIMA)*

##### Algehele overleving (OS)

Ten tijde van de interim-analyse van de OS na een mediane follow-up duur van 13,8 maanden waren 79 van 733 patiënten overleden. Dit komt neer op een data-maturiteit van 11%. Het percentage patiënten in leven was 90% in de niraparib arm en 87% in de placeboarm (HR 0,70; 95%-BI 0,44 - 1,11). De geschatte 2-jaars overleving bedroeg respectievelijk 84% en 77% voor niraparib en placebo.

De kwaliteit van het bewijs is laag vanwege ernstige onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval doorkruist een klinische relevantiegrens en het aantal OS events is laag).

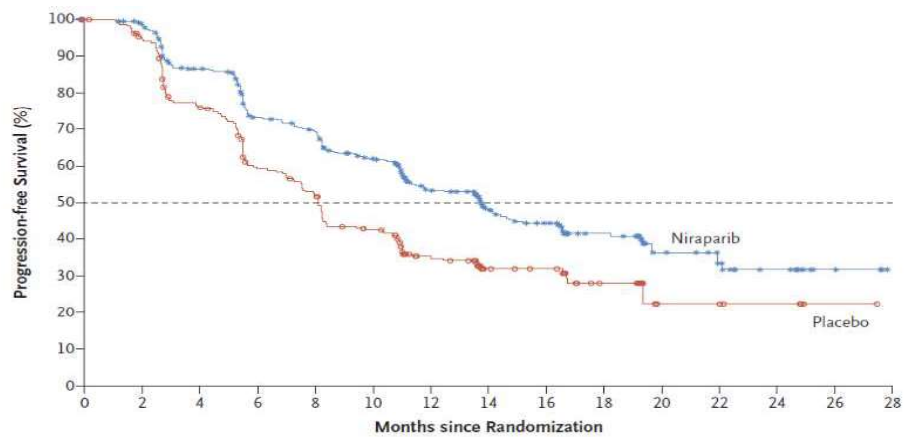
Gradeconclusie: het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of niraparib resulteert in een klinisch relevante verlenging van de algehele overleving in patiënten met ovariumcarcinoom ongeacht biomarkerstatus.

##### Progressievrije overleving (PFS)

De resultaten met betrekking tot de PFS zijn gebaseerd op de finale analyse na 421 PFS events. De mediane duur van follow-up bedraagt 13,8 maanden. In de algehele populatie vonden in de niraparib arm statistisch significant minder PFS events plaats vergeleken met de placeboarm (respectievelijk 232 [48%] vs 155 [63%], HR 0,62 [95% BI: 0,50 - 0,76]); Figuur 1). Dit verschil is tevens klinisch relevant. De mediane PFS was 13,8 maanden (95% BI: 11,5 - 14,9) in de niraparib arm en 8,2 maanden (95% BI: 7,3 - 8,5) in de placeboarm.

Vanwege onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70) is de kwaliteit van het bewijs als redelijk aangemerkt.

Gradeconclusie: niraparib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlenging van de progressievrije overleving in ovariumcarcinoom patiënten ongeacht biomarkerstatus.



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Niraparib	487	454	385	312	295	253	167	111	94	58	29	21	13	4	0
Placebo	246	226	177	133	117	90	60	32	29	17	6	6	4	1	0

Figuur 1: Kaplan-Meier grafiek van de PFS, door onafhankelijke review bepaald, in de gehele populatie

Kwaliteit van leven (KvL)

De resultaten voor de kwaliteit van leven zijn gebaseerd op de EQ-5D-5L, FOSI, en EORTC-QLQ-C30/OV28 vragenlijsten. Kwaliteit van leven werd gemeten tijdens screening, gedurende de behandeling en 4, 8, 12 en 24 weken na de laatste dosis niraparib of placebo.

Geen van de vragenlijsten liet een noemenswaardig verschil zien in kwaliteit van leven tussen patiënten behandeld met niraparib en patiënten behandeld met placebo. Gastro-intestinale klachten, zoals obstipatie, misselijkheid en verlies van eetlust, werden wel vaker genoemd in de niraparib arm vergeleken met placebo. Diarree werd vaker gemeld in de placebo arm. Er werden geen grote verschillen gevonden in kwaliteit van leven gedurende de behandeling binnen één behandelarm.

Gradeconclusie: er was geen sprake van één geaggregeerd oordeel over het verschil in kwaliteit van leven. De kwaliteit van het bewijs werd ingeschaald als 'redelijk', vanwege het niet kunnen beoordelen van de onnauwkeurigheid.

3.3.2 *Indirecte vergelijking niraparib vs olaparib bij BRCA1/2-mutatie (PRIMA vs SOLO1)*

Ten tijde van de klinische studie met niraparib was olaparib nog niet beschikbaar als eerstelijns-onderhoudsbehandeling. Zodoende is niraparib in de registratiestudie vergeleken met een actief volgen beleid. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek wordt er een indirecte vergelijking gemaakt tussen de subgroep van patiënten met een BRCA1/2 mutatie uit de PRIMA studie (niraparib) en de patiënten uit de SOLO1 studie (olaparib).

In Tabel 3 zijn de belangrijke karakteristieken van patiënten met een BRCA1/2-mutatie uit beide studies weergegeven. Patiënten uit de PRIMA studie hadden vaker een FIGO-stadium IV ovariumcarcinoom (34% vs 15%) en waren vaker voorbehandeld met neoadjuvante chemotherapie (67% vs 36%). Het percentage patiënten dat restziekte had na primaire debulking en na interval debulking was is groter in de PRIMA studie dan in de SOLO1 studie. Uitgaande van de patiëntkarakteristieken lijkt het erop dat de BRCA1/2-patiënten uit de PRIMA studie over het algemeen een wat slechtere prognose bij baseline hadden dan de patiënten uit de SOLO1 studie.

Tabel 3: Overzicht van de belangrijkste prognostische factoren bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie.

		PRIMA studie Subgroep BRCA1/2- mutatie <sup>a</sup>		SOLO1 studie ITT populatie	
		Niraparib N=152	Placebo N=71	Olaparib n=260	Placebo N=131
Behandelarm					
Mediane leeftijd	jaar	57	62	54	53
ECOG performance status	0	111 (73%)	59 (83%)	200 (77%)	105 (80%)
	1	41 (27%)	12 (17%)	60 (23%)	25 (19%)
FIGO stadium	III	100 (66%)	37 (52%)	220 (85%)	105 (80%)
	IV	52 (34%)	34 (48%)	15 (15%)	26 (20%)
Primaire tumor locatie	Ovarium	125 (82%)	61 (86%)	220 (85%)	113 (86%)
Chirurgie	Primaire debulking	39 (26%)	21 (30%)	161 (62%)	85 (65%)
	Interval debulking	87 (57%)	40 (56%)	94 (36%)	43 (33%)
	Geen chirurgie	2 (1%)	1 (1%)	4 (2%)	3 (2%)
	Missing	24 (16%)	9 (13%)	-	-
Restziekte	Na primaire debulking	29 (74%)	16 (76%)	37 (23%)	22 (26%)
	Na interval debulking	19 (22%)	12 (30%)	18 (19%)	7 (16%)
Neo-adjuvante chemotherapie	Ja	102 (67%)	48 (68%)	94 (36%)	43 (33%)
	Nee	50 (33%)	23 (32%)	166 (64%)	88 (67%)
Respons chemotherapie	CR	112 (74%)	53 (75%)	213 (82%)	107 (82%)
	PR	40 (26%)	18 (25%)	47 (18%)	24 (18%)

CR: complete respons; NR: niet gerapporteerd; PR: partiële respons.

<sup>a</sup> Let op: getallen zijn afkomstig uit het klinische studierapport aangeleverd door de registratiehouder en zijn niet te verifiëren.

Gegevens over de OS waren in beide studies nog immatuur. De GRADE tabel in bijlage 7 laat de indirecte vergelijking zien op basis van de PFS. In de BRCA1/2-subgroep van de PRIMA studie was de mediane PFS in de niraparib arm tevens statistisch significant en klinisch relevant langer vergeleken met de placeboarm (respectievelijk 22,1 maanden vs 10,9 maanden; HR 0,40 [95% BI: 0,27 – 0,62]). De follow-up duur van de subgroep met een BRCA1/2-mutatie uit de PRIMA studie was 27,8 maanden (uit farmacotherapeutisch dossier aangeleverd door de registratiehouder).

In de SOLO1 studie was de mediane PFS in de olaparib arm nog niet bereikt ten tijde van de data-cut off bij een mediane follow-up duur van 41 maanden. De

mediane PFS werd geschat op 36 maanden in de olaparib arm. In de placeboarm bedroeg deze 13,8 maanden. Het relatieve verschil uitgedrukt in de hazard ratio was 0,30 (95% BI: 0,22 – 0,40).

De hazard ratio van niraparib vs olaparib is post-hoc berekend en bedraagt HR 1,33 (95% BI 0,77 – 2,30). Volgens het GRADE beoordelingskader wordt het vertrouwen in de indirecte vergelijking bepaald door de directe vergelijking met het laagste vertrouwen ('de zwakste schakel').<sup>[23]</sup> In dit geval zijn beide directe vergelijkingen bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie ingeschaald als 'hoog' en start het vertrouwen in de indirecte vergelijking dus ook op 'hoog'. Het vertrouwen wordt echter verkleind door intransitiviteit (patiënten uit de PRIMA studie hadden een slechtere prognose dan patiënten uit de SOLO1 studie) en onnauwkeurigheid (betrouwbaarheidsinterval doorkruist de non-inferioriteitsgrens van HR < 1,25).

Gradeconclusie: het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of niraparib een even groot of groter (non-inferieur) effect heeft op de progressievrije overleving als olaparib in patiënten met BRCA1/2-gemuteerd ovariumcarcinoom.

### 3.3.3 Overige overwegingen

#### *Directe vergelijking niraparib t.o.v. placebo*

Gedurende de PRIMA studie werd in een amendement de startdosering van niraparib aangepast vanwege een verhoogd risico op het ontwikkelen van een graad 3-4 trombocytopenie. De vastgestelde startdosering van 300 mg werd verlaagd naar een startdosering van 200 mg indien patiënten < 77 kg wogen of een baseline plaatjestelling van < 150,000/ $\mu$ l hadden. Patiënten die meer dan 77 kg wogen en een baseline plaatsjestelling hadden van > 150,000/ $\mu$ l startten wel met de vaste startdosering van 300 mg niraparib. In totaal kregen 169 patiënten niraparib deze geïndividualiseerde startdosering. Subgroepanalyses laten zien dat het effect op de PFS lager is in de groep met een geïndividualiseerde startdosering. Omdat de studie niet gepowered was om verschillen aan te tonen tussen de vaste en de geïndividualiseerde startdosering, kunnen er geen harde conclusies worden getrokken over de geobserveerde verschillen in effectiviteit. Over het algemeen was het effect op de PFS klein en bleef het effect klinisch relevant.<sup>[20]</sup>

Bijlage 8 toont het effect op de PFS van niraparib ten opzichte van placebo in verschillende subgroepen. De puntschatter ligt in veel subgroepen onder HR 0,70. Zoals te verwachten werd het grootste effect op de PFS gezien in de subgroep met een BRCA-mutatie, gevolgd door patiënten met een HrD-positieve status zonder BRCA-mutatie. In de HrD-negatieve subgroep was het effect minder uitgesproken. Deze patiënten hebben geen defect in het homologe recombinatie mechanisme en zijn daardoor wellicht minder gevoelig voor PARP-remmers dan HrD-positieve patiënten. Echter, het effect op PFS was nog steeds statistisch significant en klinisch relevant. Bij de patiënten waarbij de HrD-status niet bepaald was ('not determined') werd geen significant effect van niraparib op de PFS gevonden t.o.v. placebo: de mediane PFS bedroeg 11,0 maanden (95% BI 7,4 – 13,9) in de niraparib arm versus 8,3 maanden (95% BI 5,7 – 12,5) in de placeboarm (HR 0,85 [95% BI 0,51 – 1,43]). Het is niet duidelijk waarom het effect in deze subgroep kleiner is. In de EPAR wordt beschreven dat patiënten in deze subgroep vaker zijn voorbehandeld met neoadjuvante chemotherapie. Na correctie voor effect-modificerende factoren verkleinde de hazard ratio van 0,85 naar 0,68-0,70.<sup>[20]</sup>

Volgens de beroepsgroep wordt HIPEC momenteel standaard toegepast bij bijna alle patiënten die interval debulking ondergaan bij een FIGO stadium IIIC. Patiënten die een primaire debulking ondergaan bij een FIGO stadium IIIC kunnen HIPEC



ondergaan in studieverband. Derhalve wordt HIPEC bij een substantieel deel van de patiënten met een epitheliale ovarium carcinoom toegepast. De praktijk tot nu toe was dat patiënten die HIPEC hadden ondergaan én een indicatie hadden voor onderhoudsbehandeling met olaparib (BRCA1/2-mutatie aanwezig), deze behandeling aangeboden kregen. Dit zal voor niraparib ook gelden. Wat de toegevoegde waarde van niraparib (of een ander PARP-remmer) in deze situatie is, is nog onbekend. Ondanks dat minder patiënten een recidief ontwikkelen met HIPEC, krijgt het merendeel van de patiënten nog steeds een recidief. Er is dus ruimte voor verbetering van de prognose (dat wil zeggen uitstellen of afstellen van het recidief) van deze patiënten.

Langetermijneffecten van niraparib, zoals het effect op OS, zijn nog onzeker vanwege de immature data en de korte follow-up duur. Na gebruik van PARP-remmers zou mogelijk resistentie kunnen optreden, hetgeen invloed kan hebben op de effectiviteit van de volgende behandellijn. Wanneer 60% van de OS data beschikbaar is, moet de registratiehouder de EMA hiervan op de hoogte stellen. Dit zal in 2025 plaatsvinden.

#### *Indirecte vergelijking niraparib vs olaparib*

Bij gebrek aan een directe vergelijking is niraparib indirect vergeleken met olaparib voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie. Niraparib had een minder groot effect op de PFS dan olaparib. De indirecte vergelijking kwam uit op laag bewijs, onder andere doordat de patiënten tussen beide studies verschilden wat betreft effect-modificerende kenmerken. Het is daardoor lastig in te schatten of beide geneesmiddelen gelijkwaardig aan elkaar zijn. Enerzijds hebben beide geneesmiddelen een vergelijkbaar werkingsmechanisme (beiden zijn PARP-remmers: niraparib remt PARP1 en PARP2-enzymen; olaparib remt PARP1, PARP2 en PARP3-enzymen). Anderzijds staat het verschil in mediane PFS tussen de placeboarmen niet in verhouding tot het grote verschil in de actieve armen, waarbij niraparib resulteert in een substantieel kortere PFS dan olaparib (respectievelijk 10,9 vs 13,8 maanden in de placeboarmen; 22 vs ~36 maanden in de actieve armen). Dit wordt ook gereflecteerd door de relatieve effectschatting van de indirecte vergelijking. Daarbij was de mediane PFS al bereikt in de BRCA1/2 subgroep van de PRIMA studie bij een kortere follow-up duur dan die van de SOLO1 studie (28 maanden vs 41 maanden).

Zowel niraparib als olaparib kunnen in de tweede lijn worden ingezet ongeacht biomarkerstatus. In 2018 heeft de cieBOM een advies geschreven over de inzet van PARP-remmers bij het gerecidiveerd ovariumcarcinoom. Beide PARP-remmers voldeden aan de PASKWIL-criteria voor een voorlopig positief advies (OS gegevens waren nog niet matuur). In het advies wordt geen voorkeur uitgesproken voor niraparib of olaparib: "Of er een patiëntenpopulatie is die voor een specifieke PARP-remmer in aanmerking komt, en of er verschil is in effectiviteit tussen de beide in dit advies besproken PARP-remmers, ..., is nog onduidelijk." [24]

In een recent gepubliceerde systematische review en netwerk meta-analyse van Stemmer et al. (2020) zijn drie PARP-remmers (niraparib, olaparib en rucaparib) indirect met elkaar vergeleken op het gebied van effectiviteit en veiligheid. Uit deze studie kwamen geen statistisch significante verschillen in PFS en OS naar voren tussen de drie middelen, zowel niet in de gehele populatie als in subpopulaties met en zonder een BRCA1/2-mutatie. Een kanttekening hierbij is dat de analyse, voornamelijk patiënten met een recidiverend ovariumcarcinoom betrof. [25]

#### 3.3.4

##### *Conclusie gunstige effecten*

Voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2-mutatie moest niraparib worden

vergeleken met een actief volgen beleid. Op basis van de resultaten van de PRIMA studie liet niraparib een klinisch relevant effect op de PFS zien ten opzichte van t.o.v. placebo ongeacht biomarkerstatus (HR 0,62). Gegevens over de OS zijn gebaseerd op een interim-analyse waarbij de data nog immatuur zijn. Er kan dan ook geen uitspraak worden gedaan over een mogelijke winst op de OS bij behandeling met niraparib. Kwaliteit van leven leek door de behandeling met niraparib niet substantieel te verschillen van placebo.

Voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie moest niraparib worden vergeleken met olaparib. Op basis van een indirecte vergelijking lijkt niraparib een minder groot effect op de PFS te hebben dan olaparib. Echter, de indirecte vergelijking verkleint het vertrouwen in de gevonden resultaten dusdanig dat het onduidelijk blijft of niraparib minimaal even goed werkt op de PFS als olaparib.

### 3.4 Ongunstige effecten

De veiligheid van niraparib is in klinische onderzoeken onderzocht bij 851 patiënten uit de PRIMA (aanvangsdosis van 200 mg of 300 mg) en NOVA (tweedelijns onderhoudsbehandeling) studies. [26] In deze gepoolde patiëntenpopulatie waren:

- de meest voorkomende bijwerkingen van hematologische (anemie, trombocytopenie) en gastro-intestinale (constipatie, misselijkheid) aard.
- de meest voorkomende ernstige bijwerkingen (> 2% van de patiënten) trombocytopenie, anemie, verlaagde plaatjestelling en dunne darm obstructie.
- de meest voorkomende graad  $\geq 3$  bijwerkingen volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute (NCI-CTCAE) (> 10%) trombocytopenie, anemie en neutropenie.

Het veiligheidsprofiel van niraparib in de PRIMA studie was consistent met het reeds bekende veiligheidsprofiel van niraparib als tweedelijns onderhoudsbehandeling. Er zijn geen patiënten overleden tijdens de behandeling of als gevolg van de behandeling. [26]

Tabel 4: Ongunstige effecten van niraparib vergeleken met placebo als eerstelijns onderhoudsbehandeling in de PRIMA studie

	niraparib (n=484)	placebo (n=244)
meest frequent (1:10)	misselijkheid, anemie, trombocytopenie, vermoeidheid, constipatie, braken, hoofdpijn, insomnia, plaatjestelling verlaagd, neutropenie, abdominale pijn, verminderde eetlust, diarree, dyspneu, hypertensie, asthenie, duizeligheid, neutrofielentelling verlaagd, hoesten, artralgie, rugpijn, bovenste luchtweginfectie	misselijkheid, anemie, vermoeidheid, constipatie, braken, hoofdpijn, insomnia, abdominale pijn, diarree, dyspneu, asthenie, duizeligheid, hoesten, artralgie, bovenste luchtweginfectie
ernstig (graad $\geq 3$ )	trombocytopenie, anemie, neutropenie, plaatjestelling verlaagd, neutrofielentelling verlaagd, hypertensie, vermoeidheid	trombocytopenie, anemie, neutropenie, hypertensie, vermoeidheid

#### 3.4.1 Directe vergelijking niraparib vs placebo in de algehele populatie (PRIMA)

##### Interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten

Van de patiënten in de niraparib arm hadden 316 patiënten (65,3%) interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad 3 of hoger versus 16 (6,6%) in de placebo arm. Het relatieve risico (RR) is 9,96 (95% BI: 6,17 – 16,06). Gelet op de default grens van 1,25 is dit effect klinisch relevant. Het vertrouwen in het

bewijs is redelijk: er is sprake van indirect bewijs, omdat patiënten in de studie zowel een vaste als een geïndividualiseerde startdosering kregen. Deze laatste groep had minder graad 3-4 ongunstige effecten t.o.v. vaste startdosering (RR 0,80 [95% BI 0,69 – 0,91]). In de praktijk krijgen patiënten de geïndividualiseerde startdosering.

Gradeconclusie: niraparib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinische relevante toename van het aantal interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten.

#### Stakers ten gevolge van ongunstige effecten

Het percentage stakers vanwege ongunstige effecten was substantieel hoger in de niraparib arm (58 [12,0%]) dan in de placebo arm (6 [2,5%]; RR 4,87 [95% BI 2,13 – 11,14]). Het voornaamste ongunstige effect dat leidde tot staken van niraparib was trombocytopenie (3,7% vs 0% in placebo). Het aantal stakers verschilde niet substantieel tussen patiënten met een vaste en een geïndividualiseerde startdosering niraparib. Het vertrouwen in het bewijs blijft daarom hoog.

Gradeconclusie: niraparib resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinische relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten.

### 3.4.2 *Indirecte vergelijking niraparib vs olaparib bij BRCA1/2 mutatie (PRIMA vs SOLO1)*

#### Interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten

In de BRCA1/2-subgroep van de PRIMA studie kregen 94 van de 152 patiënten (61,8%) interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad 3 of hoger versus 4 van de 71 (5,6%) in de placebo arm bij een mediane follow-up duur van 27,8 maanden. Het relatieve risico bedroeg RR 11,00 (95% BI: 4,20– 28,67).

In de SOLO1 studie kregen 58 van de 260 patiënten (30,4%) interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad 3 of hoger versus 6 van de 130 (4,6%) in de placebo arm bij een mediane follow-up duur van 41 maanden. Het relatieve risico bedroeg RR 5,00 (95% BI: 1,55 – 16,08).

Het relatieve risico van niraparib vs olaparib is post-hoc berekend en bedraagt RR 2,27 (95% BI 0,65 – 8,00). De kwaliteit van het bewijs van de indirecte vergelijking is laag (startte op redelijk en vervolgens afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid).

Bij niraparib was er vooral sprake van hematologische bijwerkingen terwijl olaparib meer gastro-intestinale bijwerkingen had. Het risico op myelodysplastisch syndroom en/of acute myeloïde leukemie leek consistent te zijn tussen de beide geneesmiddelen. <sup>[20]</sup>

Gradeconclusie: het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of niraparib resulteert in een evenveel of minder (non-inferieur) interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten als olaparib in patiënten met BRCA1/2-gemuteerd ovariumcarcinoom.

#### Stakers ten gevolge van ongunstige effecten

In de BRCA1/2-subgroep van de PRIMA studie staakten 14 van de 152 patiënten (9,2%) de behandeling met niraparib t.o.v. 1 van de 71 (1,4%) in de placebo arm bij een mediane follow-up duur van 27,8 maanden. Het relatieve risico was 6,54 (95% BI: 0,88 – 48,76). Het vertrouwen in het effect is laag vanwege zeer ernstige onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de non-

inferioriteitsgrens van RR < 1,25 en de kleine patiëntenaantallen).

In de SOLO1 studie staakten 30 van de 260 patiënten (11,5%) de behandeling met olaparib t.o.v. 3 van de 130 (2,36%) in de placebo arm bij een mediane follow-up duur van 41 maanden. Het relatieve risico was 5,00 (95% BI: 1,55 – 16,08).

Het relatieve risico van niraparib vs olaparib in de BRCA-subgroep is post-hoc berekend en bedraagt RR 1,31 (95% BI 0,13 – 13,36). Er is sprake van intransitiviteit (patiënten uit de PRIMA studie hadden een slechtere prognose dan patiënten uit de SOLO1 studie) en onnauwkeurigheid (betrouwbaarheidsinterval doorkruist de non-inferioriteitsgrens van RR < 1,25). Omdat het bewijs reeds op laag start, wordt er niet extra afgewaardeerd.

Gradeconclusie: het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of niraparib resulteert in evenveel of minder (non-inferieur) stakers als olaparib in patiënten met BRCA1/2-gemuteerd ovariumcarcinoom.

### 3.4.3 Overige overwegingen

#### *Directe vergelijking niraparib t.o.v. placebo*

Tijdens de PRIMA studie zijn de ongunstige effecten van niraparib meestal behandeld door middel van dosisinterruptie of –reductie. Een beperkter aantal patiënten moest de behandeling staken vanwege aan de behandeling gerelateerde ongunstige effecten. Een bloedtransfusie bij ernstige trombocytopenie werd gegeven in 94 patiënten (19%) uit de niraparib arm. Geen van de patiënten uit de placeboarm kreeg dit.

Gastro-intestinale klachten waren meestal mild (graad 1-2) van aard, maar leidden wel tot lagere kwaliteit van leven scores in patiënten behandeld met niraparib vergeleken met placebo.

#### *Indirecte vergelijking niraparib t.o.v. olaparib*

In de systematisch review van Stemmer et al. (2020), waarin niraparib, olaparib en rucaparib indirect met elkaar worden vergeleken, had niraparib een statistisch significant hoger risico op graad 3-4 trombocytopenie en neutropenie ten opzichte van de andere PARP-remmers. Het betrof hier voornamelijk ovariumcarcinoom patiënten in de tweede lijn. In de niraparib studies (PRIMA en NOVA) werd gestart met de vaste dosering van 300 mg niraparib. In beide studieprotocollen werd de dosering in een amendement aangepast naar de geïndividualiseerde startdosering. [25]

### 3.4.4 Conclusie ongunstige effecten

De frequentie en de ernst van ongunstige effecten was substantieel verhoogd in niraparib vergeleken met placebo. Graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling traden klinisch relevant vaker op bij niraparib t.o.v. placebo (RR 9,96 [95% BI: 6,17 – 16,06]). Daarnaast was er sprake van een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers bij behandeling met niraparib (RR 4,87 [95% BI 2,13 – 11,14]). Over het algemeen waren de ongunstige effecten behandelbaar met dosisinterrupties en –reducties, en traden deze minder vaak op bij patiënten die behandeld werden met een geïndividualiseerde startdosering t.o.v. een vaste startdosering van 300 mg (RR 0,80 [95% BI 0,69 – 0,91]).

Vergeleken met olaparib is het onduidelijk of niraparib in evenveel of minder (non-inferieur) graad 3-4 ongunstige effecten en stakers resulteert in patiënten met BRCA1/2-gemuteerd ovariumcarcinoom.

### 3.5 Ervaring

De ervaring met niraparib is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Ervaring met niraparib vergeleken met olaparib

	<i>niraparib</i>	<i>olaparib</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X (registratie niraparib sinds 2017)	X (registratie olaparib sinds 2014)
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		

#### 3.5.1

##### *Conclusie ervaring*

Niraparib wordt sinds 2017 ingezet als tweedelijns onderhoudsbehandeling bij het ovariumcarcinoom. Olaparib is sinds 2014 beschikbaar als tweedelijns onderhoudsbehandeling. De ervaring met niraparib en olaparib is daarmee beide voldoende.

### 3.6

#### **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

##### *Contra-indicaties*

Zowel bij niraparib als olaparib zijn overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen en het geven van borstvoeding contra-indicaties.

##### *Specifieke groepen*

Gegevens voor patiënten >75 jaar zijn voor niraparib beperkt. Voor niraparib zijn gegevens over de veiligheid en werkzaamheid in de volgende groepen niet vastgesteld: volwassen patiënten met ECOG-status 2 tot 4, kinderen tot 18 jaar, patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, patiënten met een terminale nierziekte die hemodialyse ondergaan of patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

De dosering van olaparib moet worden verlaagd bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis. In patiënten met ernstige nier- en leverfunctiestoornissen, in kinderen tot 18 jaar en in niet-Kaukasische populatie is veiligheid en werkzaamheid van olaparib niet vastgesteld.

##### *Interacties*

Niraparib kent geen belangrijke interacties met andere geneesmiddelen. Zodoende is er geen dosisaanpassing nodig voor de behandeling met niraparib wanneer patiënten ook andere medicijnen gebruiken. Dit in tegenstelling tot olaparib wat hoofdzakelijk door CYP3A4/5 gemetaboliseerd. Gelijktijdig gebruik met matige tot sterke CYP3A4/5-remmers wordt niet aanbevolen.

De gegevens over niraparib in combinatie met cytotoxische geneesmiddelen zijn beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden als niraparib in combinatie met vaccins, immunosuppressiva of andere cytotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt. Olaparib in combinatie met andere oncolytica, waaronder DNA-verstorende

middelen, kan het myelosuppressieve effect versterken of verlengen; gelijktijdig gebruik is niet geïndiceerd. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van olaparib met vaccins of immunosuppressiva.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Voor zowel niraparib als olaparib gelden specifieke waarschuwingen voor hematologische bijwerkingen, myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie en bij zwangerschap.

Voor niraparib gelden nog de volgende aanvullende waarschuwingen:

Hypertensie: hypertensie, inclusief hypertensieve crisis, is gemeld bij gebruik van niraparib. Vooraf bestaande hypertensie dient adequaat onder controle te worden gebracht voordat een behandeling met niraparib wordt gestart. Tijdens behandeling met niraparib dient de bloeddruk veelvuldig te worden gecontroleerd. Hypertensie dient medicamenteus te worden behandeld met antihypertensiva en daarnaast dient de dosis niraparib indien nodig te worden aangepast. Niraparib dient te worden gestopt in geval van hypertensieve crisis of als medisch significante hypertensie niet adequaat onder controle kan worden gebracht door behandeling met antihypertensiva.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES): bij patiënten die niraparib kregen, zijn gevallen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld. PRES is een zeldzame, reversibele, neurologische aandoening, die zich kan presenteren met snel ontwikkelende symptomen waaronder insulten, hoofdpijn, veranderde psychische toestand, visuele stoornis of corticale blindheid, met of zonder geassocieerde hypertensie. Het wordt aanbevolen om in geval van PRES de behandeling met niraparib te stoppen en specifieke symptomen, waaronder hypertensie, te behandelen.

