



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
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

K. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2024002818

2024002818

Datum 13 februari 2024
Betreft Advies sluisgeneesmiddel olaparib (Lynparza®) bij de behandeling van HER2-negatieve hoog-risico vroeg stadium borstkanker met een BRCA-kiembaanmutatie

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij ontvangt u het pakketadvies olaparib (Lynparza®) voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan-BRCA1/2-mutaties die HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium hebben. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van olaparib in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Geregistreeerde indicatie

Olaparib is geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan-BRCA1/2-mutaties die HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en eerder behandeld zijn met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie.

Claim registratiehouder

- 1 Bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties die HER2-negatieve, hoog risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en eerder behandeld zijn met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie, heeft behandeling met olaparib als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van actief volgen.
- 2 Bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties die triple negatieve (TNBC), hoog risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en die na neoadjuvante chemotherapie residuale ziekte (non-pCR) hebben, heeft behandeling met olaparib als monotherapie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van capecitabine als monotherapie.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om olaparib op te nemen in het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties die triple negatieve (TNBC), hoog risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en die geen pathologisch complete respons (pCR) bereiken na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie (hierna: 'TNBC patiënten'), mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van de huidige

standaardbehandeling met capecitabine. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat olaparib bij de voorliggende indicatie bij 'TNBC patiënten' een gelijke waarde heeft met capecitabine en daarmee voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' (SWP). Er is geen wetenschappelijk adequaat bewijs voor therapeutische meerwaarde.

Het Zorginstituut adviseert u om olaparib niet op te nemen in het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties die hormoonreceptor-positieve (HR+), HER2-negatieve (HER2-) borstkanker in een vroeg stadium hebben (hierna: 'HR+HER- patiënten'). Olaparib voldoet bij de voorliggende indicatie bij 'HR+HER2- patiënten' niet aan SWP.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
13 februari 2024

Onze referentie
2024002818

De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling.

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

Olaparib is voor de voorliggende indicatie onderzocht in de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter fase 3 OlympiA-studie. Geïnccludeerde patiënten hadden hoog-risico HER2-negatieve borstkanker met een BRCA-kiembaanmutatie en een afgeronde lokale behandeling met (neo)adjuvante chemotherapie ondergaan. Bij randomisatie werd gestratificeerd naar hormoonreceptorstatus (HR+ of TNBC), moment van chemotherapie (adjuvant of neoadjuvant) en wel/geen platina-bevattende chemotherapie in voorbehandeling. De inzet van adjuvant capecitabine was niet toegestaan. Het merendeel van de geïnccludeerde patiënten (~80%) had TNBC. De vergelijkende behandeling in de controle-arm van de OlympiA-studie kwam niet overeen met de in Nederland gebruikelijke behandeling(en). Op basis van de huidige behandelopties in de Nederlandse praktijk verschilt de vergelijkende behandeling met (adjuvant) olaparib bij 'HR+HER2- patiënten' en 'TNBC patiënten'. Het Zorginstituut heeft zich hierbij zoals gebruikelijk aangesloten bij de plaatsbepaling en behandelingen zoals door de beroepsgroep aangegeven in het CieBOM advies voor adjuvant capecitabine (2018), de NABON/NIV-richtlijn 'Borstkanker' (2019) én het CieBOM advies voor olaparib (2023). Voor 'HR+HER2- patiënten' is 'actief volgen' de meest relevante vergelijkende behandeling. Bij 'TNBC patiënten' is capecitabine de meest relevante vergelijkende behandeling. De gunstige effecten van olaparib zijn daarom afzonderlijk in deze subgroepen beoordeeld.

Directe vergelijking olaparib met 'actief volgen' in 'HR+HER2- patiënten'

Bij 'HR+HER2- patiënten' resulteerde gebruik van olaparib in de voorliggende indicatie vergeleken met placebo niet in een statistisch significante en klinisch relevante verbetering in algehele overleving (OS) [HR: 0,90 (95%BI: 0,449; 1,784)]. Er is geen verschil in kwaliteit van leven aangetoond. Gebruik van olaparib resulteerde in een klinisch relevante verhoging van zowel de interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten als het percentage stakers door ongunstige effecten. Het Zorginstituut concludeert op basis van deze bevindingen dat er bij 'HR+HER2- patiënten' geen wetenschappelijk adequaat bewijs is voor

een therapeutische meerwaarde van olaparib ten opzichte van 'actief volgen'.

Indirecte vergelijking olaparib met capecitabine in 'TNBC patiënten'

Voor deze indirecte vergelijking is gebruik gemaakt van de onderzoeksresultaten bij 'TNBC patiënten' in respectievelijk de OlympiA-studie en de CREATE-X-studie. De CREATE-X studie was een gerandomiseerde, open label, multicenter fase 3 studie. De studie includeerde uitsluitend Japanse en Koreaanse patiënten zonder onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder BRCA-kiembaanmutatie. Het was onduidelijk hoeveel patiënten ook met platina-bevattende chemotherapie behandeld waren. Bij gebruik bij 'TNBC patiënten' behaalden zowel olaparib (HR: 0,64 [95%BI: 0,459; 0,884]) als capecitabine (HR: 0,52 [95%BI: 0,30; 0,90]) een klinisch relevante winst in algehele overleving (OS) ten opzichte van placebo/actief volgen. Er was op basis van de indirecte vergelijking geen klinisch relevant verschil in OS voor olaparib t.o.v. capecitabine (HR: 1,09 [95%BI: 0,82; 1,45]). Dit verschil was ook niet statistisch significant. Er konden geen verschillen in kwaliteit van leven worden vastgesteld omdat daarover gegevens ontbraken in de CREATE-X studie. Hoewel olaparib vergeleken met capecitabine mogelijk resulteerde in meer toxiciteit maar ook minder stakers als gevolg van ongunstige effecten, is vanwege o.a. de naïeve indirecte vergelijking, het open label design van de CREATE-X studie en de aanzienlijke verschillen in patiëntkarakteristieken ook het vertrouwen in (de betrouwbaarheid van) deze vergelijking zeer laag. Het Zorginstituut beoordeelt alles overziende dat olaparib een gelijke waarde heeft met capecitabine. De bovenstaande gegevens en aanvullende, recente wetenschappelijke publicaties over een mogelijk verminderde werking van capecitabine bij TNBC-patiënten met een BRCA kiembaanmutatie vormen voor het Zorginstituut onvoldoende overtuigend wetenschappelijk bewijs voor een therapeutische meerwaarde van olaparib t.o.v. capecitabine.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
13 februari 2024

Onze referentie
2024002818

Na bespreking van deze observaties met zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft het Zorginstituut vastgesteld dat olaparib bij de voorliggende indicatie 1) bij 'HR+HER2- patiënten' niet aan SWP voldoet en 2) bij 'TNBC patiënten' een gelijke waarde heeft met capecitabine en daarmee wel aan SWP voldoet.

Kosteneffectiviteit

Omdat bij de voorliggende indicatie geen therapeutische meerwaarde voor olaparib is aangetoond, heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut verwacht dat olaparib capecitabine na 3 jaar voor de helft zal substitueren. Bij deze berekening vormden de apotheekinkooprijzen van olaparib en capecitabine (peildatum: oktober 2023) het uitgangspunt. Op basis van een marktpenetratie van 20% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 50% in jaar 3 zullen in het derde jaar na introductie bij de voorliggende indicatie naar verwachting 47 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met olaparib (Lynparza®). Rekening houdend met substitutie van capecitabine zullen in het derde jaar de meerkosten ongeveer €2,3 miljoen bedragen. Op grond van twee aanvullende scenario's met een minimale en een maximale marktpenetratie verwacht het Zorginstituut dat de meerkosten zullen komen te liggen tussen €1,1 miljoen en €3,6 miljoen.

Het Zorginstituut is zich er terdege van bewust dat in de huidige richtlijnen van de beroepsgroep voor de behandeling van 'TNBC-patiënten', die het uitgangspunt

vormden voor zijn beoordeling van olaparib, de rol en exacte therapeutische waarde van olaparib mogelijk onderbelicht zijn. Het Zorginstituut volgt in dit kader echter onverkort de principes en procedure zoals beschreven in zijn document "Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk" (2023). De geldende richtlijn(en) van de beroepsgroep zijn bij zijn beoordelingen normerend én leidend. Indien de beroepsgroep de eerder in deze brief beschreven richtlijnen aanpast aan het voortschrijdend medisch-wetenschappelijk inzicht betreffende de therapeutische toepassing en (meer)waarde van olaparib bij de voorliggende indicatie, is het Zorginstituut dan ook gaarne bereid tot passende heroverweging van zijn advies.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
13 februari 2024

Onze referentie
2024002818

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het farmacotherapeutisch rapport en de budgetimpactanalyse zijn als bijlagen toegevoegd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

-
- ¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.
 - ² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.
 - ³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.
 - ⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst
 - ⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport olaparib
(Lynparza®) bij de behandeling van HER2-
negatieve hoog-risico vroeg stadium
borstkanker met een BRCA-kiembaanmutatie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 16 januari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022039794
Volgnummer	2023033364
Contactpersoon	mr. drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. T.S. van Rossum 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 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 14

3 Resultaten 15

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 15

3.3 Gunstige effecten interventie 17

3.4 Ongunstige effecten 23

3.5 Ervaring 25

3.6 Toepasbaarheid 25

3.7 Gebruiksgemak 27

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

Bijlage 1: Risicoschatting vroege borstkanker 31

Bijlage 2: Zoekstrategie 33

Bijlage 3: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 4: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 5: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 6: Baseline tabel 41

Bijlage 7: Beoordeling risico op bias 43

Bijlage 8: GRADE evidence profiel 45

Literatuur 47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BRCA	'BReast CAncer'-genen
cieBOM	commissie Beoordeling Oncologische Middelen
CPS+EG	pretreatment clinical stage and post-treatment pathologic stage + estrogen receptor status and tumor grade
DCO	Data cut-off
DFS	Ziektevrije overleving
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER2	humaan epidermale groeifactor receptor-2 gen
HR	Hazard ratio
HR+	hormoon receptor positief
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
OS	Algehele overleving
pCR	Pathologisch complete respons
QoL	Kwaliteit van leven
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TNBC	Triple-negatieve borstkanker
WAR	Wetenschappelijke adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland (hierna: ZIN) zijn beoordeling van olaparib (Lynparza®) als adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan-BRCA1/2-mutaties, die HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium hebben, en eerder behandeld zijn met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie. Olaparib is daarbij vergeleken met 'actief volgen' en adjuvant capecitabine op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. ZIN heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Op basis van de huidige behandelopties in de Nederlandse praktijk is de vergelijkende behandeling van adjuvant olaparib verschillend voor de HR+HER2-subgroep van patiënten en de TNBC subgroep van patiënten. Voor HR+HER2-patiënten is 'actief volgen' de meest relevante comparator. Bij TNBC patiënten zonder pCR (pathologisch complete respons) na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie is standaardbehandeling met capecitabine de meest relevante comparator.