Olaparib kent een aanvullende waarschuwing voor pneumonitis. Bij ontstaan van nieuwe of verergerende ademhalingsymptomen (dyspneu, hoest, koorts) of als een radiologische abnormaliteit optreedt, moet de behandeling gestaakt en pneumonitis uitgesloten worden. Predisponerende factoren voor longtoxiciteit zijn een onderliggende longziekte incl. maligniteit en/of metastasen in de longen, een voorgeschiedenis van roken en/of eerdere chemotherapie en radiotherapie.

#### *Overig*

De maximale behandelduur van niraparib is 3 jaar; de maximale behandelduur van olaparib is 2 jaar.

#### *3.6.1 Conclusie toepasbaarheid*

Niraparib kent een aantal additionele waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen ten opzichte van actief volgen. De toepasbaarheid van niraparib is daarmee mogelijk beperkter. De toepasbaarheid van niraparib is grotendeels vergelijkbaar met die van olaparib.

### **3.7 Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van niraparib is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Gebruiksgemak van niraparib vergeleken met olaparib

	<i>niraparib</i>	<i>olaparib</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	1 dd	2 dd

### 3.7.1

#### *Conclusie gebruiksgemak*

Het gebruiksgemak van niraparib is kleiner ten opzichte van actief volgen. Vergeleken met olaparib is het gebruiksgemak van niraparib ongeveer vergelijkbaar.

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

#### *Directe vergelijking niraparib t.o.v. placebo*

Voor patiënten zonder een bewezen BRCA1/2-mutatie moest niraparib vergeleken worden met een actief volgen beleid. In één gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, fase III studie toonde niraparib een klinisch relevante verlenging op de progressievrije overleving (PFS) aan in vergelijking met placebo. Bij een mediane follow-up duur van 13,8 maanden bedroeg de relatieve effectschatting op de PFS HR 0,62 (95% BI: 0,50 – 0,76) ongeacht biomarkerstatus. Dit effect is tevens klinisch relevant volgens de PASKWIL criteria. Vanwege de immaturiteit van de gegevens is het nog niet bekend of de verbetering in PFS tot een verbetering van de algehele overleving (OS) leidt. Er werd geen significant verschil in OS gevonden in de algehele populatie (HR 0,70; 95%-BI 0,44-1,11). Kwaliteit van leven leek door de behandeling met niraparib niet veel te verschillen van placebo. Zoals te verwachten traden graad 3-4 ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling klinisch relevant vaker op bij niraparib dan bij placebo (RR 9,96 [95% BI: 6,17 – 16,06]). Deze slechtere verdraagbaarheid van niraparib uitte zich onder meer in een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers (RR 4,87 [95% BI 2,13 – 11,14] t.o.v. placebo).

In relatie tot de gunstige effecten van niraparib acht het Zorginstituut de ongunstige effecten acceptabel:

- Een belangrijk behandeldoel is het uitstellen (of afstellen) van progressie. Patiënten die behandeld werden met niraparib kregen gemiddeld 5 maanden later progressie dan patiënten op placebo.
- Het is nog niet bekend of de winst op PFS ook gepaard gaat met een verbetering op de OS. De registratiehouder is verplicht om uiterlijk in 2025 de finale analyse over de OS te delen met de EMA.
- Niraparib zorgde voor aanzienlijk meer graad 3-4 bijwerkingen (ruim 9x zo veel). Het merendeel van de bijwerkingen was echter reversibel of behandelbaar. Daarnaast lieten patiënten die een geïndividualiseerde startdosering kregen substantieel minder graad 3-4 bijwerkingen zien dan patiënten die startten met een vaste dosering (RR 0,80 [95% BI 0,69 – 0,91]). In de praktijk zal de geïndividualiseerde startdosering worden aangehouden. Tenslotte zorgt niraparib voor uitstel van vervolgbehandelingen die wellicht ook belastend zijn.

#### *Indirecte vergelijking niraparib t.o.v. olaparib bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie*

Voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie moest niraparib vergeleken worden met olaparib. In deze subpopulatie liet niraparib een minder groot effect op de PFS zien dan olaparib. Vanwege onder andere verschillen in prognose tussen patiënten uit beide studies blijft het echter onduidelijk of niraparib minimaal even goed werkt als olaparib. Het blijft tevens onduidelijk of niraparib en olaparib verschillen wat betreft interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten en het percentage stakers.

Om de volgende redenen ziet het Zorginstituut geen gelijke waarde weggelegd voor niraparib t.o.v. olaparib bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie:

- Op basis van de indirecte vergelijking blijft het onduidelijk of er sprake is van een gelijke waarde. De absolute en relatieve gegevens over de PFS sluiten een slechtere effectiviteit van de onderhoudsbehandeling met



niraparib t.o.v. olaparib echter niet uit. Verschillen in effect-modificerende factoren verklaren deze slechtere uitkomst maar ten dele.

- Het is tevens niet uit te sluiten dat de onderhoudsbehandeling met niraparib gepaard met meer interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten t.o.v. olaparib.
- De beroepsgroep geeft aan dat de voorkeur uitgaat naar de onderhoudsbehandeling met olaparib. Patiënten met een BRCA1/2-mutatie hebben dus reeds aanspraak op een effectieve PARP-remmer.
- Olaparib heeft een kortere behandelduur dan niraparib (respectievelijk 2 jaar versus 3 jaar).

Verder is de ervaring met niraparib en olaparib beide voldoende. De toepasbaarheid van niraparib is beperkter dan bij een actief volgen beleid en grotendeels vergelijkbaar met olaparib. Het gebruiksgemak van niraparib en olaparib is vergelijkbaar.

## 4.2

### Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primair peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie:

- en geen bewezen BRCA1/2-mutatie hebben, niraparib een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen. Daarmee voldoet niraparib voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2-mutatie aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- en een BRCA1/2-mutatie hebben, niraparib geen gelijke waarde heeft ten opzichte van olaparib. Daarmee voldoet niraparib voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd tot februari 2021 met de volgende zoektermen:

#### Pubmed

- 1 Niraparib AND ovarian cancer (filter: Clinical trials)
- 2 Olaparib AND ovarian cancer (filter: Clinical trials)

#### Cochrane

- 3 Niraparib AND ovarian cancer (in Title or Abstract)  
NOT recurrent OR relapsed (in Title)  
(filter: Trials)
- 4 Olaparib AND ovarian cancer (in Title or Abstract)  
NOT recurrent OR relapsed (in Title)  
(filter: Trials)



## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
González-Martín (2019) <sup>[18]</sup> <u>PRIMA</u>	Dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3 studie Verwachte totale F/U-duur: 34 maanden	733	Patiënten met stadium III-IV OC, met een CR of PR op eerstelijns platina-bevattende chemotherapie, ongeacht biomarker-status.	niraparib (n=487) placebo (n=246)	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS in hele populatie</li> <li>PFS in HRD-populatie</li> </ul> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>Tijd tot volgende behandeling (TFTS)</li> <li>PFS2 (randomisatie tot aan progressie terwijl patiënt ook een andere therapie kreeg)</li> <li>Patient gerapporteerde uitkomsten (PROs)</li> <li>Farmacokinetische analyses</li> </ul>	PFS gemeten door onafhankelijke review
Moore (2018) <sup>[19]</sup> <u>SOLO1</u>	Dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3 studie Verwachte totale F/U-duur: 54 maanden	391	Patiënten met stadium III-IV OC met een tumor met een bewezen BRCA1/2-mutatie, en een CR of PR op eerstelijns platina-bevattende chemotherapie	olaparib (n=260) placebo (n=131)	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS in BRCA1/2-mutatie populatie</li> </ul> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival</li> <li>Tijd tot eerstvolgende behandeling</li> <li>PFS2 (randomisatie tot aan progressie terwijl patiënt ook een andere therapie kreeg)</li> <li>Kwaliteit van leven</li> </ul>	PFS door de onderzoeker bepaald; PFS gemeten door onafhankelijke review is meegenomen als sensitiviteitsanalyse

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemoth | 28 april 2021

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Ray-Couquard, 2019	Toepassing van olaparib in combinatie met bevacizumab als eerstelijns onderhoudsbehandeling, maar bevacizumab wordt in Nederland alleen bij het gerecidiveerd ovariumcarcinoom ingezet.
Kaufman, 2015	Fase II studie van olaparib als eerstelijns onderhoudsbehandeling

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemoth | 28 april 2021

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken niraparib
EMA / CBG	2020	European Public Assessment Report (EPAR) niraparib
EMA / CBG	2019	Samenvatting van de productkenmerken olaparib
EMA / CBG	2019	European Public Assessment Report (EPAR) olaparib
NVOG	2012	Richtlijn Epitheliale Ovariumcarcinoom
NCCN	2020	Epithelial Ovarian Cancer



DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemoth | 28 april 2021

## Bijlage 5: Baselinekarakteristieken PRIMA en SOLO studie

Patiëntkarakteristieken	PRIMA studie		SOLO1 studie	
	Niraparib (n=487)	Placebo (n=246)	Olaparib (n=260)	Placebo (n=131)
<b>Mediane leeftijd in jaren (range)</b>	62 (32-85)	62 (33-88)	53 (29-82)	53 (31-84)
<b>ECOG-score, n (%)</b>	337 (69,2)	174 (70,7)	200 (76,9)	105 (80,2)
	150 (30,8)	72 (29,3)	60 (23,1)	25 (19,1)
<b>FIGO-stadium, n (%)</b>	318 (65,3)	158 (64,2)	220 (84,6)	105 (80,2)
III	7 (1,4)	4 (1,6)	NR	NR
IIIA	16 (3,3)	12 (4,9)	NR	NR
IIIB	285 (58,5)	138 (56,1)	NR	NR
IIIC	10 (2,1)	4 (1,6)	NR	NR
III (niet gespecificeerd)	169 (34,7)	88 (35,8)	40 (15,4)	26 (19,8)
IV	388 (79,7)	201 (81,7)	220 (84,6)	113 (86,3)
<b>Primaire tumor locatie, n (%)</b>	65 (13,3)	32 (13,0)	22 (8,5)	11 (8,4)
Eierstok	34 (7,0)	13 (5,3)	15 (5,8)	7 (5,3)
Eileider	465 (95,5)	230 (93,5)	246 (94,6)	130 (99,2)
Peritoneum	11 (2,3)	9 (3,7)	9 (3,5)	0
Sereus	11 (2,3)	6 (2,4)	5 (1,9)	1 (0,8)
Endometriïde	322 (66,1)	167 (67,9)	94 (36,2)	43 (32,8)
Anders	165 (33,9)	79 (32,1)	166 (63,8)	88 (67,2)
<b>Neo-adjuvante chemotherapie, n (%)</b>	337 (69,2)	172 (70,0)	213 (81,9)	107 (81,7)
Ja	150 (30,8)	74 (30,0)	47 (18,1)	24 (18,3)
Nee	333 (68,4)	170 (69,1)	198 (76,2)	106 (80,9)
<b>Respons op chemotherapie, n (%)</b>	124 (25,5)	62 (25,2)	58 (22,2)	24 (18,2)
CR	30 (6,2)	14 (5,7)	4 (1,6)	1 (0,8)
PR				
<b>Aantal cycli platinabevattende chemotherapie, n (%)</b>				
6				
7-9				
Missing/<6				

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemoth | 28 april 2021

## Bijlage 6: Risk of Bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
PRIMA	+	+	+	+	+	+	
SOLO1	+	+	+	+	+	-	

SOLO1: selective reporting: de data voor EQ-5D zijn niet gerapporteerd, hoewel het protocol vermeldt dat zij verzameld zouden worden.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemoth | 28 april 2021

## Bijlage 7: GRADE evidence profile

### Directe vergelijking niraparib t.o.v. placebo in de algehele populatie

Aantal studies	Stuideoorzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	niraparib	actief volgen	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	

#### Algehele overleving (follow up: mediaan 14,9 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	484	244	HR 0.70 (0.44 tot 1.11)	Niraparib: 90% in leven; mediaan NB Placebo: 87% in leven; mediaan NB	⊕⊕○○○ LAAG
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	---------------------------	---------------	-----	-----	----------------------------	--	---------------

#### Progressievrije overleving (follow up: mediaan 14,9 maanden; vastgesteld met onafhankelijke review)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	484	244	HR 0.62 (0.50 tot 0.76) <sup>c</sup>	Niraparib: 48% progressie/boord; mediaan 13,8 mnd Placebo: 63% progressie/boord; mediaan 8,2 mnd	⊕⊕⊕○○ REDELIJK
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	----------------------	---------------	-----	-----	---	---	-------------------

#### Kwaliteit van leven (vastgesteld met: EQ-5D-5L, FOSI, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet te beoordelen <sup>d</sup>	niet gevonden	De resultaten zijn descriptief weergegeven in de tekst omdat er geen sprake is van één geaggregeerd oordeel over verschillen in kwaliteit van leven.			⊕⊕⊕○○ REDELIJK
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	---------------------------------	---------------	--	--	--	-------------------

#### Interventierelateerde graad 3-4 ongunstige effecten (follow up: mediaan 14,9 maanden)

Aantal studies	Certainty assessment										Aantal patiënten		Effect		Certainty
	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	niraparib	actief volgen	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)					
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig <sup>e</sup>	niet ernstig	niet gevonden	316/484 (65.3%)	16/244 (6.6%)	RR 9.96 (6.17 tot 16.06) <sup>f</sup>	640 meer per 1.000 (van 369 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕⊕⊕ REDELIJK				

**Stakers ten gevolge van ongunstige effecten (follow up: mediaan 14,9 maanden)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig <sup>g</sup>	niet ernstig	niet gevonden	58/484 (12.0%)	6/244 (2.5%)	RR 4.87 (2.13 tot 11.14) <sup>f</sup>	95 meer per 1.000 (van 28 meer tot 249 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
---	------------------------	--------------	---------------------	---------------------------	--------------	---------------	----------------	--------------	--	---	--------------	--

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; NB: Niet bereikt; RR: Risk ratio

**Explanations**

- De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens. Er wordt extra afgewaardeerd, omdat de Optimal Information Size voor OS niet is bereikt (79 sterfgevallen van de benodigde 440 zijn behaald).
- De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de default klinische relevantiegrens van 0,70.
- De primaire uitkomstmaat van PRIMA was de PFS in de subgroep met een HRD-positieve status, gevolgd door de PFS in de totale *intention-to-treat* (ITT) populatie (middels hiërarchisch testen). In de HRD-positieve subgroep was het behandeldeffect op de PFS groter: er vonden 81 [33%] PFS events plaats in de niraparib arm vs 73 [68%] PFS events in de placeboarm. De hazard ratio bedroeg 0,43 [95% BI: 0,31 – 0,59]. De mediane PFS was 21,9 maanden (95% BI: 19,3 – niet bereikt) in de niraparib arm en 10,4 maanden (95% BI: 8,1 – 12,1) in de placeboarm.
- Door het gebrek aan een geaggregeerd eindoordeel over de kwaliteit van leven uitkomstmaat kan niet worden beoordeeld of er sprake is van imprecisie. Er is afgewaardeerd met 1 level opdat dit niet beboond wordt.
- De incidentie van graad 3-4 ongunstige effecten is gebaseerd op patiënten die een vaste startdosering kregen (n=315) en patiënten die een geïndividualiseerde startdosering kregen (n=169). Deze laatste groep had minder last van graad 3-4 ernstige ongunstige effecten (RR 0,80 t.o.v. vaste startdosering). Omdat in de praktijk de geïndividualiseerde startdosering zal worden aangehouden, zal de incidentie hoogstwaarschijnlijk lager liggen dan de incidentie uit de studie. Er wordt met een level afgewaardeerd.
- Berekend post-hoc met getallen uit de EPAR van niraparib (pagina 131 van 168).
- Ook het aantal stakers betreft een combinatie van patiënten die een vaste startdosering en een geïndividualiseerde startdosering kregen. Omdat de incidentie van de stakers nauwelijks verschilt tussen beide groepen (11,1% bij een vaste startdosering; 13,6% bij een geïndividualiseerde startdosering) wordt er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.

### Indirecte vergelijking niraparib t.o.v. olaparib in patiënten met een BRCA1/2-mutatie

Aantal studies		Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty
		Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	niraparib / olaparib	placebo	Relatief (95% CI)	

Directe vergelijking niraparib vs placebo (PRIMA studie): progressievrije overleving (follow up: 27,8 maanden; vastgesteld met onafhankelijke review)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	152	71	HR 0.40 (0.27 tot 0.67)	Niraparib: 32% progressie/dood; mediaan 22.1 mnd Placebo: 58% progressie/dood; mediaan 10.9 mnd	⊕⊕⊕⊕ HOOG
---	------------------------	---------------------------	---------------------	--------------	---------------------------	---------------	-----	----	----------------------------	--	--------------

Directe vergelijking olaparib vs placebo (SOLO1): progressievrije overleving (follow up: mediaan 41 maanden; vastgesteld door onderzoekers)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	260	131	HR 0.30 (0.22 tot 0.40)	Olaparib: 40% progressie/dood; mediaan 36 mnd <sup>c</sup> Placebo: 73% progressie/dood; mediaan 13.8 mnd	⊕⊕⊕⊕ HOOG
---	------------------------	--------------	---------------------	--------------	--------------	---------------	-----	-----	----------------------------	--	--------------

Indirecte vergelijking niraparib vs olaparib: progressievrije overleving

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig <sup>d,e</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	412	202	HR 1.33 (0.77 tot 2.30) <sup>g</sup>	-	⊕⊕⊕○ LAAG <sup>h</sup>
---	------------------------	--------------	---------------------	------------------------	----------------------	---------------	-----	-----	---	---	---------------------------

Directe vergelijking niraparib vs placebo (PRIMA studie): interventiegerateerde graad 3-4 ongunstige effecten (follow up: mediaan 27,8 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig <sup>i</sup>	niet ernstig	niet gevonden	94/152 (61,8%)	4/71 (5,63%)	RR 11,00 (4,20 tot 28,67)	563 meer per 1.000 (van 180 meer tot 1000 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK
---	------------------------	--------------	---------------------	----------------------	--------------	---------------	----------------	--------------	------------------------------	--	------------------



Aantal studies		Certainty assessment										Effect		Certainty	
		Indirect bewijs					Aantal patiënten					Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	niraparib / olaparib	placebo							
Directe vergelijking olaparib vs placebo (SOLO1): interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten (follow up: mediaan 41 maanden)															
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	79/260 (30,4%)	6/130 (4,6%)	RR 6,54 (2,95 tot 14,69)	256 meer per 1,000 (van 90 meer tot 632 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG				
Indirecte vergelijking niraparib vs olaparib: interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten															
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig <sup>j</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	412	131	RR 2,27 (0,65 – 8,00)	-	⊕⊕○○ LAAG <sup>k</sup>				
Directe vergelijking niraparib vs placebo (PRIMA studie): stakers ten gevolge van ongunstige effecten (follow up: mediaan 27,8 maanden)															
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	zeer ernstig <sup>l</sup>	niet gevonden	14/152 (9,2%)	1/71 (1,4%)	RR 6,54 (0,88 tot 48,76)	78 meer per 1,000 (van 2 minder tot 673 meer)	⊕⊕○○ LAAG				
Directe vergelijking olaparib vs placebo (SOLO1): stakers ten gevolge van ongunstige effecten (follow up: mediaan 41 maanden)															
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	30/260 (11,5%)	3/130 (2,3%)	RR 5,00 (1,55 tot 16,08)	92 meer per 1,000 (van 13 meer tot 348 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG				
Indirecte vergelijking niraparib vs olaparib: stakers ten gevolge van ongunstige effecten															
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig <sup>m</sup>	niet ernstig <sup>n</sup>	niet gevonden	412	131	RR 1,31 (0,13 tot 13,36)	-	⊕⊕○○ LAAG <sup>o</sup>				

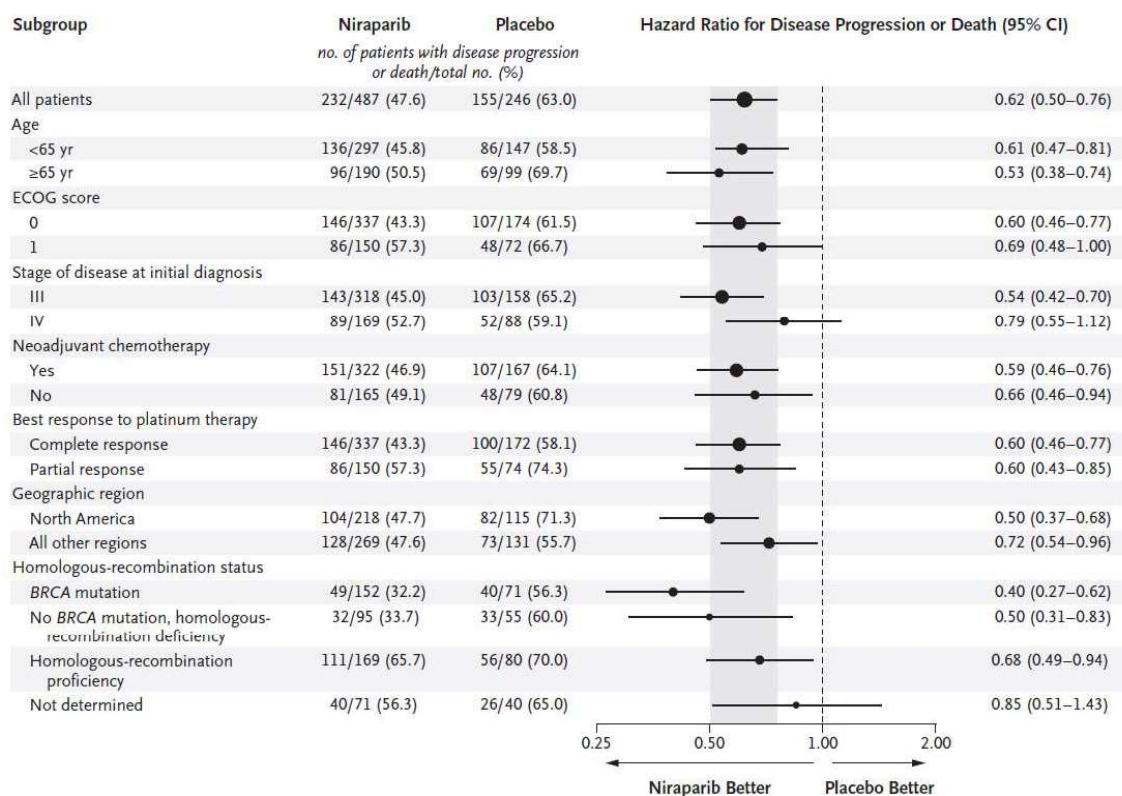
CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

## Explanations

- a. Door de subgroepanalyse is mogelijkwerijs de randomisatie niet meer gewaarborgd. Echter, aangezien gestratificeerd werd op HRD-status (hetgeen een BRCA1/2 mutatie omsluit) is het aannemelijk dat patiënten nog steeds op willekeurige wijze zijn toegewezen aan de interventie- of de placeboarm.
- b. De studie was weliswaar niet gepowereerd op de subgroepanalyse met patiënten met een BRCA1/2 mutatie, maar het effect in deze subgroep is aanzienlijk en het betrouwbaarheidsinterval valt in zijn geheel onder de klinische relevantiegrens van HR 0,70.
- c. In de olaparib arm was de mediane PFS niet bereikt ten tijde van de data cut-off, maar deze werd geschat op 36 maanden.
- d. De patiëntpopulaties verschillen wat betreft prognose. De patiënten uit de PRIMA studie (niraparib) hebben bij aanvang van de studie een slechtere prognose dan de patiënten uit de SOLO1 studie (olaparib). Dit wordt ook gereflecteerd in de mediane PFS in beide placeboarmen (respectievelijk 10,9 mnd vs 13,8 mnd).
- e. In de PRIMA studie (niraparib) werd PFS vastgesteld door onafhankelijke review. In de SOLO1 studie werd dit gedaan door de onderzoekers. Uit een sensitiviteitsanalyse bleek echter dat de PFS vastgesteld door onafhankelijke review niet substantieel verschilde van de PFS vastgesteld door de onderzoekers (PFS op olaparib door onafhankelijke review: HR 0,28 [95% BI 0,20 – 0,39]). Het vertrouwen in het bewijs wordt daardoor niet verkleind.
- f. Aangezien er getest wordt op non-inferioriteit (gelijk aan of beter), wordt een klinische relevantiegrens van 1,25 of kleiner gehanteerd. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist deze grens en daardoor wordt er gedowngrade voor onnauwkeurigheid.
- g. Berekend volgens de methode van Bücher.<sup>[27]</sup>
- h. Volgens het GRADE beoordelingskader wordt het vertrouwen in de indirecte vergelijking bepaald door de directe vergelijking met het laagste vertrouwen ('de zwakste schakel'). In dit geval zijn beide directe vergelijkingen ingeschaald als 'hoog' en start het vertrouwen in de indirecte vergelijking dus op 'hoog'.
- i. De incidentie van graad 3-4 ongunstige effecten is gebaseerd op patiënten die een vaste startdosering kregen (n=99) en patiënten die een geïndividualiseerde startdosering kregen (n=53). Deze laatste groep had minder last van graad 3-4 ernstige ongunstige effecten (RR 0,68 [95% BI: 0,49 – 0,93] t.o.v. vaste startdosering). Omdat in de praktijk de geïndividualiseerde startdosering zal worden aangehouden, zal de incidentie hoogstwaarschijnlijk lager liggen dan de incidentie uit de studie. Er wordt met een level afgewaardeerd.
- j. Enerzijds verschillen beide studiepopulaties wat betreft prognose waardoor de incidentie van interventiegerelateerde graad 3-4 ongunstige effecten hoger kan liggen bij niraparib. Anderzijds is de follow-up duur substantieel korter bij de niraparib studie dan bij de olaparib studie, waardoor de incidentie van ongunstige effecten juist lager kan liggen. Dit samen genomen wordt er niet afgewaardeerd voor intrinsiciteit.
- k. De zwakste schakel is de directe vergelijking tussen niraparib en placebo, waardoor het vertrouwen in de indirecte vergelijking start op 'redelijk'.
- l. Omdat één klinische relevantiegrens wordt overschreden en de Optimal Information Size niet was behaald, wordt er 2x gedowngrade voor onnauwkeurigheid.
- m. Vanwege verschillen in prognose kan de incidentie van stakers verschillen. Er wordt echter niet afgewaardeerd, omdat het bewijs van de indirecte vergelijking reeds op laag start (vanwege de directe vergelijking niraparib t.o.v. placebo).
- n. Aangezien er getest wordt op non-inferioriteit (gelijk aan of minder stakers), wordt een klinische relevantiegrens van 1,25 of kleiner gehanteerd. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist deze grens. Echter, omdat het bewijs start op laag vanwege de directe vergelijking van niraparib t.o.v. placebo wordt er niet extra afgewaardeerd.
- o. De zwakste schakel is de directe vergelijking tussen niraparib en placebo waardoor het vertrouwen in de indirecte vergelijking op 'laag' start.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie | 28 april 2021

## Bijlage 8: Subgroepanalyse PRIMA studie (niraparib)



DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemoth | 28 april 2021

## Literatuur

1. Ledermann J, Raja F, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: 24-32.
2. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Epitheliaal Ovariumcarcinoom 2012.
3. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol* 2019; 30: 672-705.
4. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov* 2015; 5: 1137-54.
5. de Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, et al. Validation and Implementation of BRCA1/2 Variant Screening in Ovarian Tumor Tissue. *J Mol Diagn* 2018; 20: 600-11.
6. Bell D, Berchuck A, Birrer M, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609-15.
7. Roze JF, Veldhuis WB, Hoogendam JP, et al. Prognostic value of radiological recurrence patterns in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2020; 157: 606-12.
8. Tseng JH, Cowan RA, Zhou Q, et al. Continuous improvement in primary Debulking surgery for advanced ovarian cancer: Do increased complete gross resection rates independently lead to increased progression-free and overall survival? *Gynecologic Oncology* 2018; 151: 24-31.
9. IKNL. Cijfers over kanker. Incidentie | Eierstok & eileider / Epitheliaal ovariumcarcinoom / Extra-ovarieel ovariumcarcinoom / Tubacarcinoom. 2019. Geraadpleegd op 3 februari 2021 via <https://www.cijfersoverkanker.nl/>.
10. IKNL. Cijfers over kanker. Prevalentie | Epitheliaal ovariumcarcinoom / Extraovarieel ovariumcarcinoom / Tubacarcinoom. 2019. Geraadpleegd op 3 februari 2021 via <https://www.cijfersoverkanker.nl/>.
11. IKNL. Cijfers over kanker. Sterfte | Eierstok- en eileiderkanker. 2019. Geraadpleegd op 3 februari 2021 via <https://www.cijfersoverkanker.nl/>.
12. NCCN. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. 2020.
13. cieBOM. Niraparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. *Medische Oncologie* 2021.
14. cieBOM. Olaparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. 2019.
15. cieBOM. Wanneer aan de nieuwe PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling. 2018.
16. IKNL. Cijfers over kanker. Overleving | Eierstok- en eileiderkanker 2018. Geraadpleegd op 3 februari 2021 via <https://www.cijfersoverkanker.nl/>.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
18. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 2391-402.
19. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 2495-505.

20. CHMP. EPAR niraparib (Zejula®). 2020.
21. CHMP. EPAR olaparib (Lynparza®). 2019.
22. Administration UFaD. Summary of safety and effectiveness data Myriad myChoice® CDx. 2019. Geraadpleegd op via [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf19/P190014B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190014B.pdf).
23. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal* 2014; 349: g5630.
24. cieBOM. PARP-remmers als onderhoudsbehandeling bij gerecidiveerd platinumgevoelig epitheliaal ovariumcarcinoom. *Medische Oncologie* 2018.
25. Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, et al. Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers* 2020; 12: 3026.
26. CHMP. SmPC niraparib (Zejula®). 2020.
27. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683-91.



Budgetimpactanalyse niraparib (Zejula®)  
voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen  
met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-,  
eileider- of primaire peritoneumkanker, die  
volledig of partieel reageren op platina gebaseerde  
chemotherapie

Voor beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische  
geneesmiddelen

Datum	28 april 2021
Status	Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2020042338
Volgnummer	2021003434
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. L. Huis in 't Veld mevr. S. Knies
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie
Fabrikant	GSK



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—13</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—17</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—19</b>



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO stadia III of IV), die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie.

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt in principe uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor na advisering door de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) is vastgesteld dat het geneesmiddel 'voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk', ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zullen worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Niraparib (Zejula®) is geregistreerd voor de volgende indicatie:

"Als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO stadia III of IV, die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie." (1).

Niraparib is daarnaast ook geregistreerd als tweedelijns-onderhoudsbehandeling van ovarium carcinoom:

"Als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinagevoelige, gerecidiveerde, hooggradige sereuze epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die (volledig of partieel) reageren op platina gebaseerde chemotherapie." (1).

De huidige beoordeling heeft alleen betrekking op de eerstelijns-onderhoudsbehandeling.

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Ovariumcarcinoom (eierstokkanker) is een type kanker dat ontstaat in of op de eierstokken. De onderverdeling van ovariumcarcinoom wordt gebaseerd op de vermoedelijke plaats van ontstaan: de eierstok (ovarieel-), de eileider (tubair-) of het buikvlies (primair peritoneaal carcinoom). De wijze van behandeling van deze verschillende vormen is overeenkomstig en daarom zal in deze BIA gesproken worden over ovariumcarcinoom, dit omvat ovarieel-, tuba of primair peritoneaal carcinoom (2-4).

De primaire behandeling van ovariumcarcinoom bestaat uit een combinatie van chirurgie (primaire debulking) en een platinabevattende chemotherapie (2). In de periode na de eerstelijnsbehandeling met chemotherapie krijgt de patiënt momenteel geen medicamenteuze behandeling. Patiënten worden tijdens deze periode actief gevolgd, met een regelmatige controle op het ontstaan van een recidief.

Voor een subgroep patiënten met een BRCA1/2-mutatie (ongeveer 20%) is olaparib (een andere PARP-remmer) beschikbaar (5). De commissie beoordeling oncologische middelen (CieBOM) heeft voor olaparib een voorlopig positief advies afgegeven als eerstelijns-onderhoudsbehandeling voor de specifieke subpopulatie van patiënten met ovariumcarcinoom met een BRCA1/2-mutatie.

Niraparib, ook een PARP-remmer, kan als eerstelijns-onderhoudsbehandeling worden ingezet als medicamenteuze behandeling voor patiënten met een partiele of volledige respons op de eerstelijnsbehandeling met platinabevattende chemotherapie, onafhankelijk van enige biomarker status. Dit wordt bevestigd door klinische experts (6). Niraparib zal voor alle patiënten met ovariumcarcinoom dezelfde plaats in het behandelalgoritme krijgen als 'actief volgen'. Daarnaast is niraparib geregistreerd bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie waarvoor olaparib als PARP-remmer de standaardbehandeling is. Het Zorginstituut kan op basis van het farmacotherapeutische rapport geen conclusies trekken over de mogelijke gelijke waarde tussen niraparib en olaparib bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie. Hiermee voldoet niraparib niet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de patiënten met een BRCA1/2-mutatie. Op basis hiervan wordt in de budgetimpactanalyse alleen gerekend met de groep patiënten zonder BRCA1/2 mutatie.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

De 10-jaarsprevalentie van ovariumcarcinoom bedroeg in Nederland in 2018 rond de 6.000 vrouwen. In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1.300 vrouwen de diagnose ovariumkanker gesteld. Deze aantallen (prevalentie en incidentie) zijn de afgelopen 30 jaar nagenoeg gelijk gebleven (7).

In 2018 waren er 1.155 diagnoses epitheliaal ovariumcarcinoom, 126 diagnoses extraovarieel ovariumcarcinoom en 61 diagnoses tubacarcinoom. In totaal zijn dit 1.342 patiënten. Van deze 1.342 wordt bij 47% stadium III (631) en 26% stadium IV (349) de diagnose in een vergevorderd stadium (FIGO stadia III of IV) gesteld. Dit komt samen neer op 980 patiënten (73%) (8). De registratiehouder geeft aan dat 75% van deze patiënten een hooggradige vorm van ovariumcarcinoom heeft, dit komt neer op 735 patiënten (9). Vervolgens wordt bekeken welk deel van de patiënten een respons laat zien op platinabevattende chemotherapie. Hiervoor gebruikt de registratiehouder een studie die is gebaseerd op real world data uit de database van het Erasmus MC Kanker Instituut (10). In de studie werden patiënten onderverdeeld in drie groepen: patiënten met een BRCA1 mutatie, BRCA2 mutatie en een sporadische carcinoom (dus zonder DNA mutaties of een familiegeschiedenis met kanker). Hieruit komt naar voren dat tussen de 71% en 100% van de patiënten een (complete of gedeeltelijke) respons laten zien op eerstelijns platinabevattende chemotherapie. In deze BIA wordt gerekend met een gemiddelde van 85% (10). Tot slot wordt inzichtelijk gemaakt dat 80% van de patiënten geen BRCA1/2-mutatie hebben (5). Zodoende komen er jaarlijks ongeveer 500 vrouwen met ovariumcarcinoom in aanmerking voor een eerstelijns-onderhoudsbehandeling met niraparib nadat zij een volledige of partiële respons hadden op platinabevattende chemotherapie. In tabel 1 wordt een overzicht van de bovengenoemde getallen weergegeven. De incidente patiënten stromen halverwege het jaar in.

**Tabel 1: Totaal aantal patiënten die in aanmerking komt voor niraparib volgens de indicatie**

Populatie	Relatieve aantal	Aantal
Totale incidentie		1.342
Stadium FIGO III/IV	73%	949
Hooggradig	75%	735
Hooggradig, stadium III/IV, geheel of gedeeltelijk platinum sensitief	85%	625
<b>Patiënten zonder een BRCA1/2 mutatie</b>	<b>80%</b>	<b>500</b>
<b>Totaal aantal patiënten zonder BRCA1/2-mutatie die jaarlijks voor behandeling met niraparib in aanmerking komt</b>		<b>500*</b>

\*Berekening: 1.342 \* 73% \* 75% \* 85% \* 80%= 500 patiënten

Er zullen altijd patiënten zijn die niet zullen worden behandeld met niraparib vanwege interacties, gezondheidstoestand of zelf afzien van de behandeling. Het is onduidelijk om hoeveel patiënten het hierbij gaat, daarom is de aanname gedaan door de registratiehouder dat het merendeel van de patiënten wel behandeld zal worden. In deze BIA wordt er daarom vanuit gegaan dat alle patiënten die in aanmerking komen ook behandeld zullen worden met niraparib.

#### Marktpenetratie

Momenteel wordt het gebruik van PARP-remmers door de commissie beoordeling

add-on geneesmiddelen (CieBAG) beperkt tot een aantal ziekenhuizen. Echter neemt de registratiehouder aan dat in de BIA deze restricties niet van toepassing zijn.

*Indicatieverbreding/ off-label gebruik*

Er zijn momenteel meerdere studies gaande naar nieuwe indicaties voor niraparib bij andere vormen van kanker, waaronder: prostaatkanker, longkanker, alveeslierkanker, baarmoeder(hals)kanker, hoofd en nektumoren. Er zijn daarnaast geen gegevens bekend over off-label gebruik van niraparib.

## 2.2

### **Substitutie**

Voor de patiënten zonder BRCA1/2-mutatie is niraparib de eerste medicamenteuze therapie na chirurgie en platinabevattende chemotherapie. Nederlandse richtlijnen adviseren in de tweedelijns-onderhoudsbehandeling al wel een behandeling met een PARP-remmer voor patiënten die geheel of gedeeltelijk reageren op platinabevattende chemotherapie. Daarom moet voor een goede inschatting van de behandelkosten ook naar substitutie in de tweede lijn gekeken worden. Voor alle nieuw gediagnosticeerde patiënten die in de eerstelijns-onderhoudsbehandeling een PARP-remmer krijgen, is het onwaarschijnlijk dat ze ook in de tweedelijns-onderhoudsbehandeling behandeld worden met een PARP-remmer. De registratiehouder geeft aan dat in de submittie van olaparib werd verondersteld dat maximaal 5% van de patiënten in aanmerking zal komen voor dit zogenoemde PARP-na-PARP gebruik (11). Zeer waarschijnlijk betreft dit enkel patiënten met een deficiëntie in het homologe recombinatie mechanisme (HrD-populatie).

## 2.3

### **Kosten per patiënt per jaar**

De kosten per patiënt zijn berekend aan de hand van de in april 2021 geldende lijstprijs.

*Behandelschema niraparib*

De aanbevolen startdosering voor de behandeling met niraparib is 200mg (twee capsules) eenmaal daags. Wanneer patiënten meer dan 77kg wegen of een 'platelet count' hebben van meer dan 150.000/ $\mu$ L wordt aanbevolen om te starten met 300mg per dag (drie capsules). Experts geven aan dat in Nederland de verwachte dosering zeker onder de 300mg per dag zal liggen en waarschijnlijk ook onder de 200mg per dag (6). In het geval van bijwerkingen en/of toxiciteit kan de dosering verlaagd worden naar 100mg per dag. De registratiehouder maakt, net als in het economische model, gebruik van de gemiddelde dosering van 174,7mg per dag uit de PRIMA studie (12).

Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te zetten tot progressie optreedt of tot onaanvaardbare toxiciteit. Voor de behandeling met niraparib als eerstelijns-onderhoudsbehandeling werd, overeenkomstig met de PRIMA studie, een stopregel gehanteerd van 36 maanden. De mediane behandelduur met niraparib in de PRIMA studie was 13,77 maanden (12). Omdat in de PRIMA studie het eindpunt van OS nog niet is bereikt, is een gemiddelde behandelduur nog niet beschikbaar. Het Zorginstituut verwacht dat de mediane behandelduur in dit geval een goede inschatting is van de gemiddelde behandelduur.

De apothekersinkoopprijs per verpakking niraparib is €5.097,37 per 56 stuks (100mg) of €7.646,05 per 84 stuk (100mg). Dit komt neer op €91,02 per capsule (€5.097,37 / 56) (13). Per maand heeft een patiënt 53,18 capsules nodig (174,70mg/ 100mg \* 30,44). Hierbij wordt de aannahme gedaan dat er geen



verspilling plaatsvindt. Per maand komen de kosten per patiënt neer op afgerond €4.841 (53,18 \* €91,02). Per jaar zijn de kosten per patiënt €58.087 (€4.841 \* 12). Per behandeling van 13,77 maanden zijn de totale kosten dan €66.655.

#### *Behandelschema actief volgen*

De behandelingen tijdens de actief volgen bestaan voornamelijk uit niet-medicamenteuze behandelingen. In overeenstemming met het farmaco-economische dossier rekent de registratiehouder in de BIA geen verdere kosten toe aan de actief volgen periode. De behandelduur van actief volgen op basis van de mediane PFS is 8,15 maanden.

Een overzicht van de kosten per patiënten voor de verschillende eerstelijns- onderhoudsbehandelingen zijn weergegeven in tabel 2.

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van niraparib en actief volgen bij eerstelijns-onderhoudsbehandeling ovariumcarcinoom**

	<i>niraparib</i>	<i>Actief volgen</i>
Dagelijkse dosering*	174,70	-
Dosering per capsule (mg)	100	-
Aantal toedieningen /maand	30,44	-
<b>Aantal eenheden per maand</b>	53,18	-
Inkoopkosten per 56 stuks (A.I.P.)	€5.097,37	-
Prijs per capsule (€)	€91,02	-
Kosten per maand	€4.841	€0
<b>Totale kosten per jaar</b>	€58.087	€0
<b>Totale kosten behandeling</b>	€66.655	€0

\* gebaseerd op de DDD van de WHO

#### *Behandelschema vervolgbehandelingen*

Het wordt aangenomen dat patiënten na progressie direct starten met de vervolgbehandeling. Daarbij wordt rekening gehouden met de mediane PFS van 13,77 maanden voor niraparib en 8,15 maanden voor actief volgen. De vervolgbehandeling is afhankelijk van de gevoeligheid voor platinabevattende chemotherapie. In geval van platina resistentie zal er overgegaan moeten worden op andere behandelopties. De kosten van de verschillende behandelopties zijn overeenkomstig met het farmaco-economische rapport en gebaseerd op de Z-index referentietarieven (13).

Patiënten kunnen bij een recidief worden geclassificeerd als platinum sensitief of platinum resistent, wat belangrijk is voor de keuze van de vervolgbehandeling. De vervolgbehandeling zijn net als in het farmaco-economische rapport gebaseerd op de Nederlandse klinische praktijk.

1. platinum resistent (37%): patiënten die een recidief hebben in de eerste 6 maanden na het einde van eerstelijns platinabevattende chemotherapie
2. platinum sensitief (63%): patiënten die voor een periode van meer dan 6 maanden progressievrij blijven

De registratiehouder gebruikt in de BIA de volgende behandelingen met een onderverdeling naar sensitieve en resistente patiënten (zie tabel 3). De tweedelijns behandelingen wordt in de BIA berekend als eenmalige (one off) kosten, waarbij wordt uitgegaan van een gemiddelde dosering, gemiddelde behandelduur en het gewogen gemiddelde van de behandelkosten per eerstelijns-

onderhoudsbehandeling.

De platinum resistente patiënten krijgen een tweedelijns-chemotherapie met bevacizumab + paclitaxel of bevacizumab + doxorubicine. De platinum sensitieve patiënten krijgen een tweedelijns-chemotherapie met carboplatin + gemcitabin of carboplatin + paclitaxel. De platinum sensitieve groep kunnen na de tweedelijns-chemotherapie met een onderhoudsbehandeling worden behandeld. Voor de actief volgen arm wordt het gebruik van een PARP-remmer als tweedelijns-onderhoudsbehandeling gesteld op 80%. Voor de niraparib arm wordt geschat dat 5% nog een PARP-remmer krijgt toegediend als tweedelijns-onderhoudsbehandeling. Hierbij gaat de registratiehouder ervan uit dat in de niraparib groep 50,9% van de groep een HrD-mutatie heeft, waardoor deze groep nogmaals een PARP-remmer krijgt. De totale behandelkosten van niraparib en olaparib als tweedelijns-onderhoudsbehandeling bedragen op basis van de aanbevolen dosering (207mg en 600mg) , respectievelijk, €66.756 en €91.517 per patiënt . De berekening van deze kosten zijn opgenomen in bijlage 1.

**Tabel 3: Tweedelijns vervolgbehandeling**

			Deel van de patiënten die een tweedelijnsbehandeling ontvangen na het stoppen met de eerstelijns-onderhoudsbehandeling		
	Tweedelijns-behandeling	Kosten per behandeling voor gemiddelde behandelduur	Niraparib	Actief volgen	Olaparib
Tweedelijns-chemotherapie platinum sensitieve patiënten (63%)	Carboplatin + gemcitabin	€ 9.102	31,5%		
	Carboplatin + paclitaxel	€ 8.949	31,5%		
Tweedelijns-chemotherapie platinum resistente patiënten (37%)	Bevacizumab	€ 20.215	37,0%		
	Paclitaxel	€ 6.759	18,5%		
	Doxorubicine	€ 25.941	18,5%		
Tweedelijns-onderhoudsbehandeling	PARP-remmer	€ 73.102	1,6%*	50,4%	3,2%**
<b>Totale tweedelijnsbehandelingskosten per behandelarm</b>			€ 21.307	€ 56.978	€ 22.437

\*  $63\% * 5\% * 50,9\% = 1,6\%$

\*\*  $63\% * 5\% = 3,2\%$

#### Scenario

Een grote onzekerheid komt voort uit het percentage patiënten dat na een behandeling in de eerstelijns met een PARP-remmer, ook in de tweedelijns met een PARP-remmer wordt behandeld. In de analyse neemt de registratiehouder aan dat dit 5% is. In een scenarioanalyse wordt dit percentage op 0% en 10% gesteld.

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten met ovariumcarcinoom blijft de komende jaren stabiel.
- De verhouding tussen patiënten met en zonder een BRCA1/2-mutatie blijft de komende jaren stabiel
- Alle vrouwen die in aanmerking komen voor een eerstelijns-

onderhoudsbehandeling met een PARP-remmer zullen ook daadwerkelijk behandeld worden.

- Alle nieuw gediagnosticeerde patiënten zonder BRCA1/2-mutatie zullen niraparib voorgeschreven krijgen na een volledige of partiele respons op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.
- Voor de berekening wordt de gemiddelde dosering van 174,7 mg niraparib per dag uit de PRIMA studie gebruikt.
- Voor de behandelduur met een PARP-remmer wordt de mediane PFS gebruikt van 13,77 maanden afkomstig uit de PRIMA studie.
- Na progressie wordt direct gestart met een vervolgbehandeling
- 5% van de patiënten met een Hr-deficiëntie krijgt na een eerstelijns-onderhoudsbehandeling met een PARP-remmer ook in de tweedelijns-onderhoudsbehandeling een PARP-remmer.
- In de actief volgen arm krijgen 80% van de platinum sensitieve patiënten een behandeling met een PARP-remmer in de tweedelijns als onderhoudsbehandeling.
- In alle berekeningen wordt aangenomen dat er geen spillage plaatsvindt
- In deze BIA wordt verondersteld dat de introductie van niraparib als eerstelijns-onderhoudsbehandeling alleen invloed heeft op de eerste en tweedelijns. Latere lijnen worden derhalve niet meegenomen.



### 3 Budgetimpactanalyse

In tabel 4 staat een overzicht van de totale kosten (zonder substitutie) wanneer niraparib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget (anders dan het farmaciebudget) zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In tabel 5 staat een overzicht van de kosten in de huidige situatie, hier worden patiënten niet behandeld met niraparib maar worden zij behandeld met zowel actief volgen als met olaparib tot progressie is opgetreden (substitutie). De totale meerkosten staan gepresenteerd in tabel 6.

**Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van niraparib als eerstelijns- onderhoudsbehandeling aan het behandelarsenaal voor patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom die (volledig of partieel) reageren op platinum bevattende chemotherapie (toekomstige situatie).**

Behandeling	Aantal maanden*	Aantal patiënten	Kosten per patiënt per maand	Totale kosten
Jaar 1				
Cohort 1: Niraparib	6	500	€ 4.841	€ 14.510.838
<b>Totaal kosten 1e lijn</b>				<b>€ 14.510.838</b>
Tweedelijnsbehandeling niraparib		0	€21.307	€ 0
<b>Totaal kosten 2e lijn</b>				<b>€ 0</b>
Jaar 2				
Cohort 1: Niraparib	7,77	500	€ 4.841	€ 18.791.535
Cohort 2: Niraparib	6	500	€ 4.841	€ 14.510.838
<b>Totaal kosten 1e lijn</b>				<b>€ 33.302.373</b>
Tweedelijnsbehandeling niraparib		500	€21.307	€ 10.645.430
<b>Totaal kosten 2e lijn</b>				<b>€ 10.645.430</b>
Jaar 3				
Cohort 2: Niraparib	7,77	500	€ 4.841	€ 18.791.535
Cohort 3: Niraparib	6	500	€ 4.841	€ 14.510.838
<b>Totaal kosten 1e lijn</b>				<b>€ 33.302.373</b>
Tweedelijnsbehandeling niraparib		500	€21.307	€ 10.645.430
<b>Totaal kosten 2e lijn</b>				<b>€ 10.645.430</b>

\*Patiënten stromen halfjaarlijks in

**Tabel 5 : Raming van de totale kosten in het kader van substitutie van actief volgen (oude situatie).**

Behandeling	Aantal maanden*	Aantal patiënten	Kosten per patiënt per maand	Totale kosten
Jaar 1				
Cohort 1: actief volgen	8,15	500	€ 0,00	€ 0,00
			<b>Totaal kosten 1e lijn</b>	<b>€ 0,00</b>
Tweedelijnsbehandeling actief volgen arm		500	€ 56.978	€ 28.467.860
			<b>Totaal kosten 2e lijn</b>	<b>€ 28.467.860</b>
Jaar 2				
Cohort 2: actief volgen	8,15	500	€ 0,00	€ 0,00
			<b>Totaal kosten 1e lijn</b>	€ 0,00
Tweedelijnsbehandeling actief volgen arm		500	€ 56.978	€ 28.467.860
			<b>Totaal kosten 2e lijn</b>	<b>€ 28.467.860</b>
Jaar 3				
Cohort 3: Actief volgen	8,15	500	€ 0,00	€ 0,00
			<b>Totaal kosten 1e lijn</b>	€ 0,00
Tweedelijnsbehandeling actief volgen arm		500	€ 56.978	€ 28.467.860
			<b>Totaal kosten 2e lijn</b>	<b>€ 28.467.860</b>

\*Patiënten stromen halfjaarlijks in

### Samenvatting

In tabel 6 staat tot slot de uiteindelijke berekening van de meerkosten van toevoeging van niraparib aan het verzekerde pakket. De substitutiekosten uit tabel 5 worden hier afgetrokken van de totale kosten zoals gepresenteerd in tabel 4.

**Tabel 6: Raming van de totale meerkosten van de toevoeging van niraparib aan het behandelarsenaal voor patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom, met inachtneming van besparingen door substitutie.**

Kosten	Huidige situatie	Toekomstige situatie	Totale kosten
Geneesmiddelen in eerstelijns-behandeling (1 <sup>e</sup> lijn)	€ 0,00	€ 33.302.373	€ 33.302.373
Subsequente behandeling (2 <sup>e</sup> lijn)	€ 28.467.860	€ 10.645.430	€ -17.822.430
<b>Totale kosten</b>	€ 28.467.860	€ 43.947.803	€ 15.479.943

De totale kosten van €15,4 miljoen betreft een scenario waarbij de aanname is gedaan dat alle nieuw gediagnosticeerde patiënten zonder een BRCA1/2-mutatie niraparib voorgeschreven zullen krijgen na een volledige of partiële respons op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.

### Scenario

Het percentage PARP-na- PARP remmers zorgt voor een relatief kleine stijging en daling van de totale kosten ten opzichte van de base case.

	Zonder niraparib (oude situatie)	Met niraparib (nieuwe situatie)	incrementeel	incrementeel verschil t.o.v. base case
base case 5% PARP-na-PARP	€ 28.467.860	€ 43.947.803	€ 15.479.943	€0
Scenario 0% PARP-na-PARP	€ 28.467.860	€ 43.362.197	€ 14.894.337	€-585.606
scenario 10% PARP-na-PARP	€ 28.467.860	€ 44.381.889	€ 16.065.548	€585.606





## 4 Conclusie

De indicatie van niraparib (Zejula®) bij de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider of primaire peritoneumkanker (van FIGO stadia III of IV), die (volledig of partieel) respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op €15,4 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Bij het berekenen van deze budgetimpact is er gerekend met substitutie in de eerste- en tweedelijnsbehandeling.

Hierbij zijn er verschillende onzekerheden, de voornaamste onzekerheid is het aantal gebruikers van PARP-remmers. Het is onduidelijk hoeveel patiënten in de vervolgbehandeling een PARP-remmer krijgen. Een scenario waarin het percentage PARP-na-PARP wordt gevarieerd is bijgevoegd. Hierin wordt inzichtelijk gemaakt dat deze onzekerheid een relatief klein effect op de totale kosten heeft.

De kosten van €15,4 miljoen betreft een scenario waarbij de aanname is gedaan dat alle nieuw gediagnosticeerde patiënten zonder een BRCA1/2-mutatie niraparib voorgeschreven zullen krijgen na een volledige of partiele respons op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 april 2021.*



## 5 Referenties

1. EMA. SmPC niraparib. 2017.
2. IKNL. Epitheliaal ovariumcarcinoom 2020.
3. Polo SE, Jackson SP. Dynamics of DNA damage response proteins at DNA breaks: a focus on protein modifications. *Genes & development*. 2011;25(5):409-33.
4. del Rivero J, Kohn EC. PARP Inhibitors: The Cornerstone of DNA Repair-Targeted Therapies. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2017;31(4):265-73.
5. Zorginstituut Nederland. ACP advies aan RvB over olaparib (Lynparza®) 2020.
6. GSK. Notulen adviesraad niraparib met Nederlandse experts. 2020.
7. IKNL. Eierstokkanker 2020 [Available from: <https://iknl.nl/Kankersoorten/Eierstokkanker>].
8. Kanker.nl. Overlevingscijfers van eierstokkanker 2020 [Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/eierstokkanker/wat-is/overlevingscijfers-eierstokkanker>].
9. Horizonscan Geneesmiddelen. Niraparib 2020 [Available from: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/niraparib-oncologie-en-hematologie-eierstokkanker/versie2>].
10. Vencken P, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, Van der Burg M, Hooning M, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1-and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Annals of oncology*. 2011;22(6):1346-52.
11. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel olaparib (Lynparza®) als eerstelijnsonderhoudsbehandeling bij de behandeling van ovariumcarcinoom bij volwassenen met een BRCA1/2-mutatie. 2020.
12. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2391-402.
13. G-standaard van Z-index. Lijstprijzen april 2021. 2021.
14. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1784-92.



**Bijlage 1**  
**Berekening kosten PARP remmers in de tweedelijijn**

Subsequent treatment class	Subsequent treatment combination	Treatment	Pack size	List price per pack (€)	Dose per administration	Cost per acquisition (€)	Cost per IV/oral admin (€)	Regimen cycle (days)	Frequency of admin per regimen cycle	Number of regimen cycle received	Total costs per individual treatment (€)
PARP inhibitor	Niraparib	Niraparib	56	5.097,40	207*	€ 188,42	0,00	30,44	30,44	11,64	€66.756,02
	Olaparib	Olaparib	56	2.410,9	600	€ 258,31	0,00	30,44	30,4375	11,64	€91.515,65

\*Dit is de gemiddelde dosering op basis van de retrospectieve NOVA studie, waarin niraparib als tweedelijns-onderhoudsbehandeling werd onderzocht (14).



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor niraparib  
(Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van  
volwassenen met gevorderde epitheliale  
hooggradige eierstok-, eileider- of primaire  
peritoneum kanker, die volledig of partieel  
reageren op platina gebaseerde chemotherapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 28 april 2021  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2020042338
Volgnummer	2021001156
Contactpersoon	Mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. L. Huis in 't Veld Mevr. S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	GSK





## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

<b>1</b>	<b>Inleiding—9</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—9
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—9
1.2.1	Aandoening—9
1.2.2	Symptomen en ernst—10
1.3	Epidemiologie—10
1.4	Onderzoeksvraag—11
<b>2</b>	<b>Methoden—13</b>
2.1	Patiëntenpopulatie—13
2.2	Interventie—14
2.3	Vergelijkende behandeling—14
2.4	Klinische uitkomsten—14
2.5	Tijdshorizon—15
2.6	Analyse techniek—15
2.7	Economisch model—15
2.7.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—15
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—16
2.7.3	Perspectief—16
2.7.4	Discontering—16
2.8	Inputgegevens—16
2.8.1	Modeltransities en extrapolatie—16
2.8.2	Utiliteiten—23
2.8.3	Kosten—25
2.8.4	Modelaannames—32
2.9	Validatie—34
2.9.1	Validatie van de input data en het conceptuele model—34
2.9.2	Output validatie—34
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—35
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—35
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—38
2.10.3	Scenarioanalyses—38
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—40
2.11	Literatuurstudie—41
<b>3</b>	<b>Resultaten farmaco-economische evaluatie—45</b>
3.1	Ziektelast—45
3.2	Incrementele en totale effecten—45
3.3	Incrementele en totale kosten—46
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—46
3.5	Gevoeligheidsanalyses—46
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—46
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—47
3.5.3	Scenarioanalyses—48
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies—53</b>

## **5            Literatuur—55**

## Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van niraparib (Zejula®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Niraparib (Zejula®) is geïndiceerd als monotherapie voor onderhoudsbehandeling bij volwassenen met hooggradig epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertonen op een op platina gebaseerde chemotherapie. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat voor onderhoudsbehandeling bij volwassenen met hooggradig epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertonen op een op platina gebaseerde chemotherapie:

- En geen bewezen BRCA1/2-mutatie hebben, niraparib een meerwaarde heeft ten opzichte van actief volgen. Daarmee voldoet niraparib voor patiënten zonder bewezen BRCA1/2-mutatie aan de stand van de wetenschap en praktijk
- En een BRCA1/2-mutatie hebben, het onduidelijk is of niraparib een gelijke waarde heeft ten opzichte van olaparib. Daarmee voldoet niraparib voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

### **Economische Evaluatie**

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van 28 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdsperiode van 38 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is niraparib vergeleken met Actief volgen.