Directe vergelijking olaparib met actief volgen in HR+HER2- patiënten

In de HR+HER2- subgroep van patiënten resulteerde gebruik van olaparib niet in een statistisch significante en klinisch relevante verbetering in OS t.o.v. placebo [HR: 0,897 (95%BI: 0,449; 1,784)]. Door de kleine omvang van de subgroep, het lage aantal events en het brede 95% BI is het vertrouwen in deze uitkomst laag. Kwaliteit van leven gegevens waren niet gesplitst naar subgroep. In de ITT populatie resulteerde olaparib vergeleken met placebo niet in een statistisch significante verbetering van de kwaliteit van leven.

Qua ongunstige effecten resulteerde gebruik van olaparib vergeleken met placebo waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de incidentie van zowel interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten als interventie-gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten. Ook was het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten bij gebruik van olaparib klinisch relevant hoger t.o.v. placebo. Hoewel het een subgroepanalyse betreft, is het ontbreken van winst in OS en het optreden van klinisch relevant meer ongunstige effecten bij gebruik van olaparib voor het Zorginstituut reden om te concluderen dat er geen wetenschappelijk adequaat bewijs is voor een meerwaarde van olaparib t.o.v. 'actief volgen' bij hoog risico HR+HER2- borstkankerpatiënten met een BRCA-kiembaanmutatie.

Indirecte vergelijking olaparib met capecitabine in TNBC patiënten

In de TNBC subgroep van patiënten behaalden zowel olaparib (HR: 0,640 [95%BI: 0,459; 0,884]) en capecitabine (HR: 0,52 [95%BI: 0,30; 0,90]) een klinisch relevante winst in OS t.o.v. placebo/actief volgen. Op basis van de indirecte vergelijking was er geen statistisch significant verschil in OS voor olaparib t.o.v. capecitabine (HR: 1,09 [95%BI: 0,82; 1,45]). Door verschillen in o.a. patiëntkarakteristieken en studieopzet tussen de OlympiA- (olaparib) en CREATE-X-studie (capecitabine) is de zekerheid in deze uitkomst zeer laag. Er konden geen verschillen in kwaliteit van leven worden vastgesteld omdat er geen kwaliteit van leven gegevens waren gerapporteerd in de CREATE-X-studie.

Qua ongunstige effecten resulteerde olaparib mogelijk in meer toxiciteit en minder stakers als gevolg van ongunstige effecten t.o.v. capecitabine. Het vertrouwen in (de betrouwbaarheid van) deze indirecte vergelijking was echter zeer laag vanwege o.a. de naïeve indirecte vergelijking en het open-label design van de vergelijkende CREATE-X studie met capecitabine. Deze studie includeerde bovendien uitsluitend

Japanse en Koreaanse patiënten zonder daarbij onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder BRCA-kiembaanmutatie.

Het Zorginstituut beoordeelt alles overziende de beschikbare gegevens niet als wetenschappelijk adequaat bewijs voor therapeutische meerwaarde van olaparib t.o.v. de huidige standaardbehandeling met capecitabine bij hoog-risico TNBC BRCAm borstkanker patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie. Olaparib heeft bij TNBC patiënten een gelijke waarde met capecitabine en voldoet daarmee aan de stand van wetenschap en praktijk.

HR+HER2-

Gezien het ontbreken van een statistisch significante verbetering in OS en de vergeleken met 'actief volgen' klinisch relevante verhoging van ongunstige effecten bij gebruik van olaparib, voldoet olaparib niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij behandeling van hoog risico HR+HER2- borstkanker patiënten met een BRCA-kiembaanmutatie.

TNBC

Gezien het vergeleken met de standaardbehandeling met capecitabine gelijkwaardige effect op OS bij gebruik van olaparib, voldoet olaparib wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van hoog-risico TNBC BRCAm borstkanker patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie. Olaparib heeft een gelijke waarde met capecitabine.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 januari 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van olaparib bij HER2-negatieve hoog-risico vroeg stadium borstkanker met een BRCA-kiembaanmutatie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><i>Stofnaam olaparib (Lynparza®) 100 mg en 150 mg filmomhulde tabletten ^[1]</i></p>
<p><i>Geregistreerde indicatie:</i> Monotherapie of in combinatie met endocriene therapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan-BRCA1/2-mutaties die HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en eerder behandeld zijn met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie.</p>
<p><i>Claim van de registratiehouder:</i></p> <ol style="list-style-type: none">1) Bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties die HER2-negatieve, hoog risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en eerder behandeld zijn met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie, heeft behandeling met olaparib als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van watch & wait.2) Bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties die triple negatieve (TNBC), hoog risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en die na neoadjuvante chemotherapie residuale ziekte (non-pCR) hebben, heeft behandeling met olaparib als monotherapie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van capecitabine als monotherapie.
<p><i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosis Lynparza® als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie is 300 mg (twee tabletten van 150 mg) tweemaal daags, wat equivalent is aan een totale dagelijkse dosis van 600 mg. De 100 mg tablet is beschikbaar voor dosisreductie. Voordat de Lynparza®-behandeling wordt gestart voor adjuvante behandeling van HER2-negatieve hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium moet bij patiënten met behulp van een gevalideerde test bevestigd zijn dat zij een schadelijke of vermoedelijk schadelijke gBRCA1/2-mutatie hebben. Het wordt aanbevolen dat patiënten voor maximaal 1 jaar worden behandeld, of tot terugkeer van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.</p>
<p><i>Samenstelling:</i> Lynparza® is beschikbaar in twee doseringen: Lynparza® 100 mg filmomhulde tabletten Lynparza® 150 mg filmomhulde tabletten Dit geneesmiddel bevat 0,24 mg natrium per 100 mg tablet en 0,35 mg natrium per 150 mg tablet.</p>
<p><i>Werkingsmechanisme:</i> Olaparib is een sterke remmer van menselijke poly-(ADP-ribose)-polymerase-enzymen (PARP-1, PARP-2 en PARP-3). Het is aangetoond dat dit middel de groei van bepaalde tumorcellijnen in vitro en de groei van tumoren in vivo remt, ofwel als opzichzelfstaande behandeling of in combinatie met gevestigde chemotherapieën.</p>
<p><i>Bijzonderheden:</i></p>

Op 17 augustus 2022 is olaparib (Lynparza®) in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.
Lynparza® is als monotherapie ook geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-negatieve BRCA-gemuteerde lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.
Lynparza® is als monotherapie ook geïndiceerd voor de behandeling van adenocarcinoom van de alvleesklier.
Lynparza® is ook geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon voor de behandeling van bepaalde vormen van prostaatkanker.
Lynparza® is ook geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met bevacizumab voor de behandeling van bepaalde vormen van ovariumcarcinoom.

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Borstkanker ontwikkelt zich in de melkbuisjes (ductuli) of de melkklieren (lobuli) van de borst. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen een carcinoma in situ, waarbij het carcinoom beperkt blijft tot de ductuli of lobuli, en het invasieve carcinoom, waarbij de tumor het omliggende weefsel aantast. Tumorcellen kunnen vervolgens lymfevaten en bloedvaten penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden^[2].

Kiembaan BRCA mutatie

Er is een groot aantal genen bekend dat indien gemuteerd de kans op het ontwikkelen van borstkanker verhoogd. De meest voorkomende kiembaanmutaties komen voor in de 'BREast CANcer'-genen BRCA1 en BRCA2, welke geassocieerd zijn met een verhoogde kans op borst-, eierstok en eileiderkanker. Ongeveer 5 tot 10% van alle borstkankers kan met een dergelijke mutatie in verband worden gebracht. Een mutatie in het BRCA1 gen komt viermaal zo vaak voor als een mutatie in het BRCA2-gen. De kans dat een vrouw met een mutatie in BRCA1- of BRCA2-gen voor het 80e levensjaar borstkanker ontwikkelt, is ongeveer 60 tot 80%^[2].

Vroege borstkanker

Borstkanker wordt 'vroeg' genoemd indien er geen metastasering op afstand heeft plaats gevonden (stadium I-III). De behandelintentie is curatief.