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 6,26 QALY per patiënt door inzet van niraparib. Bij Actief volgen is dit 3,97 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 2,30 QALYs per patiënt ten opzichte van Actief volgen. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 8,04 door inzet van niraparib, bij Actief volgen is dit 5,10 LYG. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 2,94 LYGs per patiënt ten opzichte van Actief volgen.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €120.019 voor niraparib en €76.497 voor Actief volgen. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €43.521 .

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €14.807 per LYG en van €18.927 per QALY ten opzichte van Actief volgen.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de behandelkosten in de vervolgbehandeling en het percentage patiënten dat in de vervolgbehandeling een PARP remmer krijgen in de actief volgen arm. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is de discount rate van de effecten.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat niraparib kosteneffectief is ten opzichte van Actief volgen bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY ongeveer 100% is. De gemiddelde ICER van de 10.000 simulaties die de registratiehouder deed was €19.859 per QALY.

### **Eindconclusie**

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van niraparib bij de behandeling van onderhoudsbehandeling bij volwassenen met hooggradig epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertonen op een op platina gebaseerde chemo van voldoende methodologische kwaliteit is.

### **Discussie**

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs.

Er is bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- De algehele overleving (OS). De OS is volgens het Zorginstituut een onzekere factor in de kosteneffectiviteitsanalyse omdat de data nog immatuur zijn. Het is mogelijk dat nieuwe data omtrent de OS zullen leiden tot een andere ICER.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is niraparib kosteneffectief ten opzichte van Actief volgen. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan resulteert de ICER in ongeveer €28.335 per QALY.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 april 2021.*

## Afkortingen

BRCA	BReast Cancer Antigen, het borstkanker antigeen
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CR	Complete respons
D	Dood gezondheidstoestand
EVPI	Expected value of perfect information
Hr	Homologe Recombinatie
HrD	Homologe Recombinatie Deficiëntie
HrP	Homologe Recombinatie Proficiëntie
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/Incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-meier curve
KUA	Kostenutiliteitsanalyse
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall survival (algehele overleving)
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PD	Progressed disease gezondheidstoestand
PFD	Progression-free gezondheidstoestand
PFS	Progression-free survival (progressie vrije overleving)
PR	Partial respons
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
PSM	Partitioned survival model
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
TTD	Time to treatment discontinuation
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland



# 1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van het pakketbeheer van specialistische geneesmiddelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling bij volwassenen met hooggradig epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertonen op een op platina gebaseerde chemotherapie. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

## 1.1 **Geregistreeerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor niraparib. De geregistreeerde indicatie luidt als volgt: "Als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO stadia III of IV, die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie." (1).

Niraparib is daarnaast ook geregistreerd als tweedelijns-onderhoudsbehandeling van ovarium carcinoom:

"Als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinagevoelige, gerecidiveerde, hooggradige sereuze epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker, die (volledig of partieel) reageren op platina gebaseerde chemotherapie." (1).

## 1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

### 1.2.1 *Aandoening*

Ovariumcarcinoom (eierstokkanker) is een type kanker dat ontstaat in of op de eierstokken. De onderverdeling van ovariumcarcinoom wordt gebaseerd op de vermoedelijke plaats van ontstaan: de eierstok (ovarieel-), de eileider (tubair-) of het buikvlies (primair peritoneaal carcinoom). Ovariumcarcinoom komt voornamelijk voor bij oudere (> 50 jaar), postmenopauzale vrouwen. Risicofactoren voor het ontwikkelen van ovariumcarcinoom omvatten met name reproductieve factoren (laag aantal zwangerschappen, vroege menarche, late menopauze) en genetische factoren (aanwezigheid van een BRCA1/2-mutatie, eerstegraads familielid met ovariumcarcinoom) (2, 3)

In het algemeen wordt het ontstaan van kanker gekenmerkt door een opeenstapeling van mutaties in het DNA. Bij het ovariumcarcinoom blijkt ongeveer 50% van de patiënten een fout in het homologe DNA-reparatiemechanisme te hebben. Deze patiënten zijn Hr-deficiënt (afgekort: HrD). Ongeveer 40% van de patiënten met een HrD heeft een BRCA1/2-mutatie. Bij de overige 60% van de patiënten wordt de HrD door andere afwijkingen in het Hr-mechanisme veroorzaakt. BRCA1/2-mutaties bij ovariumcarcinoom kunnen zowel erfelijk (in de kiembaan) als verworven zijn (somatisch).

Meer dan 90% van de ovariumcarcinomen ontstaat uit het epitheel van de eierstok (i.e. epitheliaal ovariumcarcinoom). Binnen het epitheliaal ovariumcarcinoom zijn er meerdere histologische subtypen te onderscheiden: sereus, endometroïde, mucineus en heldercellig. Het sereus ovariumcarcinoom is het meest voorkomende (~80%) en meest lethale histologische subtype (4).

### 1.2.2 *Symptomen en ernst*

In het begin van de ziekte zijn er geen of nauwelijks klachten. Symptomen van gevorderd ovariumcarcinoom zijn meestal aspecifiek en kunnen bestaan uit vage gastro-intestinale klachten, gewichtsverlies, toename van de buikomvang en/of problemen met mictie of defecatie. Door deze aspecifieke klachten wordt het ovariumcarcinoom vaak pas in een ver gevorderd stadium gediagnosticeerd, wanneer er reeds sprake is van metastasering in het peritoneale gebied (2)

Er zijn meerdere factoren die de ernst van het ovariumcarcinoom bepalen. De belangrijkste prognostische factor is de uitgebreidheid van de ziekte bepaald door het FIGO stadium. Patiënten met een laag stadium, FIGO I-IIa, hebben een vijfjaarsoverleving van 75%-100%. De vijfjaarsoverleving van patiënten met een hoog stadium, FIGO IIB-IV, bedraagt 20%-60%. Er is sprake van gevorderd ovariumcarcinoom bij een FIGO-stadium III en IV (3).

Een ander prognostisch kenmerk van het ovariumcarcinoom is de differentiatiegraad van de tumor. Binnen het sereus ovariumcarcinoom wordt onderscheid gemaakt tussen laaggradig (~10%) en hooggradig (~90%). Vrouwen met een hooggradig sereus epitheliaal ovariumcarcinoom hebben dan een slechtere overleving dan vrouwen met een laaggradige variant (2).

Verder hebben vrouwen met een BRCA1/2-mutatie of een HrD-positieve tumor over het algemeen een betere prognose dan vrouwen die Hr-proficiënt (HrP) zijn. Dit is waarschijnlijk het gevolg van een betere respons op platina bevattende chemotherapie. Andere belangrijke prognostische kenmerken zijn aanwezigheid van restziekte na een operatie, de performance status en diameter van grootste laesies na debulking (3)

## 1.3 **Epidemiologie**

De 10-jaars prevalentie van alle in 2017 nog in leven zijnde vrouwen bij wie in de afgelopen 10 jaar ooit epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom is vastgesteld bedroeg in Nederland 5.382 vrouwen. In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1.400 vrouwen ovariumcarcinoom vastgesteld. De mediane leeftijd waarop ovariumcarcinoom wordt gediagnosticeerd is 62 jaar (5). Van de 1.378 vrouwen waarbij in 2017 een ovariumcarcinoom is vastgesteld, betrof het in 1.329 gevallen een epitheliaal ovariumcarcinoom, primair peritoneaal of tubacarcinoom. Jaarlijks overlijden ruim 1.000 vrouwen aan ovariumcarcinoom (5, 6).



#### **1.4**

##### **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van niraparib in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in niraparib in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van niraparib ten opzichte van de standaardbehandeling (actief volgen) bepaald.



## 2 Methoden

### 2.1 Patiëntenpopulatie

In de farmaco-economische analyse zijn de patiëntkenmerken grotendeels gebaseerd op de PRIMA studie (7). Dit betreft een gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde, fase 3 studie. In totaal werden 733 patiënten toegewezen in de niraparib of de placebogroep in een 2:1 ratio.

In de PRIMA studie is de behandeling met niraparib vergeleken met placebo in nieuwe gediagnosticeerd, hooggradig, sereus, stadium III/IV, ovarium-, primair peritoneaal, of tuba carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op een eerstelijns op platina gebaseerde chemotherapie.

Om inzichtelijk te maken of de populatie uit de PRIMA studie representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie heeft de registratiehouder data van de Nederlandse patiëntenpopulatie toegevoegd. Deze data is voornamelijk afkomstig uit een IKNL rapport over ovariumcarcinoom en twee studies gebaseerd op data uit Nederlandse registers (5, 8, 9).

De belangrijkste kenmerken van de patiënten in PRIMA studie en de patiënten in Nederland zijn naast elkaar weergegeven in Tabel 1.

**Tabel 1: Kenmerken van de PRIMA patiëntenpopulatie (N=733) en de Nederlandse patiëntenpopulatie**

		<b>Niraparib (N=487)</b>	<b>Placebo (N=246)</b>	<b>Patiënten in Nederland</b>
	Mediane leeftijd	62	62	62 (6)
Figo Stadium	IIB-IIC	Not included		6% (5)
	III	65,3%	64,2%	47% (5)
	IV	34,7%	35,8%	26% (5)
Primaire tumor locatie	Ovarium	79,7%	81,7%	88% (8)
	Fallopian tube	13,3%	13,0%	2% (8)
	Peritoneum	7,0%	5,3%	10% (8)
Histologische type	Serous	95,5%	93,5%	69% (9)
	Endometrioid	2,3%	3,7%	4,7% (9)
	Anders	2,3%	2,4%	26,3% (9)
Respons op chemotherapie	Compleet	69,2%	70,0%	64% (10)
	Partieel	30,8%	30,0%	36% (10)
Neo-adjuvante chemotherapie (NAC)	Ja	66,1%	67,9%	65% (5)
	Nee	33,9%	32,1%	35% (5)
Behandeling	Complete debulking	47,6%	45,9%	61% (5)
	Optimale/incomplete debulking	52,4%	54,1%	40% (5)

De grootste verschillen tussen de PRIMA studiepopulatie en de Nederlandse patiënten zijn te vinden in de histologie en het percentage patiënten met FIGO stadium III. In de PRIMA studie hadden vrijwel alle patiënten een sereus ovariumcarcinoom.

Conclusie patiëntenpopulatie:

Het Zorginstituut is van mening dat de PRIMA studie voldoende representatief is voor de patiëntenpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd.

## 2.2 **Interventie**

De interventie bestaat uit de toediening van niraparib capsules als monotherapie voor de eerstelijns-onderhoudsbehandeling bij patiënten met een volledige of partiele respons op eerstelijns platina bevattende chemotherapie. De aanbevolen startdosering voor de behandeling met niraparib is 200mg (twee capsules) eenmaal daags. Wanneer patiënten meer dan 77kg wegen of een 'platelet count' hebben van meer dan 150.000/ $\mu$ L wordt aanbevolen om te starten met 300mg per dag (drie capsules). In het geval van bijwerkingen en/of toxiciteit kunnen de doseringen verlaagd worden naar 100mg per dag. Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te zetten tot progressie optreedt of tot onaanvaardbare toxiciteit.

De registratiehouder maakt in het economische model gebruik van de gemiddelde dosering uit de PRIMA studie. De gemiddelde dosering in de PRIMA studie was 174,7mg per dag. De mediane dosering in deze studie was 181,3mg per dag (7).

## 2.3 **Vergelijkende behandeling**

De vergelijkende behandeling voor niraparib betreft een actief volgen beleid. Actief volgen omvat het frequent onderzoeken en/of observeren van patiënten waarbij op ziekteprogressie wordt gecontroleerd. In een klein deel van de patiëntenpopulatie met een BRCA1/2-mutatie, is na de eerstelijnsbehandeling de inzet van een andere PARP-remmer (olaparib) mogelijk.

Echter geeft de registratiehouder aan dat er verschillende redenen zijn waarom de vergelijking wordt gemaakt met een actief volgen beleid en niet met een andere PARP remmer zoals olaparib:

- Voor een groot deel van de patiënten populatie (zonder een BRCA 1/2 mutatie) is geen farmacologische behandeling mogelijk na eerstelijnsbehandeling met chemotherapie
- De PARP remmer olaparib is pas recent beschikbaar voor deze indicatie en is derhalve nog niet veelvuldig toegepast in de Nederlandse klinische praktijk.
- De registratiehouder geeft aan dat een indirecte vergelijking op basis van de huidige beschikbare data tussen niraparib en olaparib lastig is. Dit komt met name door de verschillende patiëntenpopulaties en dat de PRIMA studie niet gepowered is om een effect te laten zien in de subgroep patiënten met een BRCA1/2-mutatie. De studie voor olaparib (SOLO1 studie) is wel specifiek gericht op de subgroep met een BRCA1/2-mutatie.

Door de bovengenoemde redenen wordt niraparib vergeleken met een actief volgen beleid.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

## 2.4 **Klinische uitkomsten**

Het primaire eindpunt in de PRIMA studie was de progressievrije overleving (progression free survival, PFS). Een belangrijke secundair eindpunt was algehele overleving (overall survival, OS). Andere secundaire uitkomstmaten waren tijd tot de eerste vervolgbehandeling en tweede vervolgbehandeling, kwaliteit van leven en veiligheid (7).

Tabel 2 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model.

**Tabel 2: Effectiviteit van niraparib t.o.v. actief volgen**

<b>PRIMA studie (N=733)</b>	<b>Mediane PFS</b>	<b>HR (95%-BI)</b>
Niraparib (N=487)	13,8 maanden	0,62 (0,50-0,76)
Actief volgen (N=246)	8,2 maanden	
	<b>Mediane OS *</b>	<b>HR</b>
Niraparib (N=487)	Niet bereikt, 84% na 24 maanden *	0,70 (0,44-1,11)
Actief volgen (N=246)	Niet bereikt, 77% na 24 maanden *	

Afkortingen: HR = hazard ratio

\*Dit betreffen geschatte KM cijfers van de algehele overleving (verkregen uit een interim-analyse).

De klinische OS data zijn nog onvoldoende matuur (10,8% mature data) door de korte follow-up periode van de PRIMA studie. De registratiehouder heeft de OS data benaderd op basis van de PFS en vervolgens geëxtrapolerd naar een levenslange tijdshorizon. De extrapolatie van de PFS, OS en TTD wordt verder toegelicht in paragraaf 2.8.1.

## 2.5 Tijdschhorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon (38 jaar). Aangenomen wordt dat patiënten niet ouder kunnen worden dan 100 jaar. Gezien de gemiddelde leeftijd van 62 jaar bij de start van de onderhoudsbehandeling kan deze tijdshorizon worden beschouwd als levenslang.

## 2.6 Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met niraparib aan te kunnen tonen.

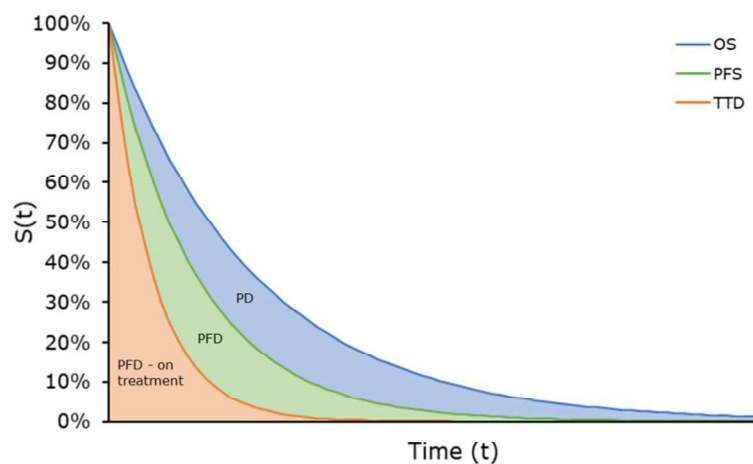
## 2.7 Economisch model

### 2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

De registratiehouder heeft een partitioned survival model opgesteld met drie gezondheidstoestanden: progressie vrije ziekte (PFD), progressieve ziekte (PD) en overlijden (D). De gezondheidstoestanden komen overeen met de eindpunten uit de PRIMA studie (primair PFS en secundair OS). De registratiehouder maakt binnen de progressie vrije ziekte onderscheid tussen patiënten die wel en niet op behandeling zijn.

De PFD gezondheidstoestand wordt geschat vanuit de PFS Kaplan-Meier (KM) curve. De registratiehouder heeft binnen in de curve van PFS ook de tijd tot discontinueren van de behandeling (TTD) meegenomen. Hiermee kan de proportie patiënten worden geschat die gedurende de progressie vrije periode op behandeling zijn of daar mee zijn gestopt. De gezondheidstoestand progressie (PD) wordt berekend

door het verschil tussen de OS en PFS curves te nemen. Op dit moment blijven de patiënten in de PD gezondheidstoestand terwijl zij ook een nieuwe behandeling krijgen. Het Zorginstituut vraagt zich af hoe in de PD gezondheidstoestand wordt bijgehouden wie nog een behandeling krijgt. De registratiehouder geeft aan dat in het model wordt aangenomen dat de kosten van vervolgbehandelingen eenmalig worden toegekend aan patiënten nieuw in de PD gezondheidstoestand. Daarnaast wordt aangenomen dat wanneer een patiënt progressie vertoont, de eerstelijns-onderhoudsbehandeling wordt stopgezet. Tot slot wordt de gezondheidstoestand overlijden (D) geschat vanuit de OS-KM curve. In Figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



**Figuur 1: Modelstructuur van het partitioned survival model**

#### 2.7.2 *Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom*

In het model wordt een cyclusduur van één maand gehanteerd. Er wordt een halve-cyclus correctie toegepast. In het model worden de resultaten met proporties berekend. Het cohort heeft daarom geen omvang van een bepaald aantal patiënten. De proporties zijn berekend op basis van relevante wetenschappelijke literatuur en de PRIMA-studie. De patiënten starten in het model allemaal in de PFD gezondheidstoestand bij aanvang van de behandeling.

#### 2.7.3 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De analyse is vanuit maatschappelijk perspectief uitgevoerd.

#### 2.7.4 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

#### Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de analyse techniek.

## 2.8 **Inputgegevens**

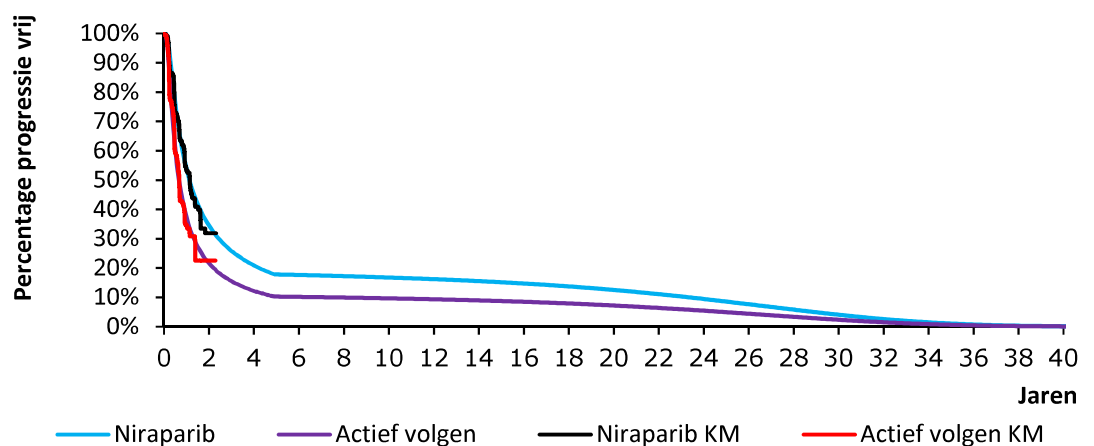
### 2.8.1 *Modeltransities en extrapolatie*

De klinische data zijn verkregen vanaf de start van de studie over een follow-up

periode van 28 maanden. Om een realistische schatting te maken over de tijdshorizon van het model (38 jaar) zijn de effecten van de werking van niraparib geëxtrapoleerd. De proportie patiënten in de gezondheidstoestanden PFS op behandeling, PFS niet op behandeling, PD en D zijn bepaald door de TTD, PFS en OS data uit de PRIMA studie te extrapoleren. Dit is gedaan door middel van het fitten van parametrische functies op de survival data. De registratiehouder geeft aan dat voor het fitten van de distributies de richtlijnen van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zijn gevolgd. In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen. De log-cumulatieve hazard plots werden geëvalueerd om de hazard rate (HR) over de tijd te bekijken. Door het verschil in de HR tussen de twee armen heeft de registratiehouder gekozen voor een onafhankelijke analyse van de PFS. Vervolgens is er een eerste selectie gemaakt van mogelijk geschikte survival curves op basis van de statistische fit volgens de Akaike's Information Criterion (AIC) en de Bayesian Information Criterion (BIC) en beste fit op basis van interne validatie. Na de visuele inspectie, het waar mogelijk vergelijken van statistische fit met externe bronnen en validatie door (klinisch) experts zijn de meest geschikte survival curves geselecteerd.

#### Progressievrije overleving (PFS)

Op basis van visuele en statistische toetsen is de generalised Gamma distributie geselecteerd om de PFS te modelleren voor beide behandelarmen. De registratiehouder geeft aan dat de PFS curves onafhankelijk zijn gemodelleerd. Dit is gedaan omdat de log-cumulatieve hazard (en Schoenfeld residuen) plots suggereren dat de relatieve hazards variëren over de tijd. Ook geeft de registratiehouder aan dat visueel gezien de lijnen elkaar niet kruisen, maar dat deze ook niet parallel lopen aan elkaar. Echter is dit nu niet te controleren voor het Zorginstituut omdat deze figuren niet door de registratiehouder zijn bijgevoegd. In Figuur 2 zijn de Kaplan Meier data van beide behandelarmen en de gefitte curves in de base case analyse inzichtelijk gemaakt. In figuur 2 wordt de relatieve en statistische fit voor alle geëvalueerde distributies voor PFS in de niraparib arm ten opzichte van de PRIMA studie weergegeven. In Tabel 4 is hetzelfde gedaan voor de actief volgen arm.



**Figuur 2: Geschatte distributies en KM-curves voor PFS**

**Tabel 3: Relatieve en statistische fit voor de individueel geëvalueerde distributies**

**voor PFS in de niraparib arm ten opzichte van de PRIMA studie**

**Tabel 4: Relatieve en statistische fit voor de individueel geëvalueerde distributies**

	Proportie patiënten PFS		Individuele statistische fit	
	Jaar 1	Jaar 2	AIC	BIC
PRIMA studie	0,535	0,319	-	-
<b>Gamma</b>	<b>0,538</b>	<b>0,345</b>	<b>1820,42</b>	<b>1832,98</b>
Log-normaal	0,549	0,292	1829,30	1837,68
Log-logistisch	0,547	0,281	1843,04	1851,41
Weibull	0,573	0,251	1860,31	1868,69
Gompertz	0,572	0,279	1877,82	1886,20
Exponentieel	0,565	0,162	1878,86	1883,05

**voor PFS in de actief volgen arm ten opzichte van de PRIMA studie**

	Proportie patiënten PFS		Individuele statistische fit	
	Jaar 1	Jaar 2	AIC	BIC
PRIMA studie	0,354	0,225	-	-
<b>Gamma</b>	<b>0,373</b>	<b>0,216</b>	<b>1060,46</b>	<b>1070,98</b>
Log-normaal	0,369	0,147	1073,02	1080,03
Log-logistisch	0,355	0,144	1081,11	1088,12
Weibull	0,394	0,111	1104,01	1111,02
Gompertz	0,402	0,161	1113,39	1120,40
Exponentieel	0,402	0,162	1111,39	1114,90

De registratiehouder geeft aan dat de eerstelijns-onderhoudsbehandeling van ovariumcarcinoom een curatieve intentie heeft. Echter kan nog niet bepaald worden of er daadwerkelijk sprake zal zijn van genezing omdat de mediane follow-up in de PRIMA studie met 13,8 maanden te kort is. In de base-case analyse van de totale (ITT) populatie is daarom geen genezingsassumptie geïmplementeerd. De registratiehouder geeft aan dat in de adviesraad Nederlandse experts bevestigen dat er patiënten bestaan die genezen na de eerstelijnsbehandeling van het ovariumcarcinoom(11). Om deze reden is de genezingsassumptie wél opgenomen in de scenarioanalyse in de totale populatie. Ook wordt deze assumptie opgenomen in een scenarioanalyse van de subgroep HrD populatie. Hierbij neemt de registratiehouder aan dat voor patiënten met een HrD tumor (met of zonder BRCA1/2-mutatie) genezing kan plaatsvinden. In deze populaties wordt aangenomen dat bij genezing de mortaliteit van deze patiënten hoger ligt dan die van de algemene populatie (HR 1,26) vanwege de deficiëntie in het Hr-mechanisme. In het economische model wordt het risico op overlijden na genezing gecorrigeerd voor het verhoogde sterfterisico. Dit komt overeen met de beoordeling van het Zorginstituut van een andere PARP-remmer, olaparib. Hierin wordt de mortaliteit van genezen patiënten gebaseerd op de mortaliteit in de algemene populatie en vermenigvuldigd met een HR van 1,26 vanwege BRCA1/2 dragerschap (12). Tot slot is er een scenarioanalyse bijgevoegd over de subgroep HrP populatie. In deze populatie wordt net als in de totale populatie geen genezingsassumptie meegenomen.

Naast deze scenarioanalyses voor de specifieke subgroepen is er ook een scenarioanalyse opgenomen over de impact van genezing in de totale populatie. Hierbij werden patiënten geclassificeerd als lange termijn responders wanneer zij progressievrij bleven over een periode van 5 jaar. Dit is in overeenstemming met de eerdere beoordeling van het Zorginstituut van olaparib, een andere eerstelijns-onderhoudsbehandeling (12).



Tabel 5 geeft het relatief aantal patiënten weer dat nog progressie vrij is na 5, 10 en 20 jaar op basis van alle geëvalueerde distributies in beide behandelarmen. Na 5 jaar is nog 17,8% van de patiënten in de niraparib arm progressievrij en 10,2% in de actief volgen arm.

**Tabel 5: Relatief aantal patiënten dat nog progressie vrij na 5, 10 en 20 jaar op basis van alle geëvalueerde distributies in de niraparib en actief volgen arm**

	Percentage patiënten dat progressie vrij is					
	Niraparib			Actief volgen		
	5 jaar	10 jaar	20 jaar	5 jaar	10 jaar	20 jaar
<b>Gamma</b>	<b>17,8%</b>	<b>16,8%</b>	<b>13,0%</b>	<b>10,2%</b>	<b>9,7%</b>	<b>7,5%</b>
Log-normaal	7,9	7,4%	5,7%	2,4%	2,3%	1,8%
Log-logistisch	8,3%	7,8%	6,0%	3,5%	3,3%	2,5%
Weibull	1,1%	1,1%	0,8%	0,1%	0,1%	0,1%
Gompertz	0,8%	0,8%	0,6%	1,1%	1,0%	0,8%
Exponentieel	6,0%	5,7%	4,4%	1,1%	1,1%	0,8%

#### Algehele overleving (OS)

De registratiehouder geeft aan dat de OS-data van de PRIMA studie onvoldoende matuur (10,8%) was om op basis daarvan een betrouwbare extrapolatie van de OS uit te kunnen voeren. De PFS curves van de PRIMA studie zijn daarom gebruikt om de OS data te schatten en vervolgens te extrapoleren. Hierbij is de aanname gedaan dat er een correlatie bestaat tussen het aantal maanden gewonnen in de PFS en OS, die vervolgens wordt gebruikt om de OS te schatten. Deze methode op basis van  $\Delta PFS:\Delta OS$  is ook toegepast bij eerdere beoordelingen van NICE omtrent het inzetten van niraparib en rucaparib bij een recidief ovariumcarcinoom. Daarnaast is de methode ook gebruikt in recente beoordelingen van eerstelijns- onderhoudsbehandelingen met olaparib en niraparib bij NICE (14-17). De methode wordt gebruikt om een HR te schatten voor OS. Deze HR wordt toegepast op de actief volgen arm, om zodoende ook de OS in de niraparib arm te schatten. Het valt het Zorginstituut op dat voor de PFS de twee armen onafhankelijk gemodelleerd worden, maar voor de OS dit niet gebeurt. Graag verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder om meer uitleg. De registratiehouder geeft aan dat de  $\Delta PFS:\Delta OS$  methode aanneemt dat de OS in beide armen afhankelijk van elkaar gemodelleerd mogen worden. Echter suggereren de log-cumulatieve hazard plot en residuen plot dat de OS afhankelijk gemodelleerd mag worden ( $p=0,9314$ ). Het Zorginstituut heeft de indruk dat de registratiehouder hier bedoelt dat de OS onafhankelijk gemodelleerd mag worden op basis van diverse plots. De verschillende figuren van de plots zijn net als bij de plots van PFS niet bijgevoegd, op deze manier kan het Zorginstituut dit niet controleren.

De registratiehouder heeft voor deze extrapolatie eerst voor beide behandelarmen de gemiddelde PFS berekend. Vervolgens wordt de gemiddelde OS voor niraparib gedefinieerd als de gemiddelde OS van actief volgen, plus het incrementele verschil in gemiddelde PFS niraparib ten opzichte van PFS actief volgen. De registratiehouder geeft aan dat deze relatie tussen PFS en OS wordt gemodelleerd met de volgende formule:

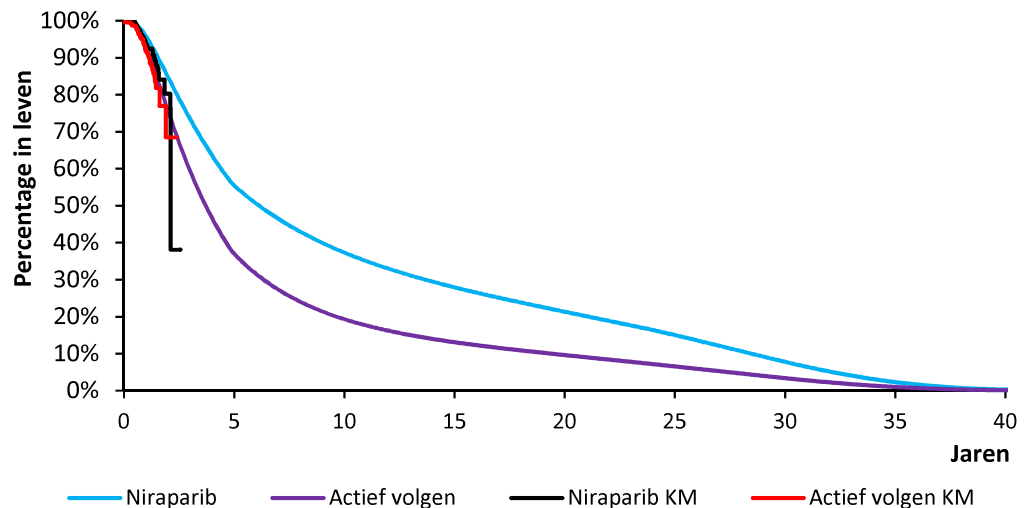
$$\text{niraparib gemiddelde OS} = \text{gemiddelde OS van een actief volgen beleid} + \text{incrementele gemiddelde PFS van niraparib} * 2$$

Uit de gemiddelde OS voor niraparib en de gemiddelde OS voor actief volgen werd

vervolgens een HR berekend. De HR werd gebruikt om in iedere cyclus de OS voor niraparib ten opzichte van de actief volgen strategie te kunnen schatten, door middel van de volgende formule:

$$\text{niraparib OS per cyclus} = \text{actief volgen OS per cyclus} \wedge \text{HR}$$

In het economische model stelt de registratiehouder dat voor actief volgen de OS curves werden geschat op basis van PRIMA patiënt (time to event) tijd tot event data. De registratiehouder concludeert dat de log-normale verdeling de beste curve is om de OS te modelleren. Dit wordt gebaseerd op de vergelijking van de overlevingsdata uit de PRIMA studie voor 1 en 2 jaar follow-up en de verschillende curves, waarbij er ook is gekeken naar de statistische toetsen. De relatieve en statistische fit voor de geëvalueerde distributies voor OS in de actief volgen en de geëxtrapoleerde niraparib arm worden weergegeven in Tabel 6. In Figuur 3 zijn de Kaplan Meier curves van de geëxtrapoleerde OS data en de gefitte distributies voor beide behandelarmen te zien.



**Figuur 3: Geschatte distributies en KM-curves voor OS (PFS:OS ratio 1:2)**

**Tabel 6: Relatieve en statistische fit voor de geëvalueerde distributies voor OS in de actief volgen en de geëxtrapoleerde niraparib arm**

	Proportie patiënten PFS				Statistische fit	
	Actief volgen		Niraparib		AIC	BIC
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 1	Jaar 2		
PRIMA studie	0,923	0,770	0,937	0,803	-	-
Gamma	0,928	0,764	0,954	0,846	344,12	354,64
<b>Log-normaal</b>	<b>0,930</b>	<b>0,756</b>	<b>0,958</b>	<b>0,847</b>	<b>342,27</b>	<b>349,28</b>
Log-logistisch	0,933	0,742	0,964	0,852	343,55	350,56
Weibull	0,934	0,739	0,973	0,887	344,02	351,03
Gompertz	0,933	0,733	0,976	0,898	349,17	356,18
Exponentieel	0,903	0,816	0,939	0,883	359,81	363,31

Omdat de eerstelijns-onderhoudsbehandeling van het platinum sensitief ovariumcarcinoom een curatieve intentie heeft, wordt aangenomen dat het gemiddelde  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS ten minste eenzelfde verhouding heeft als de  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS ratio in de tweedelijns-onderhoudsbehandeling. Deze aanname heeft de registratiehouder geconsulteerd bij een adviesraad. De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een adviesraad met vijf Nederlandse klinische experts op het

gebied van gynaecologische oncologie om vraagstukken rondom de indicatie voor niraparib te bespreken. De Nederlandse klinische experts achten het zeer aannemelijk dat de  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS ratio in de eerstelijns-onderhoudsbehandeling ten minste hetzelfde zal zijn als de  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS ratio in de tweedelijns-onderhoudsbehandeling. De registratiehouder geeft aan dat in de NICE beoordeling (TA528), voor niraparib als tweedelijns-onderhoudsbehandeling, een gemiddelde  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS ratio van 1:2 wordt gehanteerd (14). Wat betekent dat 1 maand gewonnen gemiddelde PFS resulteert in 2 maanden gewonnen gemiddelde OS. Deze ratio is verkregen uit de mature data van "study 19", waarin tweedelijns-onderhoudsbehandeling met olaparib voor het platinum sensitief ovariumcarcinoom werd onderzocht (18).

Op basis van statistische fit is de lognormale verdeling gekozen voor de actief volgen arm. Gezien de methode die wordt gebruikt in de base-case analyse, is de OS in de niraparib afhankelijk van de OS in de actief volgen arm en daarmee gelijk aan elkaar. De registratiehouder geeft echter aan dat dit bij de visuele inspectie een overschatting lijkt te geven van de OS. Daarnaast geeft de registratiehouder aan dat een PFS:OS ratio van 1:1,5 in het eerste deel van de curve een visueel betere fit lijkt te hebben dan de ratio van 1:2. Het wordt door de registratiehouder daarentegen onwaarschijnlijk geacht dat de ratio lager uitvalt dan 1:2. De registratiehouder maakt daarom in de basecase gebruik van de 1:2 ratio. De HR die op basis van deze ratio wordt berekend bedraagt 0,589. Vervolgens toetst de registratiehouder scenario's met ratio's van 1:1, 1:1,5 en 1:3.

De mediane OS wordt in de base case analyse voor de actief volgen strategie geschat op 44,5 maanden. De mediane OS voor niraparib wordt geschat op 69,51 maanden. Tabel 7 maakt het relatief aantal patiënten dat nog in leven is na 5, 10 en 20 jaar inzichtelijk op basis van alle geëvalueerde distributies in de niraparib en actief volgen arm. In de gekozen base case distributie zijn na 5 jaar nog 48,6% van de patiënten in de niraparib arm in leven en 36,9% in de actief volgen arm. Hierbij valt op dat bij de Gompertz distributie hele lage getallen horen. Het Zorginstituut vraagt de registratiehouder om de tabel nog een keer te controleren. De registratiehouder geeft aan dat deze waarden kloppend zijn.

**Tabel 7: Relatief aantal patiënten dat nog in leven is na 5, 10 en 20 jaar op basis van alle geëvalueerde distributies in de niraparib en actief volgen arm**

	Percentage patiënten dat nog in leven is					
	Niraparib			Actief volgen		
	5 jaar	10 jaar	20 jaar	5 jaar	10 jaar	20 jaar
Gamma	60,3%	45,1%	29,8%	43,9%	27,1%	14,9%
<b>Log-normaal</b>	48,6%	26,8%	12,1%	<b>36,9%</b>	<b>14,6%</b>	<b>4,5%</b>
Log-logistisch	39,5%	20,0%	10,2%	26,3%	9,2%	3,8%
Weibull	26,0%	1,3%	0,8%	11,5%	0,1%	0,1%
Gompertz	0,6%	0,6%	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%
Exponentieel	67,8%	47,5%	23,6%	60,2%	36,6%	13,6%

\*De log-normale distributie voor de actief volgen arm, de OS van niraparib is afhankelijk van de OS van actief volgen.

Zoals in figuur 3 valt af te lezen resulteert de door de registratiehouder gekozen manier van OS extrapolatie in een verbeterde OS in de niraparib arm vergeleken met actief volgen arm. In het farmacotherapeutische rapport wordt geconcludeerd dat het onzeker is of niraparib resulteert in een (klinisch relevante) verlenging van de algehele overleving in patiënten met ovariumcarcinoom ongeacht biomarkerstatus. Om deze reden heeft de registratiehouder een zeer uitgebreide

scenario bijgevoegd van een meer conservatievere benadering van de OS. Net als bij de methode waarin de  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS ratio wordt gebruikt, zal de OS in de actief volgen arm hierbij als uitgangspunt worden genomen. De registratiehouder geeft aan dat de immature OS data uit de PRIMA studie een HR laat zien van 0,7 (95% BI 0,44-1,11). De  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS methode kan gebruikt worden om deze HR van 0,7 te benaderen, en wordt gevonden bij een ratio van 1:1,26. De registratiehouder veronderstelt daarnaast dat het niet juist is om aan te nemen dat de  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS ratio 1:<1 zal worden omdat dit niet is gebaseerd op de immature PRIMA OS resultaten. Dit scenario is daarom niet ingevoegd door de registratiehouder. Daarnaast is er een scenario bijgevoegd waarin een  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS ratio van 1:1 wordt meegenomen. Tot slot geeft de registratiehouder aan dat rondom de HR verkregen uit de PRIMA studie onzekerheid bestaat, deze onzekerheid is daarom meegenomen in de gevoeligheidsanalyses. Het Zorginstituut kan zich vinden in het meenemen van de uitgebreide scenarioanalyse waarbij een conservatievere methode wordt toegepast.

Het Zorginstituut merkt daarbij op dat in deze indicatie veel verschillende subgroepen zitten, zoals een HrD groep of een HrP groep. Dit kan ervoor zorgen dat de OS niet voor alle subgroepen hetzelfde is ten opzichte van de PFS. Door de afwezigheid van direct bewijs is de relatie voor de verschillende subgroepen onzeker.

De registratiehouder heeft naast de totale populatie in de basecase analyse, ook een uitgebreide scenarioanalyse uitgevoerd voor verschillende subgroepen. Hierin worden de volgende groepen bekeken: patiënten met een HrD met een BRCA1/2-mutatie, patiënten met een HrD zonder een BRCA1/2-mutatie en tot slot patiënten met een HrP. In het model bestaat de mogelijkheid om voor al deze subgroepen de kosteneffectiviteit te berekenen.

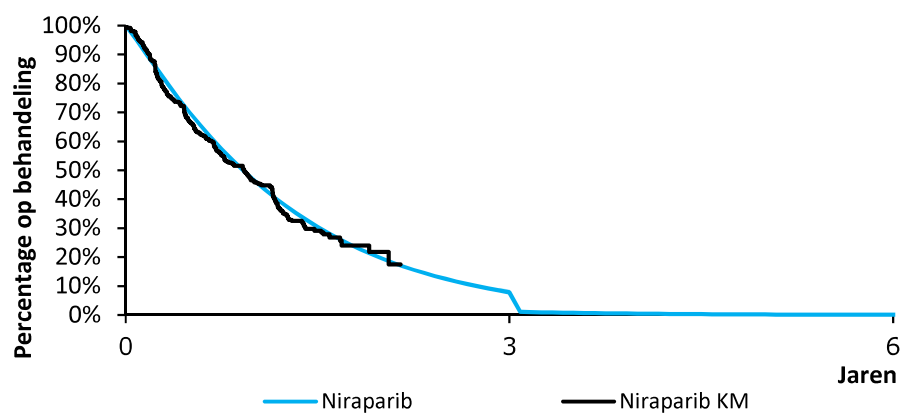
Het Zorginstituut ziet ook dat de KM van niraparib hard naar beneden gaat en zelfs lager komt te liggen ten opzichte van KM actief volgen. Vervolgens laat de gekozen distributie een heel ander beeld zien. Dit wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt doordat bij een follow-up duur van ~30 maanden nog maar 2 patiënten op niraparib in de studie zitten. Hierdoor heeft het overlijden van één persoon een groot effect op de KM curve. Daarnaast wordt aangegeven dat de log-normale verdeling een overschatting geeft kijkend naar de visuele inspectie. Het Zorginstituut vraagt zich af waarom dan toch voor deze distributie is gekozen. Graag verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder om deze keuze verder toe te lichten. De registratiehouder geeft aan dat de overschatting een directe consequentie is van de gekozen methode om de OS te extrapoleren, en dat dit niet wordt veroorzaakt door de gekozen distributie. Zoals eerder is benoemd heeft de registratiehouder een uitgebreide scenarioanalyse bijgevoegd om de OS op een conservatieve manier te benaderen.

#### Tijd tot discontinueren behandeling (TTD)

Voor de behandeling met niraparib werd, overeenkomstig met de PRIMA studie, een stopregel gehanteerd van 36 maanden. De mediane duur waarna patiënten in de actief volgen arm een tweede chemotherapie kregen was 8,75 maanden (7). Op basis van visuele en statistische toetsen is de Weibull distributie geselecteerd om de TTD te modelleren voor de niraparib behandeling. In Figuur 4 zijn de Kaplan Meier data en de gefitte curve in de base case analyse inzichtelijk gemaakt. Zoals is af te lezen in Tabel 8, is er op basis van de statistische fit een andere distributie meer passend. De registratiehouder geeft hierbij aan dat visueel gezien de log-logistische distributie een overschatting geeft van het proportie patiënten dat nog behandeling krijgt ten opzichte van de KM data. Daarnaast heeft de gamma distributie visueel gezien een slechte fit. Om deze reden heeft de registratiehouder gekozen voor de

derde beste optie op basis van AIC data.

De registratiehouder heeft in de base-case analyse aangenomen dat na 3 jaar 85% van de patiënten stopt met de behandeling met niraparib (15% van patiënten continueert de behandeling). In het protocol van de PRIMA studie werd afgegeven dat de gemiddelde behandelduur ongeveer 3 jaar zou zijn. Wanneer een klinisch expert verwacht dat een patiënt nog steeds een klinisch voordeel zou hebben van de behandeling, kan de patiënt na 3 jaar nog steeds de behandeling krijgen. In een scenarioanalyse is de impact geëvalueerd van het stoppen van 100% van de patiënten. Het Zorginstituut merkt op dat in dit scenario alleen de kosten worden aangepast omdat de effectiviteit data is gebaseerd op de stopregel bij 3 jaar.



**Figuur 4: Geschatte distributies en KM-curves voor de TTD voor niraparib**

**Tabel 8: Relatieve en statistische fit voor de geëvalueerde distributies voor TTD in de niraparib arm**

	Proportie patiënten nog op behandeling		Statistische fit	
	Jaar 1	Jaar 2	AIC	BIC
PRIMA studie	0,461	0,218	-	-
Gamma	0,543	0,779	2315,60	2328,17
Log-normaal	0,456	0,259	2323,88	2332,25
Log-logistisch	0,451	0,240	2313,93	2322,31
<b>Weibull</b>	<b>0,466</b>	<b>0,196</b>	2319,29	2327,67
Gompertz	0,466	0,209	2322,47	2330,85
Exponentieel	0,465	0,216	2320,63	2324,82

#### Conclusie en discussie extrapolatie PFS en OS

Gezien de korte follow-up tijd van 28 maanden en omdat de OS data immatuur zijn bestaat er een grote mate van onzekerheid bij de extrapolatie van deze data. Ook is het onzeker hoeveel voordeel een behandeling met niraparib precies heeft. Deze onzekerheid kan pas worden weggenomen op het moment dat er meer mature data van de PRIMA studie beschikbaar is. Derhalve heeft de registratiehouder de invloed van deze onzekerheid wel meegenomen in de gevoeligheidsanalyses. De scenario's betreffen onder andere het gebruik van een andere methode om de OS op een conservatieve manier te benaderen, het testen van de impact van de overlevingsassumptie, de variatie van  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS ratio's en tot slot de impact van andere subgroepen (zoals HrD of HrP).

#### 2.8.2

#### Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de

registratiehouder de PRIMA studie als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst om de kwaliteit van leven van de patiënten te bepalen. De vragenlijst is elke 8 weken ( $\pm 7$  dagen) gedurende 56 weken afgenomen beginnend op de eerste dag (eerste cyclus). Vervolgens elke 12 weken ( $\pm 7$  dagen) gedurende de tijd dat de patiënt een behandeling ontvangt. Wanneer een patiënt stopt met de behandeling werd de vragenlijst afgenomen op de tijd van discontinueren en op week 4, 8, 12 en 24 ( $\pm 7$  dagen) na discontinuatie (7).

Wanneer patiënten een dimensie missen in een vragenlijst wordt de EQ-5D waarde beschouwd als ontbrekend en wordt deze niet meegenomen. De registratiehouder heeft een Little's test uitgevoerd waarmee wordt aangegeven dat de missende data compleet willekeurig mistte ( $p=0,28$ ). De registratiehouder geeft aan dat missende data kon worden verwijderd uit de analyse zonder dat hierdoor bias ontstaat in de berekende utiliteiten.

De individuele patiënten scores voor de EQ-5D-5L werd door middel van een algoritme omgezet in utiliteiten. Voor het berekenen van de utiliteiten is het Nederlandse tarief toegepast (19).

In de PRIMA studie wordt geen significant verschil gevonden in kwaliteit van leven van patiënten in de verschillende behandelarmen (7). De registratiehouder geeft ook aan dat de meetinstrumenten waarschijnlijk ook niet sensitief genoeg zijn om een verschil te detecteren tussen de behandelarmen. Derhalve neemt de registratiehouder aan dat er geen verschil was in de gemiddelde utiliteit tussen de behandelarmen, daarom zijn de utiliteitsdata samengevoegd voor de drie verschillende gezondheidstoestanden. De utiliteiten zoals gebruikt in de base case analyse staan in tabel 9.

**Tabel 9: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten in de verschillende gezondheidstoestanden**

	Utiliteit	95% BI
Progressie vrije ziekte (PFD)	0,820	0,815-0,825
Progressieve ziekte (PD)	0,753	0,741-0,764
Dood (D)	0	0

Hoewel in de PRIMA studie de utiliteiten gelijk aan elkaar zijn gesteld voor de verschillende gezondheidstoestanden kiest de registratiehouder er voor om in het economische model aan alle hogere-grad bijwerkingen ( $\geq 3$ ) afkomstig uit de PRIMA studie disutiliteiten toe te kennen. De registratiehouder geeft aan dat voor de laterelijnsbehandelingen de consequenties van mogelijke bijwerkingen niet zijn meegenomen. Voor het verzamelen van deze disutiliteiten zijn verschillende HTA-rapporten over ovarium kanker geraadpleegd (14, 16, 20). Tabel 10 geeft een overzicht van de disutiliteiten bij de relevante bijwerkingen.

**Tabel 10: Disutiliteit bij alle relevante bijwerkingen**

Bijwerking	Actief volgen	Niraparib	Disutiliteit	Referentie
Anemie	2%	31%	0,12	TA598 (16)
Thrombocytopenie	0%	29%	0,09	TA598 (16)
Bloedplaatjes aantal verlaagd	0%	13%	0,09	TA598 (16)
Neutropenie	1%	13%	0,09	TA598 (16)

Moeheid / asthnea	0%	0%	0,08	TA528 (14)
Hypertensie	1%	6%	0,02	TA381 (20)
Lymfopenie	0%	0%	0,09	TA598 (16)
Neutrofiel aantal verlaagd	0%	8%	0,09	TA598 (16)

De registratiehouder geeft aan dat het somproduct van de disutiliteit en het voorkomen van de bijwerkingen per behandelarm, resulteert in een totale disutiliteit van 0,094 voor niraparib en 0,00 voor actief volgen. Het somproduct van de disutiliteit werd eenmalig toegekend in de eerste cyclus van het model. Dit is gedaan omdat het onbekend is wanneer in de tijd de specifieke bijwerkingen gedurende de behandeling optreden en hoelang ze aanhouden. Het somproduct is berekend door het percentage waarmee een specifieke bijwerking voorkomt te vermenigvuldigen met de disutiliteit van de betreffende bijwerking. Het is onduidelijk hoe er wordt omgegaan met bijwerkingen die langer dan een cyclus duren (zoals moeheid).

De registratiehouder heeft in de gevoeligheidsanalyse het effect van disutiliteiten getoetst door deze niet mee te nemen waardoor de kwaliteit van leven in beide behandelarmen vergelijkbaar is. Daarnaast is een scenario meegenomen waarbij de disutiliteiten zijn gebaseerd op de Nederlandse klinische praktijk in plaats van de NICE beoordelingen. Dit is gedaan op advies van Nederlandse klinische experts omdat zij hiertussen een verschil verwachten. Hierbij wordt de disutiliteit van anemie en moeheid op 0,12 geschat en de overige bijwerkingen op 0,09 (11). Door middel van scenarioanalyses wordt het effect van deze disutiliteiten getoetst.

#### Conclusie utiliteiten:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de utiliteiten zoals deze nu zijn gerapporteerd.

### 2.8.3

#### *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren wel meegenomen in het model.

De registratiehouder heeft alle kosten in euro's gecorrigeerd voor inflatie naar het jaar 2021.

#### Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen

meegenomen te worden in een scenario analyse.

De gezondheidszorgkosten die in het model zijn opgenomen bestaan uit de volgende categorieën: geneesmiddelenkosten, kosten van vervolgbehandelingen, kosten rondom het levenseinde, kosten van bijwerkingen en kosten gerelateerd aan het monitoren van de ziekte.

#### *Geneesmiddelenkosten*

De geneesmiddelkosten zijn berekend aan de hand van de lijstprijzen uit april 2021 volgens de Z-index (21). Niraparib is beschikbaar in tabletten van 100mg in verpakkingen van 56 en 84 stuks. De registratiehouder rapporteert een lijstprijs voor de verpakking van 56 stuks, welke €5.097,37 bedraagt en voor de verpakking van 84 stuks bedraagt deze €7.646,06. Hiermee komen de kosten per tablet voor beide verpakkingen neer op €91,02.

De registratiehouder heeft voor de base-case analyse gebruik gemaakt van de gemiddelde dosering uit de PRIMA studie van 174,7mg per dag. Hiermee komen de kosten van niraparib per maand uit op €4.840,16 (de registratiehouder heeft dit als volgt berekend in het economische model:  $174,70\text{mg} * 30,44$  toediening per maand = 5317,43 mg nodig per cyclus /  $100\text{mg} = 53,18$  capsules \* €91,02 = €4.840,16 per cyclus). De berekening van de uiteindelijke kosten is door het Zorginstituut zelf toegevoegd. Het Zorginstituut had graag gezien dat de registratiehouder meer inzicht had gegeven in de berekening. In de base-case heeft de registratiehouder de aannahme gedaan dat er geen verspilling plaatsvindt. Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te zetten tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (22). Het economische model hanteert, overeenkomstig met de PRIMA studie, een stopregel van 36 maanden.

Voor actief volgen zijn geen geneesmiddelkosten. Daarnaast neemt de registratiehouder aan dat er geen toedieningskosten zijn voor niraparib omdat dit een orale behandeling betreft.

De registratiehouder neemt twee scenario analyses mee waarin de dagelijkse dosering wordt veranderd. In een scenario is voor alle patiënten de dagelijkse dosering van niraparib op 200mg gesteld. Een ander scenario stelt voor 75% van de patiënten de dagelijkse dosering op 200mg en voor 25% op 300mg. Daarnaast wordt het effect van verspilling meegenomen in een scenario analyse.

#### *Kosten vervolgbehandeling*

In het economische model wordt ook rekening gehouden met de kosten van vervolgbehandelingen die patiënten krijgen bij ziekteprogressie. Deze vervolgbehandeling kan bestaan uit een tweedelijnsbehandeling met chemotherapie die wel of niet op platinum is gebaseerd. De registratiehouder geeft aan dat de behandelingen zoals meegenomen in de PRIMA studie niet overeenkomen met de Nederlandse klinische praktijk (8, 11). In de base-case zijn daarom de tweedelijnsbehandelingen gebaseerd op de Nederlandse behandelsetting (zie

**Tabel 11).** De registratiehouder heeft deze behandelingen gevalideerd bij Nederlandse klinische experts (11). De tweedelijnsbehandelingen zoals gezien in de PRIMA studie zijn door de registratiehouder meegenomen in een scenarioanalyse (7).



**Tabel 11: Vervolgbehandelingen in de Nederlandse setting**

	<b>Primaire behandeling</b>	<b>Vervolgbehandeling</b>	<b>Gebruik</b>	<b>Kosten per behandeling</b>
<b>Platinum sensitieve patiënten</b>	<b>Niraparib</b>	Carboplatin + gemcitabine	50%	€9.102,42
		Carboplatin + paclitaxel	50%	€8.949,64
		PARP-remmers onderhoudsbehandeling	5%	€63.645,26
	<b>Actief volgen</b>	Carboplatin + gemcitabine	50%	€9.102,42
		Carboplatin + paclitaxel	50%	€8.949,64
		PARP-remmers onderhoudsbehandeling	80%	€63.645,26
<b>Platinum resistente patiënten</b>	<b>Niraparib</b>	Bevacizumab	100%	€20.215,34
		Paclitaxel	50%	€6.759,52
		Doxorubicine	50%	€25.940,59
	<b>Actief volgen</b>	Bevacizumab	100%	€20.215,34
		Paclitaxel	50%	€6.759,52
		Doxorubicine	50%	€25.940,59

De verkregen percentages omtrent het inzetten van specifieke behandelingen in subseculente behandellijnen op basis van Nederlandse experts werden gebruikt om het type behandeling en de frequentie daarvan te bepalen. Een overzicht van alle specifieke (combinatie) therapieën is te vinden in bijlage 1. In de base-case analyse wordt aangenomen dat patiënten die in de tweedelijnsbehandeling een PARP-remmer krijgen, behandeld worden met een gemiddelde dosering van 207mg per dag. Deze gemiddelde dosering is verkregen uit een retrospectieve analyse die is gedaan voor de NOVA studie, waarin niraparib als tweedelijnsbehandeling werd onderzocht (23). Vervolgens neemt de registratiehouder een scenarioanalyse mee waarin het effect van de dosering in de tweedelijnsbehandeling wordt gevarieerd naar een dagelijkse gemiddelde dosering van 300 mg (volgens SMPC) (1). Daarnaast valt het op dat in de tabel in bijlage 1 voor olaparib een dosering wordt gehanteerd van 414mg. Het Zorginstituut vraagt zich af waarop dit is gebaseerd. Op dit moment wordt in de budgetimpactanalyse een dosering van 600mg gehanteerd. Graag verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder om dit te controleren.

De voornaamste kosten ontstaan door het gebruik van PARP-remmers. De registratiehouder geeft aan dat het voorschrijven van niraparib (PARP-remmer) in deze eerste lijn consequenties heeft voor het voorschrijven van een soortgelijke behandeling in volgende lijnen. Op basis van een eerder dossier van de PARP-remmer olaparib, is bekeken hoeveel procent van de patiënten nog in aanmerking kwamen voor een PARP-remmer in de tweedelijns-(onderhouds)behandeling wanneer zij deze ook al hebben gekregen in de eerstelijns-onderhoudsbehandeling. Dit percentage wordt volgens de beroepsgroep en het Zorginstituut geschat op 5% van de patiënten (12). De registratiehouder geeft aan dat Nederlandse experts eenzelfde percentage verwachten voor de patiëntenpopulatie met een HrD-tumor, waardoor dit percentage ook relevant is voor de PRIMA studie (11). Daarnaast is het voorschrijven van een PARP-remmer afhankelijk van de respons op een platina bevattende chemotherapie. Derhalve heeft de registratiehouder in het economische model de tweedelijnsbehandeling uitgesplitst voor het percentage patiënten dat platinum sensitief is. Het percentage dat de registratiehouder hiervoor gebruikt is afkomstig uit een Nederlandse studie waarin werd aangetoond dat 63% van de patiënten een platina bevattende chemotherapie krijgen (8). De

registratiehouder heeft geen derdelijns behandelingen meegenomen in het economische model.

#### *Kosten ziektemanagement*

De registratiehouder geeft aan dat de ziektemanagement kosten gelijk zijn gesteld aan deze kosten zoals gebruikt in de beoordeling van olaparib voor de eerstelijns-onderhoudsbehandeling van patiënten met een BRCA 1/2-mutatie (12). Het gebruik van deze zorg is gebaseerd op de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van niraparib (1). Dit gebruik van zorg is vervolgens vermenigvuldigd met de kosten. Een overzicht van deze kosten staat in Tabel 12.

**Tabel 12: Resource gebruik en de kosten per eenheid**

Interventie	Gezondheids-toestand	Poliklinisch bezoek	CT scan*	Bloed Onderzoek	Bloeddruk en hartslag bepaling**	Reis kosten	Totale kosten per cyclus
<b>Kosten per eenheid</b>	-	€98,47 (24)	€156,90 (24)	€11,82 (25)	€98,47 (24)	€4,16	--
<b>Niraparib</b>	PFD + (cyclus 1)	1,0	0,3	4,0	0,0	1,00	€196,98
	PFD + (cyclus 2)	1,0	0,3	1,0	0,0	1,00	€161,52
	PFD + (cyclus 3+)	1,0	0,3	1,0	0,0	1,00	€161,52
	PFD -	0,3	0,3	0,3	0,0	1,00	€84,32
	PD	1,0	0,3	0,3	0,0	1,00	€153,25
<b>Actief volgen</b>	PFD +	0,3	0,15 ***	0,3	0,0	1,00	€60,78
	PFD -	0,3	0,15 ***	0,3	0,0	1,00	€60,78
	PD	1,0	0,15 ***	0,3	0,0	1,00	€129,71

Afkortingen: PFD + progressievrije ziekte met behandeling; PFD – progressievrije ziekte zonder behandeling

\*kosten CT scan is een gemiddelde van CT scan onderste en bovenste ledematen en het hoofd

\*\*bloeddrukmeting en monitoren hartslag is aangenomen dat kosten hetzelfde zijn als kosten voor een poliklinisch bezoek

\*\*\*frequentie van CT-scans in de actief volgen arm is gebaseerd op de Nederlandse praktijk (op basis van PRIMA studie is dit 0,3)

De registratiehouder geeft aan dat in het economische model wordt aangenomen dat patiënten die actief gevolgd worden iedere maand een arts zien. Daarnaast werd aangenomen dat deze patiënten eens per drie maanden een CT scan en een bloedonderzoek ondergingen. Patiënten met niraparib volgen eenzelfde monitoring. Alleen wanneer zij op behandeling zijn krijgen zij wekelijks een bloedonderzoek. Na progressie werd aangenomen dat alle patiënten maandelijks een arts zagen en iedere drie maanden een CT scan en bloedonderzoek ondergingen.