HER2-negatief

Het humaan epidermale groeifactor receptor-2 gen (HER2) komt tot overexpressie in ongeveer 15-20% van de borsttumoren. De aan- of afwezigheid van HER2-receptoren is een belangrijke prognostische factor en heeft consequenties voor de keuze van de behandeling. Een andere factor die van belang is voor de diagnose en keuze van behandeling, is de overexpressie van hormoonreceptoren (progesteron en oestrogeen). Patiënten die HER2-negatief zijn kunnen wel hormoonreceptor (HR) expressie hebben en zijn HR-positief (HR+/HER2-). Patiënten, die HER2-negatief en HR-negatief zijn, hebben triple-negatieve borstkanker (TNBC).

Hoog risico

Naast de aanwezigheid van een kiembaan BRCA mutatie zijn er aanvullende factoren die het risicoprofiel van vroege borstkanker verhogen. Hoewel de Nederlandse borstkanker richtlijn op dit moment geen duidelijke definitie van 'hoog-risico' patiënten geeft, wordt een afweging gemaakt op basis van de mate van HER2-expressie, hormoonreceptor expressie, gradering, tumordiameter, lymfklierstatus, en in sommige gevallen het genexpressieprofiel^[3]. Op basis van het

risicoprofiel wordt bepaald of patiënten een indicatie voor neoadjuvante (bij hoog risico patiënten) of adjuvante chemotherapie hebben. Ná neoadjuvante behandeling zijn patiënten tevens hoog risico als zij geen pathologisch complete respons (non-pCR) en dus restziekte hebben. Een schematisch overzicht van de criteria in de Nederlandse richtlijn is weergegeven in Bijlage 1.

1.2.2 *Symptomen en ernst*

De belangrijkste verdachte symptomen bij borstkanker zijn een lokaal palpabele afwijking, veelal door de patiënt zelf ontdekt, lokale pijn of gevoeligheid in een borst, intrekkingen van de huid of tepel, verandering van de contouren van de borst of bruine of bloederige tepeluitvloed. Veelal wordt een carcinoom al in een vroeg stadium ontdekt tijdens screening in het kader van het bevolkingsonderzoek, voordat dit heeft geleid tot symptomen^[2].

Borstkanker is een ernstige ziekte die indien onbehandeld veelal een dodelijke afloop kent. De 5-jaarsoverleving bij stadium I borstkanker is 99%, terwijl dit voor respectievelijk stadium II- en III-borstkanker 92% en 77% is^[4].

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in Nederland. In 2022 was de 5-jaars prevalentie van invasieve borstkanker 66.779 patiënten^[4]. De incidentie van invasieve borstkanker is met 15.761 patiënten in 2022 ongeveer gelijk aan 2021, maar hoger dan in eerdere jaren.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Zoals beschreven in de NABON/NIV richtlijn 'Borstkanker' (2019) bestaat de behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2 gemuteerde, HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in de meeste gevallen uit chirurgie en radiotherapie ondersteund met systemische (neo)adjuvante chemotherapie en optioneel endocriene therapie^[3]. Samengevat bestaat de behandeling uit:

Stap 1 (optioneel): neoadjuvante chemotherapie

Stap 2: chirurgie en definitieve pathologie

Stap 3: adjuvante behandeling

In de richtlijn worden verschillende (neo)adjuvante behandelopties weergegeven voor HR+/HER2- of TNBC patiënten.^[3] De behandelingschema's voor HR+/HER2- of TNBC patiënten zijn als volgt:

HR+/HER2-

(Neo)adjuvante chemotherapie bestaat bij voorkeur uit een schema met zowel een anthracycline als een taxaan. Indien patiënten na chirurgie en neoadjuvante chemotherapie residuale ziekte hebben (non-pCR) is adjuvant (*off-label*) capecitabine een aanvullende optie. Het effect van capecitabine in HR+/HER2- patiënten is echter onzeker. Bij HR+/HER2- hoog-risico patiënten wordt tenslotte ≥ 5 jaar endocriene therapie gegeven en wordt de patiënt actief gevolgd.

TNBC

Bij hoog risico TNBC patiënten is het advies om neoadjuvant te behandelen met een anthracycline en taxaan bevattend schema en aanvullend platina bevattende chemotherapie.

Patiënten die na neoadjuvante chemotherapie en chirurgische resectie een pathologische complete respons (pCR; geen residuale ziekte) hebben, worden actief gevolgd. Indien patiënten na chirurgie geen pCR hebben wordt (off-label) adjuvant capecitabine aanbevolen. Na de adjuvante behandeling wordt de patiënt actief gevolgd.

1.2.5 *Voorgestelde plaats in de behandeling*

Olaparib is geregistreerd als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan-BRCA1/2-mutaties, die HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en eerder behandeld zijn met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie^[5].

De NVMO heeft een positief cieBOM advies gepubliceerd voor olaparib als adjuvante behandeling bij HER2-negatief mammacarcinoom met een BRCA-kiembaanmutatie^[6]. Volgens een artikel in het tijdschrift 'Medische Oncologie' over de plaatsbepaling voor olaparib^[7] zou olaparib in de volgende situaties een behandeloptie kunnen zijn:

- geen pCR na neoadjuvante chemotherapie bij TNBC BRCAm
- na adjuvante chemotherapie bij een T2-4 en/of N+ TNBC BRCAm
- bij matige respons op neoadjuvante chemotherapie (gedefinieerd als *pretreatment clinical stage and post-treatment pathologic stage + estrogen receptor status and tumor grade (CPS + EG) score van drie of hoger*) bij ER+ HER2- mammacarcinoom BRCAm
- na adjuvante chemotherapie bij tenminste 4 positieve okselklieren bij ER+ HER2- mammacarcinoom BRCAm

In de consultatie is deze plaatsbepaling door de NVMO bevestigd.

1.2.6 *Vergelijkende behandelingen olaparib bij HER2-negatieve, hoog risico, vroege borstkanker met een BRCA-kiembaanmutatie.*

Het Zorginstituut vergelijkt in zijn beoordelingen van nieuwe geneesmiddelen deze met de standaard- of gebruikelijke behandeling. Deze verschilt voor de HR+HER2- en TNBC subgroepen van patiënten. De hoog risico HR+HER2- patiënten worden na (neo)adjuvante chemotherapie en chirurgie actief gevolgd. TNBC patiënten worden bij voorkeur neoadjuvant behandeld met chemotherapie en krijgen momenteel capecitabine bij geen pCR na chirurgie. De vergelijkende standaardhandelingen in deze beoordeling zijn daarom als volgt:

- 'Actief volgen' in hoog risico HR+HER2- BRCAm patiënten met matige respons (gedefinieerd als CPS + EG score van drie of hoger) of 4 positieve okselklieren na (neo)adjuvante chemotherapie en chirurgie.
- Capecitabine in hoog-risico TNBC BRCAm patiënten met non-pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet olaparib (Lynparza®) bij HER2-negatieve hoog-risico vroeg stadium borstkanker met een BRCA-kiembaanmutatie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met HER2-negatieve, hoog risico BRCA gemuteerde borstkanker in een vroeg stadium chemotherapie onderverdeeld in: 1) HR+/HER2- patiënten met matige respons na (neo)adjuvante chemotherapie en chirurgie 2) Triple-negatieve patiënten (TNBC) met non-pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie
Interventie	Adjuvant olaparib als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie
Controle-interventie	1) 'actief volgen' 2) capecitabine
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving (OS) Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten Percentage stakers door ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	10 jaar. Dit gezien de lange 10-jaarsoverleving van vroege borstkanker ^[4] .
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde dubbelblinde klinische trial (RCT) wenselijk en haalbaar is. Directe vergelijking met capecitabine was niet haalbaar door introductie van capecitabine als standaardbehandeling na start van <i>pivotal study</i> waarin olaparib is onderzocht (OlympiA).

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Algehele overleving

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit van oncolytics is de overlevingsduur. De voorkeur gaat hierbij uit naar het meten van de algehele overleving (OS). Indien er geen OS gegevens van voldoende kwaliteit zijn, kan er gekeken worden naar de ziektevrije overleving (DFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekterecidief hetzij overlijden ongeacht oorzaak, als surrogaatuitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: De commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) hanteert voor adjuvante behandelingen als grens voor een voorlopig positief advies een winst op OS na minstens 3 jaar mediane follow-up van >5%. Een winst op OS van >3% is ook klinisch relevant als de HR <0,7 is^[8]. Voor DFS hanteert de cieBOM een klinische relevantiegrens van een HR van <0,6 voor een voorlopig positief advies^[8]

Kwaliteit van leven (QoL)

Kwaliteit van leven wordt als belangrijke uitkomstmaat beschouwd. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar, zoals de EQ-5D. Voor de bepaling van kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn ook verschillende instrumenten beschikbaar, zoals de EORTC QLQ-C30 met een borstkanker specifieke module BR23, en de Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale^[9].

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinisch relevante verschil (*minimally clinically important difference*, MCID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores^[10]. Voor de EORTC QLQ-C30 is de MCID 5-10 punten^[11]. Voor de FACT-F is dit 3-7 punten^[9].

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut de uitkomstmaten 'incidentie van ernstige interventie-gerelateerde bijwerkingen' en het 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in september 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over olaparib, capecitabine en 'actief volgen' bij HER2-negatieve hoog-risico vroeg stadium borstkanker met een BRCA-kiembaanmutatie. 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).

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 inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- (Netwerk)meta-analyses of klinische studies waarin adjuvant olaparib als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie is vergeleken met 'actief volgen' of capecitabine.
- (Netwerk)meta-analyses of klinische studies waarin adjuvant capecitabine als monotherapie is vergeleken met 'actief volgen'.

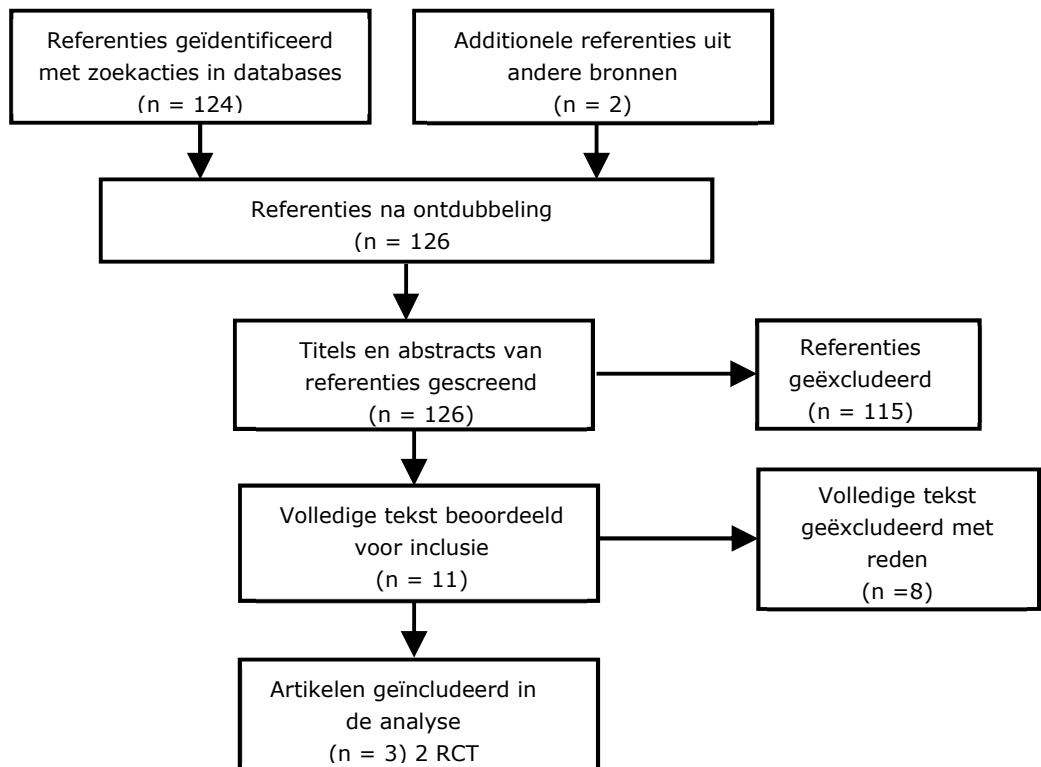
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expert opinion, narrative reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 126 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

3.2.1 *Olaparib in vergelijking met 'actief volgen' (OlympiA studie)*

Twee geïnccludeerde artikelen presenteren resultaten op verschillende tijdstippen uit de OlympiA studie: Data Cut-Off (DCO) 1 van Tutt et al. (2021)^[12] en DCO2 van Geyer et al. (2022)^[13].

De OlympiA-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter fase 3 studie. Inclusie van patiënten was tussen juni 2014 en mei 2019. Geschikte patiënten hadden hoog-risico HER2-negatieve borstkanker met een kiembaan BRCA1 of BRCA2 mutatie en een afgeronde lokale behandeling met (neo)adjuvante chemotherapie ondergaan. In totaal werden 1.836 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar olaparib 300 mg (2x daags 150 mg) of placebo.

De belangrijkste inclusiecriteria voor de OlympiA studie waren:

- ≥18 jaar;
- Hoog risico HER2 negatieve primaire borstkanker;
- Kiembaan BRCA1/2 mutatie;
- Afgeronde lokale behandeling en neoadjuvante of adjuvante chemotherapie (minimaal 6 cycli met anthracyclines, taxanen of beiden; platina-bevattende chemotherapie was toegestaan);
- TNBC en adjuvante chemotherapie en positieve axillaire klieren of invasieve primaire tumor van tenminste 2 cm;
- TNBC en neoadjuvante chemotherapie en invasieve restziekte in de borst of in okselklierdissectie (i.e. geen pCR na neoadjuvante chemotherapie);
- HR+ en adjuvante chemotherapie en tenminste 4 pathologisch bevestigde lymfeklieren;
- HR+ en neoadjuvante chemotherapie en geen pCR met de '*pretreatment clinical stage and post-treatment pathologic stage + estrogen receptor status and tumor grade*' (CPS+EG) van 3 of hoger.

De belangrijkste exclusiecriteria voor de OlympiA studie waren:

- Chemotherapie na chirurgie bij patiënten die neoadjuvante chemotherapie kregen;
- Gemetastaseerde borstkanker.

Bij randomisatie werd gestratificeerd naar:

- hormoonreceptor status (HR+ of TNBC);
- moment van chemotherapie (adjuvant of neoadjuvant);
- wel/geen platina-bevattende chemotherapie in voorbehandeling.

Tijdens de studie was de inzet van adjuvant capecitabine niet toegestaan.

Er waren geen relevante verschillen in baselinekarakteristieken van de twee studiepopulaties. De mediane leeftijd was 42 (36-49) in de olaparib arm en 43 (36-50) in de placebo arm. Het merendeel van de geïncludeerde patiënten had TNBC: 81,5% in de olaparib arm en 82,8% in de placebo arm. In beide armen had ~50% neoadjuvante chemotherapie gehad en ~50% adjuvant. Het merendeel van de patiënten had als chemotherapie een antracycline en taxaan bevattend schema gehad (93,7%). Ongeveer 26,5% van de patiënten in beide armen was aanvullend (neo)adjuvant met een platina-bevattende chemotherapie behandeld.

3.2.2

Olaparib in vergelijking met capecitabine in TNBC patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie (CREATE-X studie)

Er is geen direct vergelijkende studie beschikbaar tussen adjuvant capecitabine en adjuvant olaparib bij hoog-risico TNBC BRCAm borstkanker patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie. Voor het beoordelen van de gunstige en ongunstige effecten van olaparib t.o.v. capecitabine is een indirecte vergelijking gemaakt. Er was één relevante studie beschikbaar, die capecitabine vergelijkt met 'actief volgen' en voldoet aan de PICO.

Adjuvant capecitabine als aanvulling op chirurgie na taxaan + anthracycline bevattende neoadjuvante chemotherapie is onderzocht in de CREATE-X studie van Masuda et.al. (2017)^[14]. De CREATE-X studie was een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase 3 studie. De studiepopulatie bestond uit 910 Japanse en Koreaanse patiënten, die na neoadjuvante chemotherapie (taxaan, anthracycline of beide) 1:1 werden gerandomiseerd naar chirurgie met daarna capecitabine (n=443) of zonder capecitabine (n=444). Patiënten werden onder andere gestratificeerd op basis van hormoonreceptorstatus, leeftijd en samenstelling van eerdere chemotherapie. Het primaire eindpunt was Disease-Free Survival (DFS). OS was een

secundair eindpunt. De behandelduur was 6-8 cycli capecitabine met 3 weken pauze. De interim-analyse was gepland bij een mediane follow-up van 2 jaar. De maximale follow-up duur was 5 jaar.

Bijlage 6 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies. Een schematisch overzicht van de risicoscore CPS+EG, gebruikt voor inclusie in de OlympiA studie, is toegevoegd aan bijlage 1.

3.3 Gunstige effecten interventie

3.3.1 Inleiding OlympiA studie

De ITT populatie van de OlympiA studie bestond uit een samengestelde hoog-risico populatie van HR+HER2- en TNBC patiënten met BRCA-kiembaanmutatie die zowel neoadjuvant als adjuvant en met of zonder platina-bevattende chemotherapie konden zijn behandeld.

De OS uitkomsten van olaparib t.o.v. 'actief volgen' in de ITT populatie zijn gebaseerd op resultaten van DCO2 zoals gepubliceerd in Geyer et al. (2022)^[13]. Bij een mediane follow-up duur van 3,5 jaar in de olaparib arm en 3,6 jaar in de placebo arm was de OS data nog immatuur en de mediane overleving nog niet bereikt. Er waren bij deze analyse in totaal 184 patiënten overleden; 75 in de olaparib arm en 109 in de placebo arm. De HR voor OS was 0,68 (98,5%BI: 0,47-0,97). Het geschatte absolute verschil in 3-jaars OS ratio is 3,8% en in 4-jaars OS ratio 3,4%. Het effect in de totale groep t.o.v. 'actief volgen' is statistisch significant en voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een klinisch relevant effect voor adjuvante behandelingen van >3% verbetering en een HR <0,7.

Omdat de Nederlandse praktijk afwijkt van de opzet van de OlympiA studie, worden de volgende subgroepen gebruikt voor het bepalen van de gunstige effecten:

- 1 Voor het vergelijken van olaparib met 'actief volgen' in de HR+HER2- subgroep van patiënten wordt gebruik gemaakt van de HR+HER2- subgroep van de OlympiA studie, gepubliceerd in de resultaten van DCO2 van Geyer et al. (2022)^[13].
- 2 Voor het indirect vergelijken van olaparib en capecitabine in de TNBC subgroep van patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie wordt gebruik gemaakt van de TNBC subgroepen uit de OlympiA^[12, 13] en CREATE-X^[14] studies.

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 7. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het GRADE evidence profiel (bijlage 8). 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.