De registratiehouder maakt voor de kosten gebruik van de kostenhandleiding van Zorginstituut Nederland voor poliklinisch bezoek, CT scan en bloeddrukmeting en

monitoren hartslag (24). Voor het bloedonderzoek wordt het ordertarief klinische chemische en microbiologische laboratoriumonderzoeken van het NZa (25). Het Zorginstituut merkt hierbij op dat het overzichtelijker was geweest om een aparte tabel in te voegen waarbij een overzicht wordt gegeven van de prijzen en het zorggebruik apart met de bijbehorende bron (12).

De registratiehouder heeft het zorggebruik gevalideerd bij experts. Zij geven aan dat het zorggebruik zoals in de PRIMA studie voldoende representatief is voor de Nederlandse situatie. Echter verwachten zij wel dat er minder frequent CT scans worden gemaakt in de actief volgen arm. Daarom heeft de registratiehouder in de basecase analyse aangenomen dat de CT scans in de actief volgen arm slechts eens per 6-7 maanden (0,15 per cyclus) worden gemaakt, in plaats van eens per 3 maanden (0,30 per cyclus) zoals in de PRIMA studie. In een scenarioanalyse is de hogere frequentie, zoals gezien in de PRIMA studie, geëvalueerd.

Tot slot heeft de registratiehouder voor alle patiënten reiskosten toegevoegd in het model. In de PRIMA studie is geen toelichting gegeven over de exacte manier van reizen (7). De registratiehouder heeft aangenomen dat 50% van de patiënten met het openbaar vervoer reist en 50% met een auto (inclusief parkeerkosten van €3,00). Daarbij zijn de standaard afstanden en kosten gebruikt uit de kostenhandleiding, dit komt neer op gemiddeld 7 kilometer á €0,19 per kilometer (24). De gewogen gemiddelde reiskosten bedragen €4,16 per patiënt, wat als volgt is berekend:  $(50\% * (14\text{km} * €0,19) + 50\% * (14\text{km} * €0,19) + €3,00)$ .

#### *Kosten bijwerkingen*

De registratiehouder geeft aan dat de kosten van behandeling gerelateerde bijwerkingen geïnccludeerd werden in het economische model op basis van het aantal keer dat bij >5% van de patiëntenpopulatie graad  $\geq 3$  bijwerkingen bij de behandelingen voorkomen. De bijwerkingen zijn afkomstig uit de PRIMA studie (7). Daarnaast vraagt het Zorginstituut zich af wat de frequentie van includeren van de graad  $\geq 3$  bijwerkingen is, dit wordt niet beschreven door de registratiehouder. De registratiehouder geeft aan dat wordt veronderstelt dat bij graad  $\geq 3$  bijwerkingen patiënten hiervoor in het ziekenhuis zullen worden opgenomen en behandeld. De kosten van de bijwerkingen zijn afkomstig uit de studie van Wehler et al. (2017) (26) waarbij de economische lasten van bijwerkingen bij de behandeling van huidkanker wordt onderzocht. In deze literatuur studie werden graad 3 of 4 bijwerkingen verzameld. Vervolgens zijn de kosten van deze bijwerkingen verzameld voor acht landen waaronder Nederland (26). Deze studie is ook gebruikt voor de beoordeling van olaparib (12). De bijwerkingen voor de tweede lijn en verder zijn niet meegenomen. Een samenvatting van de kosten van de bijwerkingen staan in Tabel 13.

**Tabel 13: Kosten van bijwerkingen geïnccludeerd in het model**

Graad $\geq 3$ bijwerking	Kosten per event	Geïnccludeerde kosten	Referentie / opmerkingen
<b>Anemie</b>	€ 936 (2017)	€989,49	(26)
<b>Thrombocytopenie</b>	€ 936 (2017)	€989,49	(26)
<b>Aantal bloedplaatjes verlaagd</b>	€ 0	€ 0	In NL wordt hiervoor niet behandeld
<b>Neutropenie</b>	€ 79 (2017)	€83,51	(26)

<b>Neutrofiel aantal verlaagd</b>	€ 0	€ 0	In NL wordt hiervoor niet behandeld
<b>Hypertensie</b>	€ 79 (2017)	€83,51	(26)
<b>Moehaid</b>	€ 0	€ 0	In NL wordt hiervoor niet behandeld

Het is het Zorginstituut niet helemaal duidelijk waar de bronnen vandaan komen die stellen dat voor bepaalde bijwerkingen in Nederland niet behandeld worden. De registratiehouder geeft aan dat in de SmPC van niraparib gesteld wordt dat bij hematologische bijwerkingen, zoals trombocytopenie ( $<100 \times 10^9/L$ ) en neutropenie de therapie tijdelijk onderbroken dient te worden (1). Zo zal uitsluitend bij ernstige bijwerkingen, zoals ernstige trombocytopenie en neutropenie een behandeling van deze bijwerkingen plaatsvinden. De registratiehouder heeft verder alle prijzen en kosten gecorrigeerd voor inflatie naar het jaar 2021.

Het valt op dat in de eerdere beoordeling van PARP-remmer olaparib andere bijwerkingen worden meegenomen dan bij niraparib. Tevens wordt in de beoordeling van olaparib de bijwerking AML/MDS meegenomen. Hiervoor is gekozen omdat deze ernstige bijwerking in de SmpC naar voren komt. Het Zorginstituut vraagt zich af of de registratiehouder een mogelijke verklaring heeft voor dit verschil in bijwerkingen, inclusief de zeldzame maar ernstige bijwerking AML/MDS. De registratiehouder geeft aan dat er voor is gekozen om enkel de graad  $\geq 3$  bijwerkingen in het model op te nemen die voor  $>5\%$  van de patiëntenpopulatie werden waargenomen. De genoemde bijwerking kwam slechts eenmaal voor in de PRIMA studie ( $1/484 = 0,21\%$  patiënten in niraparib arm). De bijkomende kosten bedragen €246,74 ( $\text{€}117.495 \times 0,21\%$ ) en disutiliteiten 0,0021 ( $1 \times 0,21\%$ ). Zodoende verwacht de registratiehouder niet dat het meenemen van de bijwerking een grote invloed heeft op de ICER. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze redenatie.

#### *Kosten levenseinde*

De registratiehouder heeft terminale zorg aan het einde van het leven van een patiënt meegenomen als eenmalig bedrag. Deze kosten zijn vastgesteld op €8.900 in 2008 voor vrouwen met eierstokkanker in hun laatste levensjaar (27). Na correctie voor inflatie naar het jaar 2021 is het bedrag van €10.711,42 meegenomen in het economische model. Dit bedrag wordt toegekend aan de cyclus waarin de patiënt overlijdt in het model. Het valt het Zorginstituut op dat hoewel dezelfde bron gebruikt is de bedragen tussen dit rapport en de eerdere beoordeling van olaparib (€12.337) niet hetzelfde zijn. De registratiehouder geeft aan dat in het rapport van olaparib naar een ander jaartal wordt verwezen, zodoende wijken de kosten tussen de twee ingediende dossiers af.

#### Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

#### *Mantelzorg*

De registratiehouder heeft de kosten voor de tijd van het mantelzorgen meegenomen in het economische model (zie Tabel 14). De mantelzorgkosten per uur zijn, na correctie voor inflatie naar 2021, vastgesteld op €15,15 per uur, dit komt overeen met de eerdere beoordeling van olaparib. In de PRIMA studie is niets bekend over het aantal mantelzorguren (7). Om deze reden heeft de registratiehouder de aanname gedaan dat het aantal mantelzorguren dat wordt

verleend is gebaseerd op de voorgaande beoordeling van olaparib. Het aantal uren dat voor de eerstelijns onderhoudsbehandeling met olaparib relevant werd geacht, werd gevalideerd door Nederlandse experts in de adviesraad omtrent niraparib (11).

**Tabel 14: Kosten voor mantelzorg in de PD en PFD-gezondheidstoestand**

	Aantal uren zorg		Kosten	
	Niraparib	Actief volgen	Niraparib	Actief volgen
<b>PD</b>	11	11	€166,65	€166,65
<b>PFD</b>	6	6	€90,90	€90,90

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Productiviteitsverliezen

De registratiehouder geeft aan dat de kosten van productiviteitsverliezen zijn berekend door middel van de frictiekostenmethode (28).

Bij deze berekening heeft de registratiehouder de volgende informatie gebruikt en aannames gedaan:

- Gemiddeld genomen werkt 64,4% van de vrouwen in Nederland, dit is de netto arbeidsparticipatie voor vrouwen. In 2019 waren 4.550.000 vrouwen werkzaam voor een totaal van 5.412.000.000 uren. Het gemiddeld aantal uren dat een vrouw per week werkt lag in 2019 op 22,87 uur (29).
- Pensioensleeftijd 67 jaar.
- De frictieperiode betreft de gemiddelde tijd dat een vacature doorgaans open staat plus een totaal van 28 dagen waarin resterende administratieve zaken geregeld kunnen worden. De tijd dat een vacature in 2019 open stond in Nederland bedraagt 83,97 dagen (totaal 1.231.500 openstaande vacatures waarvan er 283.325 gemiddeld open stonden ieder kwartaal). De totale frictieperiode komt daarmee op 112 dagen afgerond (111,97), 16 weken en 3,68 maanden.
- De loonkosten per gewerkt uur waren gemiddeld €35,30 in 2019 (30).
- 70% van de patiënten stopt met werken bij de diagnose gevorderd ovarium carcinoom. Dit komt overeen met de beoordeling van olaparib.
- Alle patiënten stoppen met werken wanneer ziekteprogressie optreedt.
- Patiënten die gestopt zijn met werken zullen niet opnieuw starten met werken.
- De frictieperiode is hetzelfde voor patiënten die parttime werken als voor patiënten die fulltime werken.

De loonkosten voor een vrouw bedragen €35,30 per uur en werken 22,87 uur per week. Dit resulteert in een totaal van €12.880,84 per volledige frictieperiode. De registratiehouder geeft aan dat bijna 50% 70 jaar of ouder is en dus geen actieve bijdrage zullen leveren aan het arbeidsproces. Hiervoor is een scenario meegenomen waarbij de kosteneffectiviteit is berekend zonder het meenemen van de productiviteitsverliezen. Zie Tabel 15 voor de toegepaste productiviteitskosten.

**Tabel 15: Kosten als gevolg van productiviteitsverliezen**

Health state	Kosten in de frictieperiode	Overige opmerkingen
--------------	-----------------------------	---------------------

Progressie vrije overleving (PFS)	€ 9,016,59 (70% van €12.880,84)	70% van de patiënten stopt met werken bij diagnose, deze kosten worden daarom toegekend aan de eerste cyclus in het model.
Progressieve ziekte (PD)	€ 3.864,25 (30% van €12.880,84)	In dit stadium werkt nog 30% van de populatie. Voor iedere proportie patiënten die de PD-state ingaan wordt dat percentage van dit bedrag meegenomen in de analyse.

#### *Indirecte medische kosten*

De indirecte medische kosten die worden gemaakt in de gewonnen levensjaren en de kosten in het laatste levensjaar zijn voor alle patiënten meegenomen in een scenarioanalyse. De registratiehouder heeft deze kosten berekend door middel van de kostenberekeningstool: Practical Application to Include Disease costs (PAID) van iMTA (31). In de lijst met ziektes die worden meegenomen in de PAID tool is ovarium carcinoom uitgesloten. Vervolgens wordt een lijst met kosten per leeftijd zichtbaar met de bijbehorende kosten voor het leven van een extra jaar. Deze kosten zijn door de registratiehouder geïmplementeerd door de totale kosten om te rekenen naar kosten per cyclus. Het Zorginstituut merkt op dat kosten in het model zijn meegenomen rondom het levenseinde gerelateerd zijn aan de ziekte en bij de kosten uit de PAID tool gaat het om niet-gerelateerde kosten.

#### Conclusie kosten:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de kosten zoals deze zijn meegenomen.

#### 2.8.4

#### *Modelaannames*

In Tabel 16 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Hierbij zijn een aantal aannames gevalideerd door klinische experts in de vorm van een adviesraad (11).

**Tabel 16: Modelaannames**

<b>Aanname</b>	<b>Rechtvaardiging door registratiehouder</b>	<b>Bron</b>
De PRIMA studie is representatief voor de Nederlandse patiëntenpopulatie die een eerstelijns-onderhoudsbehandeling met niraparib of actief volgen krijgen in de volledige populatie.	Op verschillende prognostische factoren komt de totale PRIMA studie populatie overeen met de Nederlandse patiëntenpopulatie. Zo komt de controle arm overeen met de huidige behandeling van ovariumcarcinoom in Nederland maar ook de proportie stadium III vs stadium IV, aandeel interval debulking, en leeftijd komt overeen tussen beide populaties.	Zie tabel 1
Partitioned survival model	Reflecteert het natuurlijke ziekteproces en is een breed geaccepteerde model structuur in de oncologie en het ovariumcarcinoom.	(14-16, 32)
Maatschappelijk perspectief	In overeenstemming met de richtlijnen voor economische evaluaties van ZiNL.	(33)
Lifetime horizon	In overeenstemming met de richtlijnen voor economische evaluaties van ZiNL.	(33)
Disconteren van kosten met 4%, disconteren van effecten met 1,5%	In overeenstemming met de richtlijnen voor economische evaluaties van ZiNL.	(33)
Behandel effect duurt voor zolang als de tijdshorizon is ingesteld.	In overeenstemming met bestaande PSM modellen binnen ovarium carcinoom.	(14-16, 32)

De OS is geschat op basis van de volgende verhouding: gemiddelde $\Delta PFS:\Delta OS = 1:2$	De PRIMA studie data voor OS zijn erg immatuur en er is geen lange termijn eerstelijns overleving bekend uit andere trials waarmee de extrapolaties geverifieerd zouden kunnen worden. Zodoende is een gemiddelde verhouding gebruikt, zoals dit ook in andere ovarium kanker modellen is gedaan en ook recentelijk is gebruikt in de SOLO-1 beoordeling in de UK.	(34-36)
De gamma distributie geeft een goede PFS extrapolatie voor niraparib en actief volgen.	De gamma distributie voor PFS is statistisch de best fittende curve. Clinici achtten deze curve plausibel.	Advies raad (11)
De log-normale distributie geeft een goede benadering voor de OS extrapolatie voor niraparib en actief volgen.	De log-normale distributie is beste statistisch fittende curve, en clinici achtten deze curve plausibel.	Advies raad (11)
Disutiliteiten voor graad $\geq 3$ bijwerkingen zijn geïnccludeerd en vinden plaats in de eerste cyclus van het model	Bijwerkingen gebeuren vaak snel na toediening van de behandeling en vereisen alleen dan acute zorg. Dit is consistent met de modelleer aanpak zoals dit ook gedaan is in NICE TA528 en NICE TA598.	(15, 16)
Behandel discontinuering voor niraparib is gelijk aan de trial discontinueringcriteria (3 jaar)	Dit is omschreven in het PRIMA studie protocol en verwacht dat dit ook wordt aangenomen in de klinische praktijk.	(7)
Geen verspilling van medicatie omdat het een oraal middel betreft	In de praktijk kan er verspilling plaatsvinden. De kostenhandleiding schrijft niet expliciet voor hoe de kosten voor verspilling van het geneesmiddel meegenomen dienen te worden, daarom is dit in een scenario analyse gedaan.	(24)
Geen toedieningskosten voor orale onderhoudsbehandeling of subsequeante chemotherapie behandeling	De kostenhandleiding beveelt aan om toedieningskosten van medicatie mee te nemen. Een orale behandeling kent echter geen kosten van toediening.	(24)
Monitoring vereisten zijn consistent voor alle actieve behandelingen (met uitzondering van extra monitoring voor niraparib in de eerste 3 maanden van behandeling).	Er is geen bewijs dat suggereert dat monitoring substantieel verschillend zou zijn tussen de verschillende behandelingen. Volgens de kostenhandleiding dienen deze wel meegenomen te worden en zodoende zijn ze geïmplementeerd in het model.	(24)
Subsequeante behandeling heeft eenmalige kosten op het moment dat ziekte progressie optreedt.	Deze aanname is in overeenstemming met andere HTA beoordelingen. Bovendien wordt hiervan niet verwacht dat deze aanpak van kosten de resultaten beïnvloeden omdat deze hetzelfde is tussen de verschillende behandelarmen. Verschil in PFS tussen beide behandelarmen is <1 jaar waardoor disconteren een minimale impact zal hebben	(12, 20), (14-16)
5% van de patiënten die in de eerstelijns een PARP-remmer hebben gehad, krijgen in de tweede lijn ook een PARP-remmer.	In overeenstemming met de door clinici erkende schatting die gedaan is in het vergoedingsdossier van olaparib en erkend door Nederlandse experts.	(11, 37)
Patiënten die initieel actief gevolgd werden en die platinum sensitief zijn na de eerstelijns-onderhoudsbehandeling	In overeenstemming met de huidige klinische praktijk.	Advies Raad (11)

krijgen een tweedelijnsbehandeling met een PARP-remmer		
Vervolgbehandelingen zijn gebaseerd op een Nederlandse studie en geverifieerd met Nederlandse artsen.	De Nederlandse studie onderzocht de behandelingen die in de Nederlandse praktijk worden voorgeschreven bij patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom.	Advies raad (11)
De kosten voor vervolgbehandeling zijn berekend door middel van de gemiddelde kosten van die behandeling.	In overeenstemming met de Nederlandse kostenhandleiding zijn de kosten voor vervolgbehandeling berekend.	(24)
Indirecte medische kosten zijn meegenomen in de analyse.	In overeenstemming met de handleiding voor kosteneffectiviteitsonderzoek in Nederland.	(33)

## 2.9 Validatie

### 2.9.1 *Validatie van de input data en het conceptuele model*

De registratiehouder heeft verschillende validatie stappen met betrekking tot de input data uitgevoerd. Zo heeft de registratiehouder gekeken of de kenmerken van de patiënten in de PRIMA studie overeen komen met de Nederlandse patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met niraparib.

Daarnaast heeft de registratiehouder een adviesraad samengesteld waaraan klinische experts hebben deelgenomen. Tijdens deze bijeenkomst is ook aan de experts gevraagd of zij vinden dat de patiënten in de PRIMA studie representatief zijn voor Nederlandse patiënten wat is bevestigd. Tevens zijn alle input parameters van het model gevalideerd door experts uit deze adviesraad. Naast validatie door klinische experts is het model ook gevalideerd door gezondheidseconomen.

### 2.9.2 *Output validatie*

De registratiehouder heeft een interne validatie van het model op basis van de uitkomsten van de PRIMA studie en de gekozen distributies weergegeven in Tabel 17. Hieruit valt af te lezen dat de mediane PFS, de eerste twee jaar van de OS en de mediane TTD nauwelijks afwijken. De distributies zijn allen voorgelegd aan de experts voor een visuele inspectie, daarnaast worden scenario's meegenomen waarin andere verdelingen worden gebruikt dan de basecase.

**Tabel 17: Interne validatie van het model op basis van de uitkomsten van de PRIMA studie en de gekozen distributies**

		Niraparib	Actief volgen
Mediane PFS in maanden	Model	13,6	8,0
	PRIMA studie	13,8	8,2
	Vershil	-0,2	-0,2
Mediane TTD in maanden	Model	11,0	NA
	PRIMA studie	11,14	NA
	Vershil	-0,14	NA
% OS na 24 maanden	Model	85%	76%
	PRIMA studie	84%	77%
	Vershil	1%	-1%



## 2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

### 2.10.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

In de univariate gevoeligheidsanalyses zijn de model parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Als het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar is neemt de registratiehouder aan dat de standaard error (SE) 10% van het gemiddelde was voor hazard ratio's (HR), en 20% van het gemiddelde voor alle andere variabelen. Het Zorginstituut vraagt zich af waarom een onderscheid wordt gemaakt in de SE tussen deze parameters. De registratiehouder geeft aan dat een lager percentage wordt aangenomen voor de HR om te voorkomen dat de HR extreme lage of hoge waarden kan aannemen, en daarmee onrealistische schattingen geeft. In tabel 18 zijn alle parameters opgenomen die zijn onderzocht in de gevoeligheidsanalyses. Enkele variabelen zijn niet opgenomen in beide analyses, dit betreft de grootte van het cohort, de tijdschhorizon en het aantal cycli in het model. Daarnaast heeft de registratiehouder variabelen die geen modelonzekerheid reflecteren niet meegenomen in de DSA, maar opgenomen in een scenario analyse. Een voorbeeld hiervan is het percentage patiënten dat stopt met de behandeling na 3 jaar. Verder merkt het Zorginstituut op de bandbreedtes van sommige parameters willekeurig lijken. Zo varieert het zorggebruik van 0,3 bij PF niraparib aantal CT scans (zonder behandeling) van 0 – 1 en de waarde 0,3 bij PF niraparib aantal bloedtesten (zonder behandeling) van 0 – 4. Daarnaast worden sommige parameters (hoofdzakelijk van het zorggebruik) slechts gevarieerd tot dezelfde waarde als de base-case parameter. Bijvoorbeeld PF niraparib aantal poliklinische bezoeken in cyclus 1 heeft een waarde van 1 en heeft een bovengrens van 1. Het Zorginstituut merkt op dat het wenselijk is dat de waarde meer wordt gevarieerd rondom de base-case waarde. Graag verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder om dit te controleren.

**Tabel 18: Parameter limieten die gebruikt zijn in de DSA en PSA**

Tabel 13: Parameter limieten die gebruikt zijn in de DSA en PSA				
Parameter	Base-case analyse	Ondergrens	Bovengrens	Distributie
Leeftijd	62	53	70	GAMMA
Gewicht	68,92	44,60	98,45	GAMMA
Discount rate kosten	4,0%	0,0%	4,0%	GAMMA
Discount rate effecten	1,5%	0,0%	4,0%	GAMMA
Niraparib - PFS	Mu 2,16 Sigma 1,12	Mu 1,85 Sigma 1,01	Mu 2,47 Sigma 1,23	GAMMA
Niraparib - TTD	Shape 1,10 Scale 15,36	Shape 1,00 Scale 13,85	Shape 1,21 Scale 17,03	Weibull
AV - PFS	Mu 1,63 Sigma 0,93	Mu 1,34 Sigma 0,81	Mu 1,92 Sigma 1,07	GAMMA
AV - OS	Mean 3,80 Sd 0,89	Mean 3,44 Sd 0,67	Mean 4,15 Sd 1,18	Lognormaal
HR OS ( $\Delta$ PFS: $\Delta$ OS)	0,589	0,479	0,710	GAMMA
HR PRIMA-studie	0,700	0,570	0,844	GAMMA
Niraparib geneesmiddelenkosten in eerste cyclus	€ 4.840,16	€ 4.500,00	€ 5.000,00	GAMMA

Niraparib geneesmiddelenkosten na eerste cyclus	€ 4.840,16	€ 4.500,00	€ 5.000,00	GAMMA
Niraparib PFS totale kosten in cyclus 1 (met behandeling)	€ 196,98	€ 127,48	€ 281,37	GAMMA
Niraparib PFS totale kosten in cyclus 2 (met behandeling)	€ 161,52	€ 104,53	€ 230,72	GAMMA
Niraparib PFS totale kosten in cyclus 3+ (met behandeling)	€ 161,52	€ 104,53	€ 230,72	GAMMA
Niraparib PFS totale kosten per cyclus (zonder behandeling)	€ 84,32	€ 54,57	€ 120,44	GAMMA
Niraparib PD totale kosten per cyclus	€ 153,25	€ 99,17	€ 218,90	GAMMA
PF niraparib aantal poliklinische bezoeken in cyclus 1 (met behandeling)	1	0	1	BETA
PF niraparib aantal CT-scans in cyclus 1 (met behandeling)	0,3	0	1	BETA
PF niraparib aantal bloedtesten in cyclus 1 (met behandeling)	4	0	4	BETA
PF niraparib aantal poliklinische bezoeken in cyclus 2 (met behandeling)	1	0	1	BETA
PF niraparib aantal CT-scans in cyclus 2 (met behandeling)	0,3	0	1	BETA
PF niraparib aantal bloedtesten in cyclus 2 (met behandeling)	1	0	1	BETA
PF niraparib aantal poliklinische bezoeken in cyclus ≥3 (met behandeling)	1	0	1	BETA
PF niraparib aantal CT-scans in cyclus ≥3 (met behandeling)	0,3	0	1	BETA
PF niraparib aantal bloedtesten in cyclus ≥3 (met behandeling)	1	0	1	BETA
PF niraparib aantal poliklinische bezoeken (zonder behandeling)	0,3	0	1	BETA
PF niraparib aantal CT-scans (zonder behandeling)	0,3	0	1	BETA
PF niraparib aantal bloedtesten (zonder behandeling)	0,3	0	4	BETA
PD niraparib aantal poliklinische bezoeken	1	0	1	BETA
PD niraparib aantal CT-scans totaal	0,3	0	1	BETA
PD niraparib aantal bloedtesten	0,3	0	4	BETA

PF AV aantal poliklinische bezoeken (met behandeling)	0,3	0	1	BETA
PF AV aantal CT-scans (met behandeling)	0,15	0	1	BETA
PF AV aantal bloedtesten (met behandeling)	0,3	0	4	BETA
PF AV aantal poliklinische bezoeken (zonder behandeling)	0,3	0	1	BETA
PF AV aantal CT-scans (zonder behandeling)	0,15	0	1	BETA
PF AV aantal bloedtesten (zonder behandeling)	0,3	0	4	BETA
PD AV aantal poliklinische bezoeken	1	0	1	BETA
PD AV aantal CT-scans	0,15	0	1	BETA
PD AV aantal bloedtesten	0,3	0	4	BETA
Niraparib kosten bijwerkingen	€ 606,43	€ 392,45	€ 866,22	GAMMA
AV kosten bijwerkingen	€ 21,79	€ 14,10	€ 31,13	GAMMA
Kosten levenseinde	€ 10.711,42	€ 6.931,87	€ 15.300,23	GAMMA
Utiliteit: PFS	0,82	0,81	0,83	BETA
Utiliteit: PD	0,75	0,74	0,76	BETA
Niraparib disutiliteit bijwerkingen	0,094	0,060	0,134	BETA
AV disutiliteit bijwerkingen	0,004	0,002	0,005	BETA
Disutiliteit anaemie	0,119	0,076	0,169	BETA
Disutiliteit thrombocytopenie	0,090	0,058	0,128	BETA
Disutiliteit verlaagd aantal bloedplaatjes	0,090	0,058	0,128	BETA
Disutiliteit neutropenie	0,090	0,058	0,128	BETA
Disutiliteit moeheid	0,084	0,054	0,120	BETA
Disutiliteit hypertensie	0,020	0,013	0,029	BETA
Disutiliteit lymphopenie	0,090	0,058	0,128	BETA
Disutiliteit verlaagd neutrofiel aantal	0,090	0,058	0,128	BETA
Niraparib subsequeante behandelkosten	€ 19.327,90	€ 12.508,00	€ 27.608,05	GAMMA
AV subsequeante behandelkosten	€ 68.203,20	€ 44.137,52	€ 97.421,72	GAMMA
Aantal mantelzorguren PD niraparib	11	0	20	GAMMA
Aantal mantelzorguren PF niraparib	6	0	20	GAMMA
Aantal mantelzorguren PD AV	11	0	20	GAMMA
Aantal mantelzorguren PF AV	6	0	20	GAMMA
Niraparib tweedelijnsbehandeling met PARP-remmer (gegeven platinum sensitief)	5%	0%	10%	BETA

AV tweedelijnsbehandeling met PARP-remmer (gegeven platinum sensitief)	80%	50%	100%	BETA
--	-----	-----	------	------

### 2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

In totaal werden er 10.000 simulaties gedaan van de PSA. Tabel 18 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. De registratiehouder geeft aan dat voor parameters met een waarde tussen 0-1 (onder andere percentages en utiliteiten) een bèta verdeling gehanteerd werd. Echter merkt het Zorginstituut op dat ook een bèta verdeling is gebruikt voor het zorggebruik, uitgedrukt in het aantal dagen per maand. Dit lijkt niet de juiste keuze, een gamma verdeling is hier bijvoorbeeld logischer. Daarnaast valt het op dat de percentages van vervolghandelingen niet zijn opgenomen in de gevoeligheidsanalyse. Alleen de PARP remmers als vervolghandeling zijn meegenomen.