3.3.2 *Vergelijking olaparib met 'actief volgen' in HR+HER2- patiënten*

Voor het vergelijken van olaparib met 'actief volgen' in HR+HER2- patiënten wordt gebruik gemaakt van de HR+HER2- subgroep van de OlympiA studie, gepubliceerd in de resultaten van DCO2 van Geyer et al. (2022)^[13]. Gezien de onzekerheid die gepaard gaat met het gebruik van deze subgroepanalyse is ook het gebruik van de ITT-analyse als proxy voor de HR+HER2- populatie overwogen. Dit leverde echter geen hogere kwaliteit van bewijs op dan bij gebruik van de HR+HER2- subgroepanalyse welke het meest overeenkomt met de PICO (zie: overige overwegingen, bijlage 8).

Algehele overleving

De HR+HER2- subgroep van de OlympiA studie bestond uit 325 patiënten; 168 in de olaparib arm en 157 in de placebo arm. Na een mediane follow-up van 3,5 jaar (DCO2) arm waren de OS data nog immatuur en de mediane overleving nog niet bereikt. In de olaparib arm waren 16/168 (9,5%) patiënten overleden en in de placebo arm 17/157 (10,8%) patiënten. Het geschatte absolute verschil in 4-jaars OS ratio is 1,8%. De HR voor OS in deze HR+HER2- subgroep was 0,897 (95%BI: 0,449; 1,784). Dit effect is niet statistisch significant. Er is in de GRADE conclusie tweemaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid, vanwege het doorkruisen van de klinische relevantiegrens en het lage aantal events.

Gradeconclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat olaparib resulteert in een klinisch relevant verschil in OS ten opzichte van placebo in de HR+HER2- subgroep van patiënten.

Kwaliteit van leven

Er is geen kwaliteit van leven (QoL) data gerapporteerd voor de HR+HER2- subgroep van de OlympiA studie. De vergelijking in kwaliteit van leven bij gebruik van olaparib t.o.v. placebo in deze subgroep gaat noodzakelijkerwijs uit van de ITT populatie. Het vertrouwen in het bewijs wordt hierdoor verkleind (indirect bewijs).

De QoL werd in de OlympiA studie bijgehouden met de FACIT-Fatigue- en EORTC QLQ-C30 vragenlijsten. De resultaten zijn beschreven in het EPAR van olaparib. De EORTC QLQ-C30 werd gemeten op 6, 12, 18 en 24 maanden, de FACIT-Fatigue op 6 en 12 maanden. De resultaten werden voor de subgroepen met neoadjuvante of adjuvante voorbehandeling separaat gerapporteerd. De compliance rate na 12 maanden was voor de FACIT-Fatigue 81,8% in de olaparib arm en 86,0% in de placebo arm. Voor de EORTC QLQ-C30 was dit 82,2% in de olaparib arm en 86,9% in de placebo arm.

Op de FACIT-Fatigue was na 12 maanden de LS Mean difference tussen olaparib en placebo -1,5 (95%BI: -2,8; -0,2) in de neoadjuvante groep en -1,3 (95%BI: -2,4; 0,1) in de adjuvante groep. Het verschil in de neoadjuvante groep is statistisch significant, maar niet klinisch relevant. Het verschil in de adjuvante groep is niet statistisch significant.

Op de EORTC QLQ-C30 global health status was na 12 maanden de mean difference -2,5 (95%BI: -5,3; 0,4) in de neoadjuvante groep en -2,5 (95%BI: -5,0; -0,1) in de adjuvante groep. Er was geen sprake van een klinisch relevant verschil.

Gradeconclusie:

Olaparib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) niet in een klinisch relevante verbetering op de kwaliteit van leven in patiënten met HR+ HER2- borstkanker.

3.3.3 *Indirecte vergelijking olaparib met capecitabine in TNBC patiënten zonder pCR na neoadjuvant chemotherapie*

Voor het indirect vergelijken van olaparib en capecitabine in hoog-risico TNBC BRCam borstkanker patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie wordt gebruik gemaakt van de TNBC subgroep uit de OlympiA studie^[12, 13] en de TNBC subgroep uit de CREATE-X^[14] studie. De TNBC subgroep van de OlympiA studie bestond uit hoog-risico BRCam patiënten die neoadjuvant of adjuvant behandeld konden zijn met chemotherapie. De TNBC subgroep van de CREATE-X studie bestond uit patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie.

Algehele overleving

De TNBC subgroep van de OlympiA studie bestond uit 1509 patiënten; 751 in de olaparib arm en 758 in de controle arm. Na een mediane follow-up van 3,5 jaar waren in de olaparib arm 59/751 (7,9%) patiënten overleden en in de controle arm 92/758 (12,1%) patiënten. Het absolute verschil in algehele overleving was 4,2%. De HR voor OS was 0,640 (95%BI: 0,459; 0,884).

De TNBC subgroep van de CREATE-X studie bestond uit 286 patiënten; 139 in de capecitabine arm en 147 in de controle arm. Het aantal overleden patiënten per arm was niet vermeld. Na 3,6-jaar mediane follow-up was de 5-jaars-OS 78,8% in de capecitabine-groep en 70,3% in de controlegroep (HR voor OS 0,52 [95%BI: 0,30; 0,90]).

Gebruik van zowel olaparib als capecitabine resulteerde in de TNBC subgroep van respectievelijk de OlympiA en CREATE-X studie in een statistisch significant en klinisch relevant effect op de OS t.o.v. placebo/actief volgen.

Het Zorginstituut heeft vanuit de beschikbare HR's voor olaparib t.o.v. capecitabine een indirecte HR voor OS van 1,09 (95%BI: 0,83; 1,44) berekend. Dit verschil is niet statistisch significant. In de GRADE beoordeling is tweemaal afgewaardeerd voor indirect bewijs: er is mogelijk sprake van intransitiviteit aangezien de comparator in beide studies niet geheel hetzelfde is (placebo versus 'actief volgen'), in de OlympiA studie niet duidelijk is hoeveel patiënten in deze subgroep behandeld zijn met platinabevattende chemotherapie en TNBC patiënten ook adjuvant behandeld konden zijn met chemotherapie, in de CREATE-X studie platinabevattende chemotherapie geen onderdeel van de voorbehandeling lijkt te zijn en er patiënten ongeacht BRCA mutatiestatus werden geïncludeerd. Er is ook sprake van onnauwkeurigheid omdat de BI's van de directe HR's voor OS van zowel olaparib als capecitabine t.o.v. 'actief volgen' de klinische relevantiegrens van HR <0,7 doorkruisen.

Gradeconclusie:

Het is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat olaparib resulteert in een klinisch relevant verschil op OS ten opzichte van capecitabine in hoog-risico TNBC BRCam borstkanker patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie.

Kwaliteit van leven

In de CREATE-X studie zijn geen kwaliteit van leven gegevens gerapporteerd voor gebruik van capecitabine t.o.v. placebo. Een indirecte vergelijking op kwaliteit van leven is hierdoor niet mogelijk.

Gradeconclusie:

Niet mogelijk vanwege ontbreken van gegevens.

3.3.4

Overige overwegingen

ITT-analyse als proxy voor de HR+HER2- en TNBC subgroep

Gezien de verschillen in vergelijkende standaardbehandeling voor de HR+HER2- en TNBC subgroepen zijn er 2 PICO's opgesteld (sectie 2.1). Binnen de door het Zorginstituut gehanteerde GRADE methodiek worden de best passende gegevens gebruikt voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag. In de regel zijn dit de gegevens die het best aansluiten op de PICO. In het geval van de OlympiA studie zijn dit de subgroepanalyses voor de HR+HER2- en TNBC populaties, waarnaar gestratificeerd is bij randomisatie. Gebruik van de ITT-analyse als proxy is valide wanneer dit hogere kwaliteit van bewijs oplevert.

Bij gebruik van de ITT-analyse (HR voor OS 0,678 [95%BI: 0,503; 0,907]) als proxy voor de HR+HER2- subgroep (HR voor OS 0,897 [95%BI: 0,449; 1,784]) is er sprake van hogere nauwkeurigheid (95%BI doorkruist slechts eenmaal de klinische relevantiegrens). Er is echter ook introductie van indirectheid gezien het percentage HR+HER2- slechts 18% is. Zowel bij gebruik van de ITT-analyse (onnauwkeurigheid en indirectheid) als de HR+HER2- subgroepanalyse (zeer ernstige onnauwkeurigheid) is de kwaliteit van bewijs laag. Omdat gebruik van de ITT-analyse niet leidt tot een hogere kwaliteit van bewijs gaat het Zorginstituut uit van de HR+HER2- subgroepanalyse voor het bepalen van de effectiviteit van olaparib t.o.v. actief volgen in de HR+HER2- populatie.

Bij gebruik van de ITT analyse (HR voor OS 0,678 [95%BI: 0,503; 0,907]) als proxy voor de TNBC subgroep (HR voor OS 0,640 [95%BI: 0,459; 0,884]) is er sprake van verminderde nauwkeurigheid. De kwaliteit van bewijs verbetert dus niet. De effecten liggen dicht bij elkaar. De uitkomst van de indirecte vergelijking met capecitabine verandert niet: de indirecte HR voor OS t.o.v. capecitabine via de TNBC subgroepanalyse van olaparib is 1,09 [95%BI: 0,83; 1,44]. Via de ITT-analyse van olaparib is dit 1,12 (95%BI: 0,86; 1,47). Omdat gebruik van de ITT-analyse geen hogere kwaliteit van bewijs oplevert gaat het Zorginstituut uit van de TNBC subgroepanalyse voor het bepalen van de effectiviteit van olaparib t.o.v. capecitabine in de TNBC populatie.

Correlatie DFS en OS

Het primaire eindpunt van oncologische studies is vaak een surrogaat voor OS. In de adjuvante setting wordt vaak DFS gebruikt. De waarde van deze uitkomsten als voorspeller van OS is onzeker. Het Zorginstituut neemt enkel DFS mee in zijn beoordeling als er geen OS-gegevens zijn met de vereiste follow-up duur en de DFS in de desbetreffende populatie en bij de desbetreffende geneesmiddelklasse een bewezen goede surrogaatuitkomstmaat is. De correlatie tussen OS en veelgebruikte surrogaatuitkomstmaten is onderzocht in artikelen van Ng et al. (2008) en Gyawali et al. (2020)^[15, 16]. Zij concludeerden een onzekere correlatie tussen DFS en OS in adjuvante borstkanker trials. Het Zorginstituut baseert zijn conclusies in deze beoordeling enkel op OS.

De discussie over onzekerheid van DFS als surrogaat voor OS is actueel: de PASKWIL criteria voor een voorlopig positief advies op basis van DFS zijn in mei 2023 aangescherpt: was HR <0,7; is HR < 0,6. Enkel op basis van DFS zou olaparib niet voldoen aan de aangescherpte PASKWIL-criteria voor een klinisch relevant effect.

Maturiteit OS data

De 5-jaars overleving bij BRCA-gemuteerde HER2-negatieve borstkanker is relatief

hoog. Het merendeel van de 1.836 geïncludeerde patiënten was ten tijde van DCO2 nog in leven. De mediane overleving was nog niet bereikt. Er waren ten tijde van deze analyse in totaal 184 patiënten overleden; 75 in de olaparib arm en 109 in de placebo arm. De finale analyse is ongeveer 7 jaar na de randomisatie van de eerste patiënt gepland. ^[17]

DCO2 was gepland bij het behalen van 330 iDFS events. Het aantal OS events is met 184 ten tijde van DCO2 aanzienlijk lager. Door deze lage maturiteit en de gehanteerde interim-analyse procedure is er een kans op overschatting van het behandel-effect. Gezien de lange 10-jaarsoverleving voor vroege borstkanker is een minimale follow-up van 10 jaar voor OS gewenst. Deze is voor de OlympiA studie nog (lang) niet behaald (mediane follow-up: 3,5 jaar). Het is daarom onzeker of de geobserveerde gunstige effecten aanhouden op de lange termijn. Dit geldt ook voor de effectiviteit van capecitabine zoals geobserveerd in de CREATE-X studie waar de mediane follow-up 3,6 jaar was. Wel voldoet de follow-up van beide studies aan de vereisten van de PASKWIL-criteria van minstens 3 jaar mediane follow-up. Het Zorginstituut acht het aantal OS events en de duur van de follow-up voldoende om een mogelijk klinisch relevant verschil in effect te kunnen vaststellen. Er is hierdoor in de GRADE-beoordeling van de indirecte vergelijking op OS voor olaparib t.o.v. capecitabine niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Indirecte vergelijking olaparib en capecitabine

Capecitabine als adjuvante optie voor TNBC patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie werd in Nederland pas na de start van de OlympiA studie de standaardbehandeling. Gebruik van adjuvant capecitabine was in de OlympiA studie niet toegestaan. Om deze reden is in deze beoordeling een indirecte vergelijking gemaakt met de CREATE-X studie. Dat brengt onzekerheid met zich mee op basis van mogelijke verschillen in studieopzet, patiëntkarakteristieken en follow-up duur.

In de CREATE-X studie was het onduidelijk voor de TNBC subgroep hoeveel patiënten ook met platina-bevattende chemotherapie waren behandeld. De CREATE-X studie includeerde uitsluitend Japanse en Koreaanse patiënten zowel met als zonder BRCA mutatie. De verdeling met en zonder BRCA was niet gerapporteerd.

Adjuvant capecitabine bij TNBC patiënten met BRCA-kiembaanmutatie

Een onzekerheid in de indirecte vergelijking tussen olaparib en capecitabine is dat de CREATE-X studie niet specifiek patiënten met een BRCA-kiembaanmutatie includeerde. De registratiehouder stelt in zijn dossier dat er aanwijzingen zijn dat capecitabine verminderd werkzaam is bij patiënten met een BRCA-kiembaanmutatie.

Het gebruik van capecitabine bij TNBC patiënten met BRCA-kiembaanmutatie is besproken in recent onderzoek. Zo beargumenteren De Boo et al. (2022)^[18] op basis van gegevens uit de FINN-X^[19] studie dat het klinisch relevante effect op OS voor capecitabine in de CREATE-X gedragen zou kunnen zijn door patiënten zonder BRCA-1 mutatie. Bij TNBC patiënten met BRCA1-kiembaanmutatie zou de werking van capecitabine lager kunnen zijn, waardoor olaparib voor hen mogelijk een effectievere optie zou kunnen zijn. De onderzoekers trekken echter geen harde conclusies, en roepen op tot meer onderzoek naar de werking van olaparib en capecitabine afzonderlijk én ten opzichte van elkaar bij TNBC patiënten met BRCA1-kiembaanmutatie.

In Morganti et al. (2023)^[20] worden de implicaties van de introductie van olaparib voor de klinische praktijk besproken. Een keuze tussen olaparib en capecitabine bij neoadjuvant behandelde patiënten is volgens de auteurs lastig te maken door het ontbreken van direct vergelijkende studies. Wel wordt op basis van eerder onderzoek een verminderde werking van capecitabine bij TNBC patiënten met een BRCA kiembaanmutatie beargumenteerd. Dit lijkt vooral gebaseerd te zijn op de

GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 studie, zoals gepubliceerd en besproken in Lluch et al. (2019)^[21]. In deze studie werd adjuvant capecitabine in een vergelijkbare setting onderzocht als in de CREATE-X studie. Een belangrijk verschil was echter dat in deze studie ook niet hoog-risico patiënten werden geïncludeerd. Er was in de ITT populatie na 5-jaar mediane follow-up geen statistisch significant verschil in OS (HR: 0,92 [95%BI: 0,66; 1,28]). In de voor de Nederlandse praktijk relevante neoadjuvante subgroep was geen OS-analyse gerapporteerd. Mogelijke verklaringen, die Lluch et al. aandragen voor de verschillen in uitkomsten van capecitabine in de GEICAM-CIBOMA studie en de CREATE-X studie, betreffen prognostische verschillen o.b.v. de etniciteit van de deelnemers (respectievelijk Europees en Aziatisch) en de strengere selectiecriteria van de CREATE-X studie die zich beperkte tot patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie. Aanvullend werd in subgroepanalyses een statistisch significante winst op OS gerapporteerd in patiënten met het *nonbasal* fenotype (HR voor OS: 0,42 (95%BI: 0,21; 0,81), maar niet in patiënten met het *basal* fenotype. Het basale fenotype is in meerdere moleculair genetische analyses gecorreleerd met BRCA-1 tumoren^[22, 23]. Gezien het significante effect in *nonbasal* fenotype maar niet in het basale type zou dit mogelijk ook een verminderde werking van capecitabine in patiënten met een BRCA-kiembaanmutatie kunnen impliceren.

Voor het Zorginstituut zijn deze argumenten wetenschappelijk onvoldoende robuust onderbouwd om aan te nemen dat het aanzienlijke klinisch relevante effect op OS als gemeten in de CREATE-X studie specifiek gedragen wordt door patiënten zonder BRCA-kiembaanmutatie. Gezien de verschillen in studieopzet, moment van inzet van capecitabine en het risicoprofiel van patiënten in respectievelijk de FINN-X en GEICAM/CIBOMA studies t.o.v. de CREATE-X studie kan dit niet met voldoende zekerheid vastgesteld worden. Het Zorginstituut baseert zich in deze beoordeling op de 5-jaars OS analyse in de CREATE-X studie. Een onzekerheid hierbij is dat de CREATE-X studie niet specifiek patiënten met een BRCA-kiembaanmutatie includeerde. Echter is voor het Zorginstituut hierin zwaarwegend dat op basis van de resultaten van de CREATE-X studie adjuvant capecitabine een positief advies (2018) heeft gekregen^[24]. Het is momenteel de aanbevolen optie voor TNBC patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie (de beoogde plek van olaparib), ongeacht BRCA status.

Voorbehandeling met platina-bevattende chemotherapie

In de Nederlandse praktijk wordt de meerderheid van de TNBC patiënten neoadjuvant behandeld met platina-bevattende chemotherapie als aanvulling op een antracycline en taxaanschema. De met platina behandelde subgroep van de OlympiA studie bestond uit 485 patiënten. Het was onduidelijk of deze patiënten TNBC of HR+HER2- borstkanker hadden. De resultaten in deze subgroep waren ten tijde van DCO2 niet statistisch significant met een HR voor OS van 0,882 (95%BI: 0,520; 1,491).

Aangezien in de Nederlandse praktijk TNBC patiënten bij voorkeur neoadjuvant behandeld worden met platina-bevattende chemotherapie, is er enige onzekerheid of de resultaten uit de OlympiA studie overeenkomen met gebruik van olaparib in de Nederlandse praktijk. Deze onzekerheid geldt ook voor capecitabine. In publicaties over de CREATE-X studie is platina-bevattende chemotherapie niet opgenomen in de mogelijke voorbehandelingsopties.

Olaparib in de gemetastaseerde setting

Olaparib wordt momenteel al vergoed als optie bij HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met een BRCA-kiembaanmutatie. Het Zorginstituut heeft geen informatie gevonden of olaparib bij dezelfde patiënt zowel in de vroege als gemetastaseerde setting overwogen zal worden. Er lijken ook geen

data beschikbaar te zijn over de effectiviteit van olaparib in de gemetastaseerde setting, als in de vroege setting reeds met olaparib is behandeld.