### 2.10.3 Scenarioanalyses

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn schematisch weergegeven in Tabel 19. De registratiehouder heeft twee uitgebreide scenarioanalyses toegevoegd. Een scenarioanalyse heeft betrekking op de methode hoe de OS wordt geschat, in het scenario is hiervoor een meer conservatievere methode gebruikt in vergelijking tot de base-case analyse. Dit is door de registratiehouder in het dossier meegenomen als een gehele sub analyse, het Zorginstituut behandelt de alternatieve methode om de OS te schatten als een scenarioanalyse en heeft dit aan de tabel toegevoegd. Daarnaast heeft de registratiehouder een scenario meegenomen waarbij de kosteneffectiviteit van diverse subgroepen kan worden bepaald, in de basecase analyse wordt de kosteneffectiviteit bepaald voor de gehele (ITT) populatie.

**Tabel 19: Scenarioanalyses**

Parameter	Base-case	Scenario	Rechtvaardiging
<b>Gemiddeld gewicht en dosering</b>	PRIMA	Nederlandse populatie	Exploreren van de impact van alternatief gewicht.
		300 mg dosering voor alle patiënten	Exploreren van de impact van de dosering.
<b>PFS-distributie</b>	Gamma distributie voor niraparib en actief volgen	Alle andere relevante geëvalueerde distributies (Exponentieel, Weibull, Gompertz, log-normaal en log-logistisch)	Evalueren van de impact van verschillende PFS-distributies die relevant lijken voor de Nederlandse situatie.
<b>OS-distributie</b>	Log-normale distributie actief volgen (distributie niraparib obv HR berekend bij iedere curve)	Alle andere relevante geëvalueerde distributies (Exponentieel, Weibull, Gompertz, log-logistisch en Gamma)	Evalueren van de impact van verschillende OS-distributies die relevant lijken voor de Nederlandse situatie – zie appendix L.
<b>Gemiddelde ΔPFS:AOS</b>	1:2	1:1	Evalueren van verschillende verhoudingen tussen
		1:1,5	

<b>verhouding</b>		1:3	incrementele PFS en OS. Distributies in appendix F.
<b>Methode OS schatting</b>	<b>ΔPFS:ΔOS methode</b>	Op basis HR 0,7 uit PRIMA studie	Het evalueren van de impact van verschillende methoden om de OS te schatten.
<b>Lange termijn remissie</b>	Geen lange termijn remissie	Lange termijn remissie na 5 jaar	Het evalueren van de impact van verschillende lange termijn remissie scenario's
		Lange termijn remissie na 10 jaar	
<b>TTD</b>	Weibull distributie voor niraparib TTD	Log-logistische distributie voor niraparib TTD	Log logistisch is de best fittende distributie voor actief volgen OS
	85% van de patiënten stoppen na 3 jaar	Geen stopregel 100% van de patiënten stoppen na 3 jaar	Exploreer de impact van de behandel stopregel
<b>Behandel kosten</b>	Geobserveerde gemiddelde dosering in de PRIMA studie	Vaste dosering van 200 mg per dag voor alle patiënten	Exploreer de impact van verschillende dosering opties. In de PRIMA studie is 25% gestart op 300 mg. Volgens Nederlandse experts (42) (adviesraad) is dit ook het maximale percentage dat in Nederland op 300 mg zal starten.
		Vaste dosering van 200 mg voor 75% van de patiënten, 300 mg per dag voor 25% van de patiënten	
	Geen verspilling bij behandeling	Wél verspilling bij behandeling	Exploreer de impact van mogelijke verspilling
	CT-scan eenmaal per 3 maanden voor niraparib	CT-scan maandelijks	Experts gaven aan regelmatig controles op progressie uit te willen voeren wanneer zij nieuwe geneesmiddelen voorschrijven, minder vaak wanneer patiënten actief worden gevolgd (42) (adviesraad)
CT-scan om de maand			
<b>Zorggebruik</b>	Aantal CT-scans in actief volgen arm Nederlandse praktijk	Aantal CT-scans in actief volgen arm volgens PRIMA studie	Evalueren van de impact van regelmatig uitvoeren van CT-scans in de actief volgen arm.
<b>Subsequente behandeling</b>	5% PARP na PARP	0% PARP na PARP	Exploreer de impact van meer of minder PARP na PARP gebruik (2 <sup>e</sup> lijn na 1 <sup>e</sup> lijn).
		10% PARP na PARP	
	Subsequente behandeling volgens Nederlandse	Subsequente behandeling volgens PRIMA studie	Exploreer de impact van een andere samenstelling van sequente behandellijnen.

	praktijk		
	Dosering van 207 mg PARP-remmers, volgens NOVA studie	Dosering van 300 mg PARP-remmers, volgens SMPC	Evalueren van de impact van een verhoogde dosering in de tweedelijns-onderhoudsbehandeling.
<b>Productiviteit s-verliezen</b>	Productiviteitsverliezen worden meegenomen	Productiviteitsverlies en niet meegenomen	Patiëntenpopulatie wordt bij 62 jaar geïncludeerd in het model. Substantieel deel van de populatie is >67 jaar.
<b>Kwaliteit van leven</b>	Disutiliteiten worden meegenomen voor $\geq$ graad 3 bijwerkingen	Disutiliteiten worden niet meegenomen	Kwaliteit van leven in beide behandelarmen is vergelijkbaar.
	Disutiliteiten verkregen uit eerdere NICE submissies	Disutiliteiten gebaseerd op klinische expertise (anemie en moeheid op 0,12, rest op 0,09)	Nederlandse experts verwachten een verschil tussen de meegenomen disutiliteiten uit eerdere NICE submissies en de klinische praktijk in Nederland.
<b>Niraparib compliance</b>	100% compliance	75% compliance	Evalueren van de impact wanneer de compliance lager ligt
<b>Discount rates</b>	1,5% voor effecten, 4% voor kosten.	0% voor zowel kosten als effecten	Exploreren van de impact van gelijktijdige variatie in de discount ratio's.
		4% voor zowel kosten als effecten.	
<b>Kosten medisch ongerelateerd en laatste levensjaar</b>	Niet meegenomen	Wel meegenomen	Exploreren van de impact van additionele ongerelateerde medische kosten in gewonnen levensjaren
<b>Perspectief</b>	Maatschappelijk	Payer	Exploreren van de impact van een ander perspectief
<b>Populatie</b>	Totale populatie	HrD-populatie	Exploreren van de kosteneffectiviteit in de diverse subpopulaties.
		HrD-populatie met BRCA1/2-mutatie	
		HrD-populatie zonder BRCA1/2-mutatie	
		HrP-populatie	

#### 2.10.4 Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid

bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van niraparib. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

De registratiehouder geeft aan dat er geen VOI uitgevoerd is omdat de resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse laten zien dat er geen substantiële onzekerheid is in de schatting van de ICER. Daarnaast is in de behandeling van het ovariumcarcinoom aangetoond dat de PFS een acceptabele maat is op basis waarvan een klinisch relevant behandel effect kan worden aangetoond. Enkel de OS-data die op een later moment geëxtraheerd worden kunnen de resultaten van deze studie verder beïnvloeden. De OS-data wordt in de PRIMA studie reeds verzameld maar is zoals benoemd nog niet matuur genoeg om op basis van deze data op dit moment een uitspraak te kunnen doen over eventuele significante verschillen in OS tussen beide populaties. Omwille van bovenstaande redenen is er geen VOI-analyse uitgevoerd.

#### Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de validatie en gevoeligheidsanalyses. Het Zorginstituut heeft alleen nog een vraag over de variatie en gebruikte distributie van de parameters voor zorggebruik.

## **2.11 Literatuurstudie**

De registratiehouder heeft in september 2020 een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van PubMed en Embase. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

De registratiehouder heeft de zoektocht naar klinische studies beschreven. In de initiële zoektocht zijn studies gepubliceerd voor 2010 en studies anders dan gerandomiseerde, klinische, systematisch of meta-analyse studies geëxcludeerd. Allereerst werd een selectie gemaakt op basis van titels, hierbij werden dubbele titels geëxcludeerd. Vervolgens werd er gekeken naar het abstract. Latere lijnen van behandeling of geen klinische studies werden hier alsnog geëxcludeerd. Van de overgebleven studies is de volledige tekst bekeken. In totaal werden 4 studies geïnccludeerd, die alleen PARP-remmers als eerstelijns-onderhoudsbehandeling voor platinum sensitief ovariumcarcinoom onderzochten. Hieruit zijn twee publicaties geselecteerd die betrekking hebben op de eerstelijns-onderhoudsbehandelingen die voor Nederland relevant zijn. Deze studies betreffen de PRIMA studie met niraparib voor alle patiënten, en de SOLO1 studie met olaparib voor alleen patiënten met een BRCA1/2mutatie.

Naast de zoekstrategie voor de klinische studies heeft de registratiehouder dit ook gedaan voor de kosteneffectiviteit studies van niraparib. Met de zoekstrategie die de registratiehouder heeft gebruikt werden 9 studies verkregen. Vervolgens werden deze studies op basis van titel en vervolgens abstract nader bekeken. Wanneer een tweedelijns-onderhoudsbehandeling hierin genoemd werd was dit een reden om te excluderen. Uiteindelijk bleven geen studies over die relevant waren voor de eerstelijns-onderhoudsbehandeling in Nederland.

Ook heeft de registratiehouder naast systematisch literatuuronderzoek gezocht naar eerdere relevante beoordelingen die zijn gedaan door het Zorginstituut Nederland

(ZIN en door National Institute of health and Care Excellence (NICE). Deze zoektocht heeft plaatsgevonden in augustus 2020. NICE heeft niraparib alleen als tweedelijns-onderhoudsbehandeling beoordeeld en het Zorginstituut heeft niraparib nog niet eerder beoordeeld.

De andere PARP-remmer olaparib is door beide instituten al eens eerder beoordeeld (TA598 (16) en ZIN rapport olaparib (12)). Dit betreft een kleine populatie binnen het label van niraparib, maar laten in beide rapporten zien dat voor deze populatie olaparib kosteneffectief is.

In Tabel 20 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag (pivotal studie).



**Tabel 20: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeksoptype (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken		
Gonzalez-Martin (2019) <sup>1</sup> (PRIMA studie) (7)	Dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3 studie Verwachte totale follow-up duur: 34 maanden	N = 733 (2:1 ratio)	Patiënten met stadium III-IV OC, met een CR of PR op eerstelijns platina bevattende chemotherapie, ongeacht biomarker status	Niraparib 200mg eenmaal daags (n=487)  Placebo (n=246)	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS hele populatie</li> <li>PFS in HrD populatie</li> </ul> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>Tijd tot volgende behandeling (TFTS)</li> <li>PFS 2 (randomisatie tot aan progressie terwijl patiënt ook een andere therapie kreeg)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patiënt gerapporteerde uitkomsten (PROs)</li> <li>Farmacokinetische analyses</li> </ul>
Moore (2018) SOLO1 (38)	Dubbel blinde, gerandomiseerde fase 3 studie Verwachte totale follow-up duur: 54 maanden	N = 391	Patiënten met stadium III-IV OC met een tumor met een bewezen BRCA1/2-mutatie, en een CR of PR op eerstelijns platina-bevattende chemotherapie	olaparib 300 mg tweemaal daags (n=260)  Placebo (n=131)	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS in BRCA1/2-mutatie populatie</li> </ul> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival</li> <li>Tijd tot eerstvolgende behandeling</li> <li>PFS2 (randomisatie tot aan progressie terwijl patiënt ook een andere therapie kreeg)</li> <li>Kwaliteit van leven</li> </ul>



## 3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

### 3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (zie Tabel 21) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

**Tabel 21: Berekening ziektebelasting van onderhoudsbehandeling bij volwassenen met hooggradig epitheliale ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertonen op een op platina gebaseerde chemotherapie**

Resterende QALYs met standaard behandeling (niet verdisconteerd)	4,23
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	19,41
Absoluut QALY verlies (fair innings)	15,18
<b>Proportional shortfall</b>	<b>0,78</b>

De registratiehouder geeft hierbij aan dat de ziektebelasting voor de indicatie voor niraparib hoger ligt dan de ziektebelasting opgenomen in de beoordeling van olaparib (12) (0,78 vs. 0,65). De reden die de registratiehouder hiervoor geeft is het verschil in de populatie. Waar voor niraparib voor de gehele populatie, ongeacht biomarker status, vergoeding wordt aangevraagd, wordt olaparib alleen vergoed voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie. Patiënten met een HrP-tumor hebben een slechtere prognose dan de patiënten met een HrD tumor (inclusief de BRCA1/2-mutatie). Dit wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door de gevoeligheid voor platina bevattende chemotherapie. Zodoende ligt volgens de registratiehouder de ziektebelasting hoger voor patiënten die behandeld kunnen worden met niraparib. Het Zorginstituut stelt vraagtekens bij deze aanname. De ziektebelasting lijkt nu vooral hoger te liggen door een hoge positieve schatting van de overleving, waardoor de vraag speelt of hier om deze reden een hogere ziektebelasting veronderstelt mag worden. De registratiehouder geeft aan dat de schatting van de OS in de actief volgen arm is gemaakt door een distributie te fitten op de KM curve. Deze curve is daarom geen overschatting van de OS maar een reflectie van de OS in de actief volgen arm die in de PRIMA studie is waargenomen. De niraparib arm maakt op basis van de gebruikte methode met de 1:2 ratio een overschatting op het begin van de KM curve. Om deze reden heeft de registratiehouder een uitgebreide scenarioanalyse meegenomen waarbij een conservatievere methode wordt gebruikt om de OS te schatten op basis van de HR van 0,7 afkomstig uit de PRIMA studie. Daarnaast heeft de registratiehouder ook een scenarioanalyse meegenomen voor de verschillende subgroepen. Hierin heeft de registratiehouder ook de ziektebelasting op basis van de PSA's in de diverse subgroepen doorgerekend. Alleen de HrD populatie zonder BRCA1/2-mutatie heeft een ziektebelasting onder 0,70.

### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met niraparib resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van Actief volgen (zie Tabel 22).

**Tabel 22: Incrementele effecten van behandeling met niraparib versus Actief volgen, discontering 1,5%**

	<i>niraparib</i>	<i>Actief volgen</i>	<i>incrementeel</i>
--	------------------	----------------------	---------------------

Gewonnen levensjaren (LYG)	8,04	5,10	2,94
QALYs	6,26	3,97	2,30

### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met niraparib resulteert in €43.521 extra kosten (verdisconteerd). Zie Tabel 23 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Het Zorginstituut mist hier een paar kosten categorieën. Onder andere de kosten die te maken hebben met levenseinde en reiskosten zijn niet gepresenteerd in de tabel. De registratiehouder geeft aan dat deze kosten respectievelijk vallen onder de maatschappelijke kosten en kosten van ziekte monitoring. Opvallend zijn de hoge kosten voor de vervolgbehandeling in de actief volgen arm. De registratiehouder geeft aan dat dit mede te maken heeft met het voorschrijven van PARP-remmers.

**Tabel 23: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van niraparib versus Actief volgen, discontering 4%**

	<i>niraparib</i>	<i>Actief volgen</i>	<i>incrementeel</i>
Behandel kosten	€70.076	€ -	€70.076
Ziekte monitoring	€19.114	€14.492	€4.622
Kosten van laterelijns behandeling	€11.928	€46.883	€ -34.955
Kosten van bijwerkingen	€607	€ 22	€ 585
Maatschappelijke kosten	€7.342	€7.517	€ -175
Mantelzorg	€10.952	€7.583	€3.369
<b>Totale kosten</b>	<b>€120.019</b>	<b>€76.497</b>	<b>€43.521</b>

### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €14.807 per LYG en €18.927 per QALY ten opzichte van Actief volgen (zie Tabel 24).

**Tabel 24: Incrementele kosteneffectiviteit van niraparib versus Actief volgen**

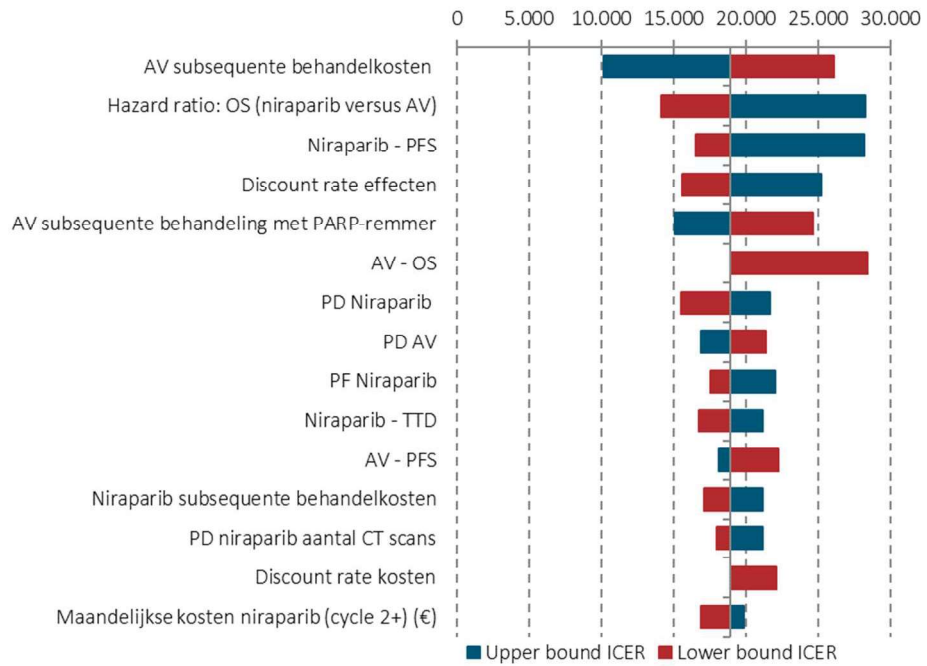
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€14.807 /LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€18.927 /QALY

### 3.5 Gevoeligheidsanalyses

#### 3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

In bijlage 2 is een overzicht gegeven van de uitkomsten van de univariate gevoeligheidsanalyse. Figuur 5 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Twee parameters die relatief veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn de

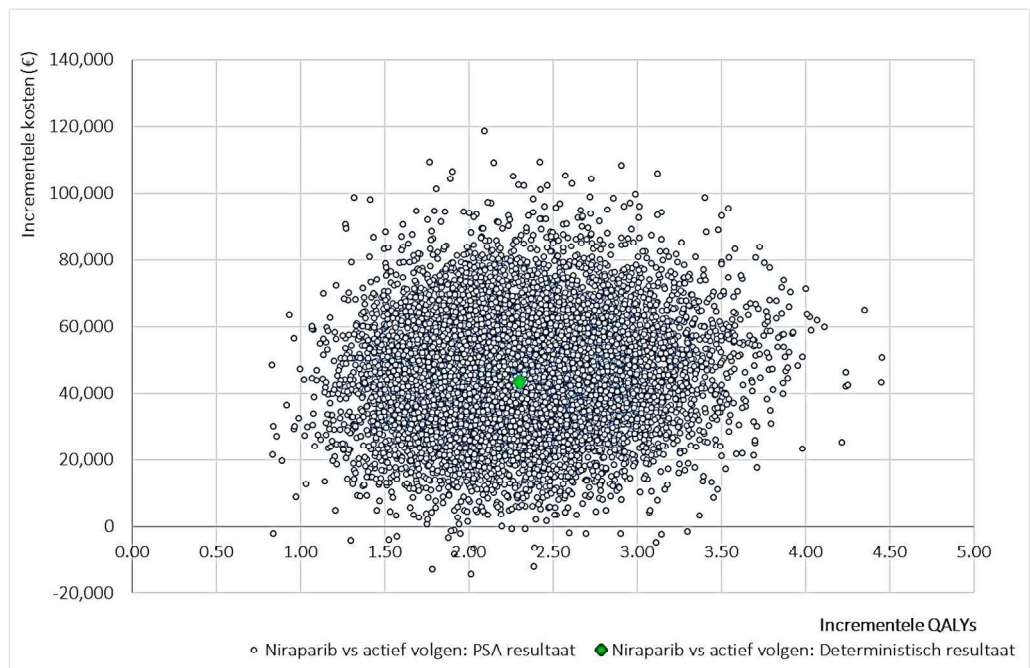
behandelkosten in de vervolgbehandeling voor de actief volgen arm en de hazard ratio OS (niraparib versus actief volgen). Daarnaast heeft PFS van de niraparib arm invloed op de hoogte van de ICER. Verder leiden alle afzonderlijke gevoeligheidsanalyses tot een ICER onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY.



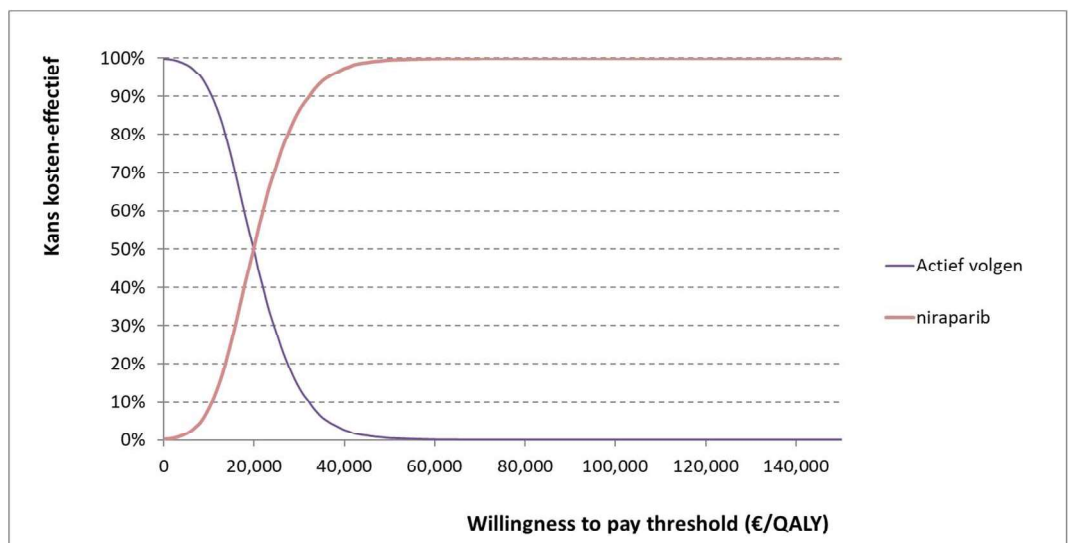
**Figuur 5: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.**

### 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 6 en figuur 7 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van Actief volgen weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat niraparib kosteneffectief is 100%. De gemiddelde ICER van de PSA bedraagt €19.859.



**Figuur 6: Incrementele kosten en effecten van niraparib ten opzichte van Actief volgen: PSA met 10.000 simulaties.**



**Figuur 7: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen niraparib en Actief volgen (gebaseerd op PSA met 10.000 simulaties).**

### 3.5.3

#### Scenarioanalyses

In Tabel 25 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De registratiehouder heeft twee zeer uitgebreide scenario's toegevoegd, deze scenario's worden onder de tabel wat uitgebreider uitgelicht.

De registratiehouder geeft aan dat alle distributies voor de PFS en OS zijn onderzocht. Echter geven bepaalde distributies een dermate grote overschatting of onderschatting van de PFS of OS dat deze niet relevant worden geacht. Zodoende

heeft de registratiehouder alleen de distributies geëvalueerd in scenarioanalyses die relevant worden geacht.

In alle scenario's blijft de ICER onder de referentiewaarde van €80.000. Alle scenario's waarbij de PFS distributie wordt gevarieerd hebben veel invloed op de ICER. Bij een log-logistische distributie wordt de ICER €31.527, een log-normale distributie geeft een ICER van €32.593 en een exponentiële distributie geeft een ICER van €37.983. Daarnaast heeft het scenario waarbij de gemiddelde  $\Delta$ PFS: $\Delta$ OS verhouding op 1:1 wordt gesteld heeft een grote invloed op de ICER (€32.905). Tot slot heeft het scenario waarbij de subsequente behandelingen worden gebaseerd op de PRIMA studie ook een groot effect op de ICER (€33.067).

Het Zorginstituut merkt op dat een lagere compliance (75%) resulteert in een gunstigere ICER. Dit wordt zeer waarschijnlijk voornamelijk veroorzaakt door lagere behandelkosten. Het is echter onbekend wat er met de effecten gebeuren.

**Tabel 25: Resultaten van de scenarioanalyses**

Parameter	Base-case	Scenario	ICER (€/QALY)	ICER (€/LYs)
<b>Base-case</b>			€ 18.927	€ 14.807
<b>PFS distributie</b>	Gamma distributie voor niraparib en actief volgen	Log-logistische distributie voor niraparib en actief volgen	€ 31.527	€ 24.720
		Log-normale distributie voor niraparib en actief volgen	€ 32.593	€ 25.579
		Exponentiële distributie voor niraparib en actief volgen	€ 37.983	€ 29.797
<b>OS distributie</b>	Log-normale distributie voor actief volgen*	Gamma distributie voor actief volgen	€ 20.837	€ 16.362
		Log-logistische distributie voor actief volgen	€ 18.510	€ 14.499
		Exponentiële distributie voor actief volgen	€ 20.526	€ 16.090
<b>Gemiddelde <math>\Delta</math>PFS:<math>\Delta</math>OS verhouding</b>	1:2	1:1	€ 32.905	€ 26.337
		1:1.5	€ 23.667	€ 18.666
		1:3	€ 14.081	€ 10.913
<b>Methode OS schatting</b>	$\Delta$ PFS: $\Delta$ OS methode	HR PRIMA studie 0,7	€ 27.306	€ 21.663
<b>Lange termijn remissie</b>	Geen lange termijn remissie	Lange termijn remissie voor alle patiënten na 5 jaar	€ 17.998	€ 14.102
		Alleen lange termijn remissie na 5 jaar voor stadium III patiënten	€ 19.643	€ 15.392
<b>TTD</b>	Weibull distributie voor niraparib TTD	Log-logistische distributie voor niraparib TTD	€ 21.018	€ 16.444

	85% van de patiënten stoppen na 3 jaar	Geen stopregel	€ 20.179	€ 15.787
		100% van de patiënten stoppen na 3 jaar	€ 18.706	€ 14.634
<b>Behandelkosten</b>	Geobserveerde gemiddelde dosering in de PRIMA studie	Vaste dosering 200 mg per dag voor alle patiënten	€ 23.340	€ 18.260
		Vaste dosering 200 mg voor 75% van de patiënten en 300 mg voor 25% van de patiënten	€ 27.701	€ 21.672
	Geen verspilling bij behandeling	Wel verspilling bij behandeling	€ 19.600	€ 15.334
	CT scans worden eens per 3-4 maanden gemaakt in de niraparib arm	CT-scans worden maandelijks gemaakt	€ 22.804	€ 17.841
		CT-scans worden om de maand gemaakt	€ 20.035	€ 15.674
	<b>Zorggebruik</b>	Aantal CT-scans in actief volgen arm volgens praktijk in Nederland	Aantal CT-scans in actief volgen arm volgens PRIMA studie	€ 18.366
<b>Subsequente behandeling</b>	5% PARP na PARP gebruik (niraparib arm)	0% PARP na PARP	€ 18.379	€ 14.379
		10% PARP na PARP	€ 19.455	€ 15.221
	Nederlandse praktijk	PRIMA studie	€ 33.067	€ 25.869
	Dosering 207mg PARP-remmers	Dosering 300mg PARP-remmers	€ 12.335	€ 9.650
<b>Kwaliteit van leven</b>	Disutiliteiten meenemen voor bijwerkingen	Geen disutiliteiten meenemen voor bijwerkingen	€ 18.865	€ 14.807
	Disutiliteiten verkregen uit eerdere NICE submissions	Disutiliteiten gebaseerd op klinische expertise (anemie en moeheid op 0,12, rest op 0,09) (42) (adviesraad)	€ 18.929	€ 14.807
<b>Niraparib compliance</b>	100% compliance	75% compliance	€ 11.308	€ 8.847
<b>Discount rates</b>	1,5% voor effecten,	0% voor zowel kosten als effecten	€ 18.241	€ 14.253



	4% voor kosten	4% voor zowel kosten als effecten.	€ 25.254	€ 19.799
<b>Kosten medisch ongerelateerd en laatste levensjaar</b>	Niet meegenomen	Wel meegenomen	€ 28.335	€ 22.168
<b>Perspectief</b>	Maatschappelijk	Payer	€ 17.538	€ 13.721
<b>Populatie</b>	Totale populatie	HrD-populatie	€ 14.628	€ 11.526
		HrD-populatie met BRCA1/2-mutatie	€ 21.437	€ 16.870
		HrD-populatie zonder BRCA1/2-mutatie	€ 11.613	€ 9.146
		HrP-populatie	€ 29.848	€ 22.906

#### **Scenario effect HR 0,7 voor de schatting van de OS.**

Dit scenario geeft de resultaten weer wanneer een conservatievere schatting van de OS wordt gemaakt waarin de HR van de PRIMA studie zal worden gebruikt. Net als bij de methode waarin de  $\Delta PFS:\Delta OS$  ratio wordt gebruikt, zal de OS in de actief volgen arm hierbij als uitgangspunt worden genomen. De PRIMA studie laat op basis van immature OS data een HR zien van 0,7 (95% BI 0,44-1,11). De  $\Delta PFS:\Delta OS$  methode kan gebruikt worden om deze HR van 0,7 te benaderen, en wordt gevonden bij een ratio van 1:1,26.