3.4 Ongunstige effecten

De ongunstige effecten van olaparib zijn niet gerapporteerd per subgroep. Om deze reden wordt de ITT populatie van de OlympiA studie gebruikt voor het bepalen van de ongunstige effecten. Ook in de CREATE-X studie werden de ongunstige effecten niet gerapporteerd per subgroep. Voor het bepalen van de ongunstige effecten van capecitabine wordt ook gebruik gemaakt van de ITT populatie.

Een overzicht van het bijwerkingenprofiel van olaparib en placebo in de OlympiA studie is weergegeven in tabel 2. Voor capecitabine en 'actief volgen' is dit weergegeven in tabel 3.

Tabel 2: Ongunstige effecten van olaparib vergeleken met placebo bij patiënten met HER2-negatieve hoog-risico vroeg stadium borstkanker in de OlympiA studie.

	olaparib	placebo
meest frequent (≥10%)	misselijkheid, vermoeidheid, anemie, overgeven, hoofdpijn, diarree, verlaagd aantal neutrofielen, verlaagd aantal witte bloedcellen, verminderde eetlust, dysgeusie, duizeligheid, artralgie	misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, diarree, duizeligheid, artralgie
CTCAE-graad ≥3	anemie (8,7%), verlaagd aantal neutrofielen (4,8%), verlaagd aantal witte bloedcellen (3,0%), vermoeidheid (1,8%), misselijkheid (0,8%), overgeven (0,7%), diarree (0,3%), hoofdpijn (0,2%), verminderde eetlust (0,2%), artralgie (0,2%), duizeligheid (0,1%)	anemie (0,3%), verlaagd aantal neutrofielen (0,8%), verlaagd aantal witte bloedcellen (0,3%), vermoeidheid (0,4%), diarree (0,3%), hoofdpijn (0,1%), artralgie (0,2%), duizeligheid (0,1%)

Tabel 3: Ongunstige effecten van capecitabine vergeleken met placebo bij patiënten met HER2-negatieve hoog-risico vroeg stadium borstkanker in de CREATE-X studie.

	capecitabine	'actief volgen'
meest frequent (≥10%)	neutropenie, leukopenie, thrombocytopenie, anemie, diarree, vermoeidheid, anorexia, hyperbilirubinemie, verhoogd AST, mucositis of stomatitis, misselijkheid, verhoogd ALT, verhoogd alkalische fosfatase, verhoogd LDH, hand-foot syndroom	leukopenie, anemie, verhoogd alkalische fosfatase
CTCAE-graad ≥3	neutropenie (6,3%), leukopenie (1,6%), thrombocytopenie (0,7%), diarree (2,9%), vermoeidheid (1,1%), anorexia (0,7%), hyperbilirubinemie (0,5%), verhoogd AST (0,2%), mucositis of stomatitis (0,2%), hand-foot syndroom (11,1%)	leukopenie (0,2%), anorexia (0,2%), hyperbilirubinemie (0,2%), verhoogd AST (0,5%), mucositis of stomatitis (0,2%), braken (0,2%), verhoogd ALT (0,5%), verhoogd alkalische fosfatase (0,2%)

3.4.1 Ongunstige effecten van olaparib in vergelijking met placebo

Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

In het EPAR van olaparib^[5] is gerapporteerd dat 39 patiënten een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect hadden: 33 (3,6%) in de olaparib arm en 6 (0,7%) in de placebo arm. Het Zorginstituut heeft hiervoor een relatief risico berekend van 5,46 (95%BI: 2,30; 12,98). Het aantal patiënten met een interventie-gerelateerd graad ≥ 3 ongunstig effect was 160 (17,6%) in de olaparib arm en 20 (2,2%) in de placebo arm. Het Zorginstituut heeft hiervoor een relatief risico berekend van 7,95 (95%BI: 5,04; 12,54). Deze verschillen zijn statistisch significant en klinisch relevant. In de GRADE beoordeling is door het lage aantal events afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: olaparib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie 'interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten' en 'interventie-gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten' ten opzichte van placebo.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de OlympiA studie hadden ten tijde van DCO2 140 patiënten de behandeling gestaakt vanwege ongunstige effecten; 98 in de olaparib arm en 42 patiënten in de placebo arm. Het Zorginstituut heeft hiervoor een relatief risico berekend van 2,29 (95%BI: 1,62; 3,26). Dit verschil is statistisch significant en klinisch relevant.

Gradeconclusie: olaparib resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van placebo.

3.4.2 *Ongunstige effecten van olaparib in vergelijking met capecitabine*

Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

In het EPAR van olaparib^[5] is gerapporteerd dat 39 patiënten een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect hadden; 33 (3,6%) in de olaparib arm en 6 (0,7%) in de placebo arm. In de CREATE-X studie hadden 4 van de 443 patiënten (0,9%) die capecitabine gebruikten een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect. Het aantal patiënten in de controle-arm met een interventie-gerelateerd ernstig ongunstig effect is niet gerapporteerd. Het Zorginstituut heeft voor deze naïeve indirecte vergelijking een relatief risico berekend van 3,99 (95%BI: 1,42; 11,2). Dit verschil is statistisch significant. In de GRADE beoordeling is afgewaardeerd door onnauwkeurigheid door het lage aantal events en risico op bias door het open-label design van de CREATE-X studie en de naïeve indirecte vergelijking.

Gradeconclusie: het verschil in risico op interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten bij gebruik van olaparib ten opzichte van capecitabine is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de OlympiA studie hadden ten tijde van DCO2 140 patiënten de behandeling gestaakt vanwege ongunstige effecten; 98 in de olaparib arm en 42 in de placebo arm. In de CREATE-X studie hadden 101 van de 443 (22,8%) patiënten in de capecitabine arm de behandeling gestaakt als gevolg van ongunstige effecten. Het aantal patiënten dat de behandeling gestaakt had in de controle-arm was niet gerapporteerd. Het Zorginstituut heeft voor deze naïeve indirecte vergelijking een relatief risico berekend van 0,46 (95%BI: 0,36; 0,60). Dit verschil is statistisch significant. In de GRADE beoordeling is afgewaardeerd voor risico op bias door het open-label design van de CREATE-X studie en de naïeve indirecte vergelijking.

Gradeconclusie: het verschil in risico op het moeten staken van de behandeling door ongunstige effecten bij gebruik van olaparib ten opzichte van capecitabine is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.3

Overige overwegingen

Het veiligheidsprofiel van olaparib in de OlympiA studie komt overeen met eerdere studies met olaparib^[5]. Er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd. Ongunstige effecten werden behandeld via dosis-interrupties of -reductie. Er waren in de adjuvante studie relatief meer stakers dan in de gemetastaseerde studie. Er is geen verband aangetoond tussen het gebruik van olaparib en het risico op nieuwe maligniteiten.

Het veiligheidsprofiel van capecitabine is goed onderzocht door de inzet van capecitabine in verschillende regimes bij meerdere indicaties^[25]. In de gemetastaseerde setting kwam het veiligheidsprofiel overeen met dat voor borst- en colorectalkanker. De meest voorkomende en/of klinisch relevante, aan behandeling gerelateerde, bijwerkingen waren gastro-intestinale aandoeningen (vooral diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, stomatitis), en het "hand-foot" syndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie), vermoeidheid, asthenie, anorexia, cardiotoxiciteit, toegenomen nierdysfunctie bij patiënten met bestaande verminderde nierfunctie en trombose/emboliën.

3.5

Ervaring

De ervaring met olaparib is weergegeven in tabel 4. De eerste registratie van olaparib was in 2014. De ervaring is met ≥ 3 jaar op de markt en >20.000 patiëntjaren voldoende.

Tabel 4: Ervaring met olaparib en capecitabine

	<i>olaparib</i>	<i>capecitabine</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 20.000 patiëntjaren</i>	x	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[1, 25]. In deze paragraaf vermeldt het Zorginstituut alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Capecitabine mag niet gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidinertherapie, een bekende totale dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie of bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie.

Specifieke groepen

Nierfunctie

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 51 tot 80 ml/min) was de

AUC verhoogd met 24% en de Cmax met 15% vergeleken met patiënten met normale nierfunctie. Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosis olaparib niet nodig.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 31 tot 50 ml/min) was de AUC verhoogd met 44% en de Cmax met 26% vergeleken met patiënten met normale nierfunctie. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie wordt aanpassing van de olaparibdosis aanbevolen.

Er zijn geen gegevens bekend bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring < 30 ml/min).

Capecitabine mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min).

Leverfunctie

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A), nam de AUC van olaparib toe met 15% en de Cmax met 13%. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) nam de AUC toe met 8% en daalde de Cmax met 13% vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er is geen olaparib dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (ChildPugh classificatie C).

Capecitabine mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Interacties

Gelijktijdige toediening van olaparib met sterke of matige CYP3A remmers of inductoren wordt niet aanbevolen.

Capecitabine heeft interacties met brivudine, CYP2C9 substraten, coumarinederivaten-anticoagulantia, fenytoïne, allopurinol en interferon alfa. Ook is de maximaal tolereerbare dosis van capecitabine lager bij gelijktijdige radiotherapie.

Waarschuwingen en voorzorgen

Olaparib

Er is hematologische toxiciteit gemeld bij patiënten die werden behandeld met olaparib. Patiënten mogen pas starten met de behandeling met olaparib nadat zij zijn hersteld van hematologische toxiciteit veroorzaakt door een eerdere antikankerbehandeling.

Er zijn gevallen van myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML) bekend bij gebruik van olaparib. Als MDS/AML vermoed wordt, dient de patiënt doorverwezen te worden naar een hematoloog voor nader onderzoek, waaronder beenmerganalyse en bloedafname voor cytogenetica. Als na onderzoek naar langdurige hematologische toxiciteit MDS/AML wordt vastgesteld, dient de behandeling met olaparib stopgezet te worden en de patiënt op passende wijze te worden behandeld.