De mediane OS voor de actief volgen arm wordt geschat op 44,5 maanden en 59,57 maanden voor de niraparib arm (respectievelijk 44,5 en 69,51 maanden in de base-case analyse). De ICER op basis van HR methode ligt op € 27.306 per gewonnen QALY. Deze ICER ligt onder de referentiewaarde van € 80.000 per QALY zoals bepaald werd op basis van de ziektelast van gevorderd ovariumcarcinoom. De gevoeligheidsanalyses zijn ook uitgevoerd, bij zowel de DSA, PSA als de scenarioanalyses werden de referentiewaarde van € 80.000 per QALY niet overschreden. In de DSA werd bevestigd dat de HR voor OS en de subsequente behandelkosten in de actief volgen arm variabelen zijn die substantiële invloed kunnen hebben op de ICER. In bijlage 3 worden de figuren en tabellen van effecten, kosten, ICER en gevoeligheidsanalyses weergegeven.

#### **Scenario subgroepen in de totale ITT populatie.**

De registratiehouder heeft een scenario toegevoegd waarin meer inzicht wordt gegeven in de diverse subgroepen. Het model omvat daardoor nu een schatting voor de volgende populaties: ITT (base-case populatie), HrD populatie (zowel mét als zonder een BRCA1/2-mutatie) en de HrP populatie. Hierbij geeft de registratiehouder aan dat de resultaten van de verschillende subgroepen voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden, omdat de verdelingen betreffende de PFS, OS en TTD voor iedere subgroep anders gefit kan zijn. Zodoende is de schatting van de ICER in de totale populatie ook geen gewogen gemiddelde van de HrD en HrP groep. In **Tabel 26** worden de incrementele QALY's, incrementele kosten en de ICER weergegeven.

**Tabel 26: ICER voor de diverse subgroepen**

	Vershil QALYs	Vershil Kosten	ICER
Totale populatie	2,299	€ 43.521	€ 18.927
HrD	4,129	€ 60.394	€ 14.628
HrD met BRCA1/2-mutatie	3,218	€ 68.979	€ 21.437
HrD zonder BRCA1/2-mutatie	4,201	€ 48.790	€ 11.613
HrP	0,779	€ 23.249	€ 29.848

## 4 Discussie en Conclusies

### **Discussie**

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

### **Eindconclusie**

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van niraparib bij de behandeling van onderhoudsbehandeling bij volwassenen met hooggradig epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertonen op een op platina gebaseerde chemo van voldoende methodologische kwaliteit is.

### **Discussie**

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs.

Er is bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- De algehele overleving (OS). De OS is volgens het Zorginstituut een onzekere factor in de kosteneffectiviteitsanalyse omdat de data nog immatuur zijn. Het is mogelijk dat nieuwe data omtrent de OS zullen leiden tot een andere ICER.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is niraparib kosteneffectief ten opzichte van Actief volgen. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan resulteert de ICER in ongeveer €28.335 per QALY.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 april 2021.*



## 5 Literatuur

1. EMA. SmPC niraparib. 2017.
2. Ledermann J, Raja F, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi24-vi32.
3. Gynaecologie NVvOe. Epitheliaal Ovariumcarcinoom. 2020.
4. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2019;30(5):672-705.
5. IKNL. Ovarium carcinoom in Nederland. 2019.
6. IKNL. Epitheliaal ovariumcarcinoom 2020.
7. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2391-402.
8. Houben E, Van Haalen H, Sparreboom W, Overbeek J, Ezendam N, Pijnenborg J, et al. Chemotherapy for ovarian cancer in the Netherlands: a population-based study on treatment patterns and outcomes. *Medical Oncology*. 2017;34(4):50.
9. Zijlstra M, Timmermans M, Fransen H, Van Der Aa M, Reyners A, Raijmakers N, et al. Treatment patterns and associated factors in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a population-based study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29(6).
10. Vernooij F, Witteveen PO, Verweij E, van der Graaf Y, Heintz APM. The impact of hospital type on the efficacy of chemotherapy treatment in ovarian cancer patients. *Gynecologic oncology*. 2009;115(3):343-8.
11. GSK. Notulen adviesraad niraparib met Nederlandse experts. 2020.
12. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel olaparib (Lynparza®) als eerstelijns onderhoudsbehandeling bij de behandeling van ovariumcarcinoom bij volwassenen met een BRCA1/2-mutatie. 2020.
13. CBS. Levensverwachting; geslacht, leeftijd (per jaar en periode van vijf jaren) 2020 [Available from: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37360ned/table?fromstatweb>].
14. NICE. TA528. Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer 2018.
15. NICE. TA611. Rucaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal. 2019.
16. NICE. TA598. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to firstline platinum-based chemotherapy 2019.
17. NICE. TA673. Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. 2021.
18. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer*. 2018;119(9):1075-85.
19. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SM, De Wit GA, Prenger R, Stolk EA. Dutch tariff for the five-level version of EQ-5D. *Value in health*. 2016;19(4):343-52.
20. NICE. Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive

ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer 2020.

21. G-standaard van Z-index. Lijstprijzen oktober 2020. 2020.
22. EMA. Zejula EPAR product information Nederlands. 2020.
23. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1784-92.
24. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie. 2015.
25. Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Ordertarief klinisch-chemische en microbiologische laboratoriumonderzoeken inclusief bloedafname. . 2019.
26. Wehler E, Zhao Z, Bilir SP, Munakata J, Barber B. Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. *The European Journal of Health Economics*. 2017;18(1):49-58.
27. Wong R, Milosevic M, Sturgeon J, Pintilie M, Fyles A, Levin W, et al. Treatment of early epithelial ovarian cancer with chemotherapy and abdominopelvic radiotherapy: results of a prospective treatment protocol. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 1999;45(3):657-65.
28. Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, Van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *Journal of health economics*. 1995;14(2):171-89.
29. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Arbeidsdeelname en werkloosheid per maand (bekeken op 01-08-2020) 2020 [
30. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Beloning en arbeidsvolume van werknemers; kwartalen, nationale rekeningen (bekeken op 01-08-2020) 2020 [
31. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, Polder JJ, Brouwer WB, de Wit GA. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(3):175-87.
32. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. NICE DSU Technical Support Document. 2017;19.
33. Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluations in healthcare. Diemen: ZIN. 2016.
34. Sundar S, Wu J, Hillaby K, Yap J, Lilford R. A systematic review evaluating the relationship between progression free survival and post progression survival in advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;125(2):493-9.
35. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1460.
36. 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. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):1020-6.
37. Zorginstituut Nederland. ACP advies aan RvB over olaparib (Lynparza®) 2020.
38. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2495-505.

## **Bijlagen**

Bijlage 1 Overzicht van de berekeningen van de subsequente behandelkosten

DEFINITIEF   Farmaco-economisch rapport voor niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met gevorderd ektocarcinoom van de peritoneum kanker, die volledig of gedeeltelijk gereageerd hebben op platinum gebaseerde therapie in 2021	Subsequent treatment combination	Treatment	List price (€) (G-standaard)	Unit size	Dose assumptions (referenties in CE-model)	Administratie (referenties in CE-model)	Cost per acquisition (€)	Regime cycle (days)	Frequency of administration per regimen cycle	Number of regimen received	Individual treatment cost (€)	Total treatment cost (€)	Average cost per class (Platinum sensitive) (€)	Average cost per class (Platinum resistant) (€)
Carboplatin	Carboplatin only	Carboplatin	137.72	450	AUC 5	625	191.28	332.13	1	6	3140.45	3140.45	7064.16	9102.41
	Carboplatin w/gemcitabine	Carboplatin	137.72	450	AUC 5	625	191.28	332.13	1	6	3140.45	9102.41		
	Carboplatin w/gemcitabine	Gemcitabine	91.5	100	BSA 100	1800	164.70	332.13	2	6	5961.96			
	Carboplatin w/paclitaxel	Carboplatin	137.72	450	AUC 5	625	191.28	332.13	1	6	3140.45	8949.64		
	Carboplatin w/paclitaxel	Paclitaxel	302.89	150	BSA 175	315	636.07	332.13	1	6	5809.19			
Cisplatin	Cisplatin	Cisplatin	20.82	50	BSA 100	180	74.95	332.13	1	6	2442.49	2442.49	5423.47	8404.45
	Cisplatin/gemcitabine	Cisplatin	20.82	50	BSA 100	180	74.95	332.13	1	6	2442.49	8404.45		
	Cisplatin/gemcitabine	Gemcitabine	91.5	100	BSA 100	1800	164.70	332.13	2	6	5961.96			
	Carboplatin w/paclitaxel	Carboplatin	137.72	450	AUC 5	625	191.28	332.13	1	6	3140.45	8949.64		
	Carboplatin w/paclitaxel	Paclitaxel	302.89	150	BSA 175	315	636.07	332.13	1	6	5809.19			
Taxane	Docetaxel	Docetaxel	331.65	80	BSA 100	180	746.21	332.13	1	6	6470.06	6470.06		
	Paclitaxel	Paclitaxel	302.89	150	BSA 175	315	636.07	332.13	1	6	5809.19	5809.19		
	Paclitaxel albumin	Paclitaxel albumin	302.89	150	BSA 175	315	636.07	332.13	1	6	5809.19	5809.19		
	Doxorubicin	Doxorubicin	316.77	10	BSA 70	126	3991.30	332.13	1	6	25940.59	25940.59	25940.59	25940.59
Doxorubicin	Doxorubicin	Doxorubicin	316.77	10	BSA 70	126	3991.30	332.13	1	6	25940.59	25940.59	25940.59	25940.59
	Doxorubicin	Doxorubicin	316.77	10	BSA 70	126	3991.30	332.13	1	6	25940.59	25940.59	25940.59	25940.59



DEFINITIEF | Farmaco-economisch rapport voor niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneum kanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie | 28 april 2021

	hydrochloride	hydrochloride	316.77	10	BSA	70	126		3991.30	332.13	21	1	6	25940.59	25940.59		
	Liposomal doxorubicin hydrochloride	Liposomal doxorubicin hydrochloride															
	Pegylated liposomal doxorubicin	Pegylated liposomal doxorubicin	316.77	10	BSA	70	126		3991.30	332.13	21	1	6	25940.59	25940.59		
	Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride	Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride	316.77	10	BSA	70	126		3991.30	332.13	21	1	6	25940.59	25940.59		
	Carboplatin w/gemcitabine	Carboplatin	137.72	450	AUC	5	625		191.28	332.13	21	1	6	3140.45	9102.41	7008.78	
Gemcitabine	Carboplatin w/gemcitabine	Gemcitabine	91.5	100	BSA	100	1800		164.70	332.13	21	2	6	5961.96			
	Gemcitabine	Gemcitabine	91.5	100	BSA	100	1800		164.70	332.13	21	2	6	5961.96	5961.96		
	Gemcitabine hydrochloride	Gemcitabine hydrochloride	91.5	100	BSA	100	1800		164.70	332.13	21	2	6	5961.96	5961.96		
	Bevacizumab	Bevacizumab	261.65	100	Dose per kg	516.9	516.9		1352.47	332.13	21	1	12	20215.19	20215.19	20215.34	20215.34
Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab	1,046.62	400	Dose per kg	516.9	516.9		1352.49	332.13	21	1	12	20215.50	20215.50		
	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	50.35	50	Fixed	50	50		0.50	195.44	28	2	6	2351.30	2351.30	2351.30	2351.30
PARP inhibitor	Niraparib	Niraparib	5,097.37	100	Fixed	207	207		188.42	0.00	30.44	30.44	11.64	66756.02	66756.02	63645.26	63645.26
	Olaparib	Olaparib	2,410.85	100	Fixed	414	414		178.23	0.00	30.44	30.44	11.64	63145.80	63145.80	63145.80	63145.80

DEFINITIEF | Farmaco-economisch rapport voor niraparib (Zejula®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneum kanker, die volledig of partieel reageren op platina gebaseerde chemotherapie | 28 april 2021

	Rucaparib	Rucaparib	3745	300	Fixe d	828	828	828	172.27	0.00	30.44	30.44	11.64	61033.9 7	61033.9 7	
PD(L) inhibitor	Atezolizumab	Atezolizumab	2901.5	840			0		0.00							
	Pembrolizumab	Pembrolizumab	2624.37	100			0		0.00							

## Bijlage 2 ICER uitkomsten van de univariate sensitiviteitsanalyse

Tabel 19: ICER uitkomsten van de univariate sensitiviteitsanalyse met $\Delta$ PFS: $\Delta$ OS ratio 1:2						
	Inputwaarden			Uitkomsten (ICER)		
	Base-case	Ondergrens	Bovengrens	Ondergrens	Bovengrens	Verschil
AV subsequente behandelkosten	€ 68.203	€ 44.138	€ 97.422	€ 26.121	€ 10.192	€ 15.929
Hazard ratio: OS (niraparib versus AV)	0,59	0,48	0,71	€ 14.185	€ 28.314	€ 14.129
Niraparib - PFS	Mu 2,16 Sigma 1,12	Mu 1,85 Sigma 1,01	Mu 2,47 Sigma 1,23	€ 16.527	€ 28.237	€ 11.710
Discount rate effecten	0,02	0,00	0,04	€ 15.591	€ 25.254	€ 9.663
AV subsequente behandeling met PARP-remmer	0,80	0,50	1,00	€ 24.635	€ 15.122	€ 9.513
AV - OS	Mean 3,80 Sd 0,89	Mean 3,44 Sd 0,67	Mean 4,15 Sd 1,18	€ 28.461	€ 20.712	€ 7.749
PD Niraparib	11,00	0,00	20,00	€ 15.508	€ 21.724	€ 6.215
PD AV	11,00	0,00	20,00	€ 21.416	€ 16.890	€ 4.526
PF Niraparib	6,00	0,00	20,00	€ 17.582	€ 22.064	€ 4.482
Niraparib - TTD	Shape 1,10 Scale 15,36	Shape 1,00 Scale 13,85	Shape 1,21 Scale 17,03	€ 16.728	€ 21.207	€ 4.479
AV - PFS	Mu 1,63 Sigma 0,93	Mu 1,34 Sigma 0,81	Mu 1,92 Sigma 1,07	€ 22.265	€ 18.142	€ 4.123
Niraparib subsequente behandelkosten	€ 19.328	€ 12.508	€ 27.608	€ 17.097	€ 21.149	€ 4.053
PD niraparib aantal CT scans	0,30	0,00	1,00	€ 17.961	€ 21.180	€ 3.218
Discount rate kosten	0,04	0,00	0,04	€ 22.145	€ 18.927	€ 3.218
Maandelijkse kosten niraparib (cycle 2+) (€)	€ 4.840	€ 4.500	€ 5.000	€ 16.933	€ 19.864	€ 2.931



### Bijlage 3: resultaten scenarioanalyse PRIMA HR 0,7

#### Effecten

Wanneer PRIMA HR werd toegepast, betrof de gemiddelde OS verdisconteerd 7,75 jaar en 5,50 jaar voor niraparib en actief volgen, respectievelijk. De effecten zijn weergegeven in **Tabel 27**

**Tabel 27: effecten bij PRIMA HR 0,7**

	Niraparib	Actief volgen	Verschil
	Discount rate 1,5%		
Life Years	6,963	5,102	1,861
QALYs	5,442	3,965	1,477

#### Kosten

De totale kosten per categorie worden weergegeven in **Tabel 28**

**Tabel 28: Totale kosten met PRIMA HR 0,7**

Methode	Kosten categorieën	Niraparib	Actief volgen	Verschil
PRIMA studie HR: 0,7		Discount rate 4%		
	Behandel kosten	€ 70.076	€ -	€ 70.076
	Ziekte monitoring	€ 18.091	€ 14.492	€ 3.599
	Kosten van laterelijns behandeling	€ 11.304	€ 46.883	€ -35.579
	Kosten van bijwerkingen	€ 606	€ 22	€ 585
	Productiviteitskosten	€ 7.262	€ 7.517	€ -255
	Mantelzorg	€ 9.478	€ 7.583	€ 1.895
	<b>Totale kosten</b>	<b>€ 116.818</b>	<b>€ 76.497</b>	<b>€ 40.321</b>

#### ICER

Op basis van bovenstaande gerapporteerde incrementele kosten en effecten kan de ICER uitgerekend worden. De geschatte ICER ligt met de PRIMA studie HR methode op € 27.306 per gewonnen QALY. Deze ICER ligt onder de referentiewaarde van € 80.000 per QALY zoals bepaald werd op basis van de ziektelast van gevorderd ovariumcarcinoom. Deze resultaten zijn weergegeven in **Tabel 29**.

**Tabel 29: Incrementele kosteneffectiviteit met PRIMA HR 0,7**

Methode		Verdisconteerd
PRIMA studie HR (0,7)	Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaar (QALY)	€ 27.306
	Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LY)	€ 21.663

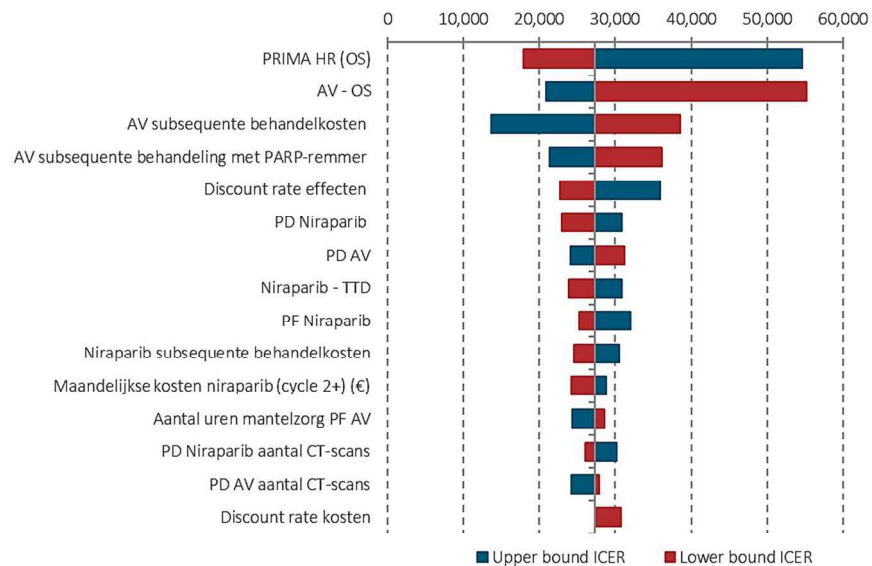
#### DSA – tornado diagram

De univariate sensitiviteitsanalyse is ook uitgevoerd voor het alternatieve scenario waarin de HR van de PRIMA studie wordt gebruikt. Deze sensitiviteitsanalyse laat zien dat geen van de variaties in de individuele inputwaarden resulteert in een waarde hoger dan de referentiewaarde voor kosteneffectiviteit. In deze analyse

werd bevestigd dat de HR voor OS en de subsequeante behandelkosten in de actief volgen arm variabelen zijn die substantiële invloed kunnen hebben op de ICER. Deze resultaten zijn weergegeven in **Tabel 30**. De tornadodiagram is weergegeven in **Figuur 8**.

**Tabel 30: ICER uitkomsten van de univariate sensitiviteitsanalyse met PRIMA HR 0,7**

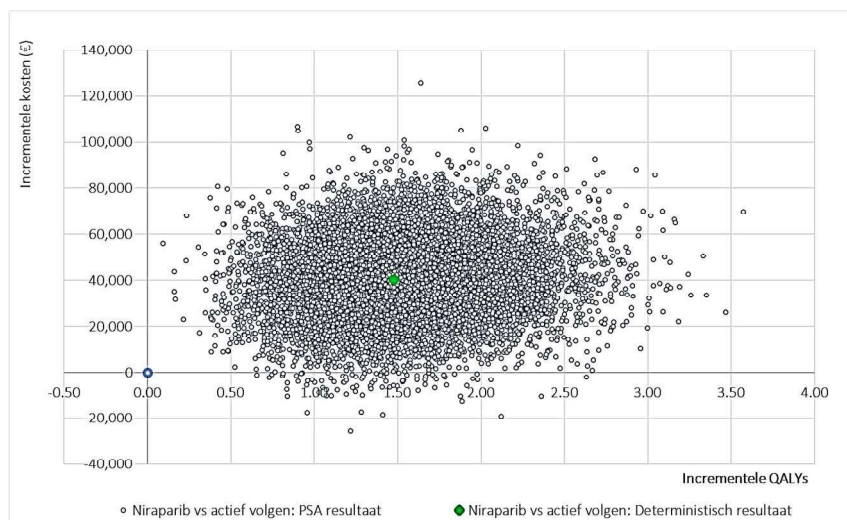
	Inputwaarden			Uitkomsten (ICER)		
	Base-case	Ondergrens	Bovengrens	Ondergrens	Bovengrens	Vershil
PRIMA HR (OS)	0,70	0,57	0,84	€ 17.921	€54.640	€ 36.718
AV - OS	Mean 3,80 Sd 0,89	Mean 3,44 Sd 0,67	Mean 4,15 Sd 1,18	€ 55.234	€ 20.867	€ 34.367
AV subsequeante behandelkosten	€ 68.203	€ 44.138	€ 97.422	€ 38.508	€ 13.704	€ 24.804
AV subsequeante behandeling met PARP-remmer	0,80	0,50	1,00	€ 36.194	€ 21.380	€ 14.814
Discount rate effecten	0,02	0,00	0,04	€ 22.714	€ 35.896	€ 13.182
PD Niraparib	11,00	0,00	20,00	€ 22.899	€ 30.910	€ 8.011
PD AV	11,00	0,00	20,00	€ 31.182	€ 24.134	€ 7.048
Niraparib - TTD	Shape 1,10 Scale 15,36	Shape 1,00 Scale 13,85	Shape 1,21 Scale 17,03	€ 23.882	€ 30.856	€ 6.975
PF Niraparib	6,00	0,00	20,00	€ 25.293	€ 32.001	€ 6.708
Niraparib subsequeante behandelkosten	€ 19.328	€ 12.508	€ 27.608	€ 24.604	€ 30.585	€ 5.981
Maandelijkse kosten niraparib (cycle 2+) (€)	€ 4.840	€ 4.500	€ 5.000	€ 24.201	€ 28.764	€ 4.564
Aantal uren mantelzorg PF AV	6,00	0,00	20,00	€ 28,565	€ 24,368	€ 4,197
PD Niraparib aantal CT-scans	0,30	0,00	1,00	€ 26.061	€ 30.209	€ 4.148
PD AV aantal CT-scans	0,15	0,00	1,00	€ 27.853	€ 24.203	€ 3.649
Discount rate kosten	0,04	0,00	0,04	€ 30.765	€ 27.306	€ 3.460



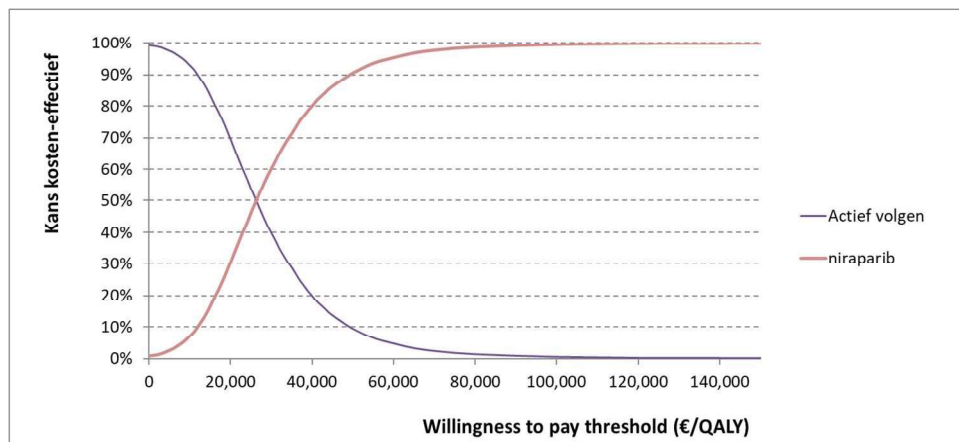
**Figuur 8: Tornado diagram van de univariate sensitiviteitsanalyse met gebruik van het PRIMA HR van 0,7**

#### PSA

In de PSA worden de volgende resultaten gerapporteerd. De gezondheidswinst bedraagt gemiddeld 1,54 QALYs (95%-BI 1,51-1,56) en de additionele kosten zijn gemiddeld € 40.569 (95%-BI €40.491-€40.648). Dit resulteert in een gemiddelde schatting van de ICER van € 26.409. Wanneer de HR uit de PRIMA studie gebruikt werd, lagen 98,67% van de simulaties onder de relevante WTP-grens van €80.000/QALY. De resultaten van de PSA zijn weergegeven in **Figuur 9** en **Figuur 10**



**Figuur 9: Resultaten van de PSA met het gebruik van de PRIMA HR van 0,7**



**Figuur 10: Kans op kosteneffectiviteit voor niraparib en actief volgen bij verschillende WTP-drempelwaarden (HR PRIMA)**

#### Scenarioanalyses

De alternatieve analyse die gepresenteerd is voor de PRIMA studie laat soortgelijke variaties zien. De waarde van de  $\Delta$ PFS: $\Delta$ OS ratio is daar niet van toepassing omdat die in deze analyse niet wordt gebruikt. In deze analyse wordt bevestigd dat de gekozen distributies voor PFS en de gekozen distributie voor OS in de actief volgen arm de grootste invloed hebben op de ICER. Geen van de scenario's laat een variatie zien waarbij de ICER toeneemt tot boven de referentiewaarde van € 80.000 per QALY. Dit geldt zowel voor de base-case analyse als voor de alternatieve analyse op basis van de HR in de PRIMA studie. De resultaten van de scenarioanalyses zijn weergegeven in **Tabel 31**.

**Tabel 31: Scenarioanalyses met PRIMA HR 0,7**

Parameter	Base-case	Scenario	HR PRIMA studie	
			ICER (€/QALY)	ICER (€/LYs)
<b>Base-case</b>			€ 27.306	€ 21.663
<b>PFS distributie</b>	Gamma distributie voor niraparib en actief volgen	Log-logistische distributie voor niraparib en actief volgen	€ 24.800	€ 19.253
		Log-normale distributie voor niraparib en actief volgen	€ 24.269	€ 18.813
		Exponentiële distributie voor niraparib en actief volgen	€ 24.388	€ 18.814
<b>OS distributie</b>	Log-normale distributie voor actief volgen*	Gamma distributie voor actief volgen	€ 21.900	€ 17.240
		Log-logistische distributie voor actief volgen	€ 32.793	€ 26.154
		Exponentiële distributie voor actief volgen	€ 20.888	€ 16.387
<b>Gemiddelde <math>\Delta</math>PFS:<math>\Delta</math>OS</b>	1:2	1:1	Niet van toepassing	
		1:1.5		



<b>verhouding</b>		1:3		
<b>Lange termijn remissie</b>	Geen lange termijn remissie	Lange termijn remissie voor alle patiënten na 5 jaar	€ 22.837	€ 18.109
		Alleen lange termijn remissie na 5 jaar voor stadium III patiënten	€ 24.982	€ 19.804
<b>TTD</b>	Weibull distributie voor niraparib TTD	Log-logistische distributie voor niraparib TTD	€ 30.562	€ 24.247
	85% van de patiënten stoppen na 3 jaar	Geen stopregel	€ 29.256	€ 23.210
		100% van de patiënten stoppen na 3 jaar	€ 26.961	€ 21.390
<b>Behandel kosten</b>	Geobserveerde gemiddelde dosering in de PRIMA studie	Vaste dosering 200 mg per dag voor alle patiënten	€ 34.178	€ 27.115
		Vaste dosering 200 mg voor 75% van de patiënten en 300 mg voor 25% van de patiënten	€ 40.969	€ 32.503
	Geen verspilling bij behandeling	Wel verspilling bij behandeling	€ 28.278	€ 22.434
	CT scans worden eens per 3-4 maanden gemaakt in de niraparib arm	CT-scans worden maandelijks gemaakt	€ 32.641	€ 25.896
		CT-scans worden om de maand gemaakt	€ 28.830	€ 22.872
	<b>Zorggebruik</b>	Aantal CT-scans in actief volgen arm volgens praktijk in Nederland	Aantal CT-scans in actief volgen arm volgens PRIMA studie	€ 26.432
<b>Subsequente behandeling</b>	5% PARP na PARP gebruik (niraparib arm)	0% PARP na PARP	€ 26.497	€ 21.022
		10% PARP na PARP	€ 28.085	€ 22.282
	Nederlandse praktijk	PRIMA studie	€ 49.434	€ 39.219
	Dosering 207mg PARP-remmers	Dosering 300mg PARP-remmers	€ 17.020	€ 13.503
<b>Kwaliteit van leven</b>	Disutiliteiten meenemen voor bijwerkingen	Geen disutiliteiten meenemen voor bijwerkingen	€ 27.167	€ 21.663

	Disutiliteiten verkregen uit eerdere NICE submitties	Disutiliteiten gebaseerd op klinische expertise (anemie en moeheid op 0,12, rest op 0,09) (42) (adviesraad)	€ 27.311	€ 21.663
<b>Niraparib compliance</b>	100% compliance	75% compliance	€ 15.441	€ 12.251
<b>Discount rates</b>	1,5% voor effecten, 4% voor kosten	0% voor zowel kosten als effecten	€ 25.591	€ 20.261
		4% voor zowel kosten als effecten.	€ 35.896	€ 28.576
<b>Kosten medisch ongerelateerd en laatste levensjaar</b>	Niet meegenomen	Wel meegenomen	€ 36.266	€ 28.772
<b>Perspectief</b>	Maatschappelijk	Payer	€ 26.195	€ 20.782
<b>Populatie</b>	Totale populatie	HrD-populatie	€ 21.702	€ 17.527
		HrD-populatie met BRCA1/2-mutatie	€ 31.746	€ 25.775
		HrD-populatie zonder BRCA1/2-mutatie	€ 16.606	€ 13.395
		HrP-populatie	€ 23.531	€ 18.014