Er is pneumonitis, inclusief gevallen met fatale afloop, gemeld bij < 1,0% van de patiënten die olaparib kregen tijdens klinische studies. Als wordt vastgesteld dat er sprake is van pneumonitis, dient de behandeling met olaparib te worden stopgezet en de patiënt op de juiste wijze te worden behandeld.

Vanwege het werkingsmechanisme (PARP-remming) van olaparib, kan dit middel

schade toebrengen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen.

Capecitabine

Voor gebruik van capecitabine worden veel waarschuwingen gegeven. Deze zijn uitgebreid beschreven in de SMPC. De waarschuwingen betreffen:

- Diarree
- Dehydratatie
- Hand-voet syndroom
- Cardiotoxiciteit
- Hypo- en hypercalciëmie
- Ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel
- Diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding
- Antistolling met coumarinederivaten
- Brivudine
- Verminderde leverfunctie
- Verminderde nierfunctie
- Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie
- Oogheelkundige complicaties
- Ernstige huidreacties

Overig

Voordat de adjuvante behandeling met olaparib wordt gestart moet bij patiënten met behulp van een gevalideerde test bevestigd zijn dat zij een schadelijke of vermoedelijk schadelijke gBRCA1/2-mutatie hebben.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van olaparib is weergegeven in tabel 5 ^[1]. Zowel olaparib als capecitabine worden tweemaal daags middels meerdere tabletten gebruikt.

Tabel 5: Gebruiksgemak van olaparib vergeleken met 'actief volgen' en capecitabine

	<i>olaparib</i>	<i>capecitabine</i>	'actief volgen'
Toedieningswijze	oraal	oraal (met voedsel)	nvt
Toedieningsfrequentie	tweemaal daags 2 tabletten	tweemaal daags 3-5 tabletten	nvt

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Olaparib is geregistreerd als monotherapie of in combinatie met endocriene therapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan-BRCA1/2-mutaties die HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en eerder behandeld zijn met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie.

Op basis van de huidige behandelopties in de Nederlandse praktijk is de vergelijkende behandeling van adjuvant olaparib verschillend voor de HR+HER2-patiënten en de TNBC patiënten. Voor HR+HER2- patiënten is de meest relevante comparator 'actief volgen'. Bij hoog-risico TNBC BRCAm patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie is de meest relevante comparator 'capecitabine'.

Directe vergelijking olaparib met 'actief volgen' in HR+HER2- patiënten

In de HR+HER2- subgroep van patiënten resulteerde gebruik van olaparib niet in een statistisch significante en klinisch relevante verbetering in OS t.o.v. placebo (HR: 0,897 [95%BI: 0,449; 1,784]). Door de kleine omvang van de subgroep, het lage aantal events en het brede 95%-betrouwbaarheidsinterval is het vertrouwen in deze uitkomst laag. Kwaliteit van leven gegevens waren niet gesplitst naar subgroep. In de ITT populatie resulteerde olaparib niet in een statistisch significante verbetering op de kwaliteit van leven t.o.v. placebo. Qua ongunstige effecten resulteerde gebruik van olaparib waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de incidentie 'interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten' en 'interventie-gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten' t.o.v. placebo. Ook was het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten klinisch relevant hoger t.o.v. placebo.

Er ontbreekt in de HR+HER2- subgroepanalyse een statistisch significante verbetering in OS. Ook is de puntschatter niet consistent in grootte met de puntschatters voor OS in de ITT-analyse en de TNBC-subgroepanalyse. Dit tezamen met klinisch relevant meer ongunstige effecten is voor het Zorginstituut reden om te concluderen dat er geen wetenschappelijk adequaat bewijs is voor een meerwaarde van olaparib t.o.v. 'actief volgen' bij hoog risico HR+HER2- borstkankerpatiënten met een BRCA-kiembaanmutatie.

Indirecte vergelijking olaparib met capecitabine in TNBC patiënten

In de TNBC subgroep van patiënten behaalden zowel olaparib (HR: 0,64 [95%BI: 0,459; 0,884]) en capecitabine (HR: 0,52 [95%BI: 0,30; 0,90]) een klinisch relevante winst in OS t.o.v. placebo/actief volgen. Op basis van de indirecte vergelijking was er geen statistisch significant verschil in OS voor olaparib t.o.v. capecitabine (HR: 1,09 [95%BI: 0,83; 1,44]). Door verschillen in o.a. patiëntkarakteristieken en studieopzet (intransitiviteit) tussen de OlympiA- en CREATE-X studie is de zekerheid in deze uitkomst zeer laag. Omdat geen gegevens over de kwaliteit van leven gerapporteerd waren voor de CREATE-X studie, konden verschillen in kwaliteit van leven niet worden vastgesteld.

Qua ongunstige effecten resulteerde olaparib mogelijk in meer toxiciteit en minder stakers als gevolg van ongunstige effecten t.o.v. capecitabine. Het vertrouwen in (de betrouwbaarheid van) deze indirecte vergelijking was echter zeer laag vanwege o.a. de naïeve indirecte vergelijking en het open-label design van de vergelijkende CREATE-X studie met capecitabine. Deze studie includeerde bovendien uitsluitend

Japane en Koreaanse patiënten zonder daarbij onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder BRCA-kiembaanmutatie.
Het Zorginstituut beoordeelt alles overziende de beschikbare gegevens niet als wetenschappelijk adequaat bewijs voor therapeutische meerwaarde van olaparib t.o.v. de huidige standaardbehandeling met capecitabine bij hoog-risico TNBC BRCaM borstkanker patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie. Olaparib heeft bij TNBC patiënten een gelijke waarde met capecitabine en voldoet daarmee aan de stand van wetenschap en praktijk.

4.2 Eindconclusie

HR+HER2-

Gezien het ontbreken van een statistisch significante verbetering in OS en de vergeleken met 'actief volgen' klinisch relevante verhoging van ongunstige effecten bij gebruik van olaparib voldoet olaparib niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij behandeling van hoog risico HR+HER2- borstkanker patiënten met een BRCA-kiembaanmutatie.

TNBC

Gezien het vergeleken met de huidige standaardbehandeling met capecitabine gelijkwaardige effect op OS bij gebruik van olaparib voldoet olaparib wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van hoog-risico TNBC BRCaM borstkanker patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie. Het heeft een gelijke waarde met capecitabine.

Bijlage 1: Risicoschatting vroege borstkanker

Indien **HER2 negatief** (onafhankelijk van ER/PR status), en **oranje blokje**

Graad	Tumordiameter	N0/N0(i+)/N1mi	N1(1 okselklier-metastase)	N1 (>1 okselkliermetastase), N2-3
Graad 1	≤ 20 mm	Groen	Groen	Groen
	21-30 mm	Groen	Blauw	Oranje *
	31-50 mm	Blauw	Blauw	Oranje *
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 2	≤ 20 mm	Groen	Blauw	Oranje *
	21-50 mm	Blauw	Blauw	Oranje *
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 3	≤ 10 mm	Groen	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Oranje *	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje

wel chemotherapie;

* wel chemotherapie, echter bij uitzondering kan bij graad 1 of 2 en max 2-3 okselkliermetastasen of graad 3 NO IC-NST, ER >10% en PR >10%, geen angioinvasie besloten worden om genexpressieprofiel in te zetten.

Indien dan low-risk -> geen chemotherapie;

chemotherapie tenzij IC-NST, ER >10% en/of PR >10% pos, geen angioinvasie en genexpressieprofiel low risk; geen chemotherapie;

Bijlage Figuur 1: Indicaties voor chemotherapie op basis van risicoprofiel als opgenomen in de NABON/NIV richtlijn borstkanker.

Stadium van vroege borstkanker, receptorstatus en puntenbeoordelingsvereisten voor studie-inclusie*

Stadium/kenmerk	Punten	
Klinisch stadium (vóór behandeling)	I/IIA	0
	IIIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Pathologisch stadium (na behandeling)	0/I	0
	IIA/IIIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Receptorstatus	ER-positief	0
	ER-negatief	1
Nucleaire graad	Nucleaire graad 1-2	0
	Nucleaire graad 3	1

* Een totale score van ≥ 3 is vereist voor patiënten met hormoonreceptor-positieve borstkanker.

Bijlage Figuur 2: risicoschatting op basis van het 'pretreatment clinical stage and post-treatment pathologic stage + estrogen receptor status and tumor grade' (CPS+EG) instrument, gebruikt voor inclusie in de OlympiA studie.

Bijlage 2: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in september 2023 met de volgende zoektermen:

(olaparib[tiab] or capecitabine[tiab]) AND (early[tiab] or adjuvant[tiab]) AND (breast cancer[tiab]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab]) NOT metastatic[tiab]

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport olaparib (Lynparza®) bij de behandeling van HER2-negatieve hoog-risico vroeg stadium borstkanker met een BRCA-kiembaanmutatie | 16 januari 2024

Bijlage 3: 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
OlympiA studie: DCO1: Tutt et al. ^[12] (2021) DCO2: Geyer et al. ^[13] (2022)	gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter fase 3 studie. Mediane follow-up: 3,5 jaar	1836	≥18 jaar; Hoog risico HER2 negatieve primaire borstkanker; Kiembaan BRCA1/2 mutatie; Afgeronde lokale behandeling en neoadjuvante of adjuvante chemotherapie; TNBC en adjuvante chemotherapie en positieve axillaire klieren of invasieve primaire tumor van tenminste 2 cm; TNBC en neoadjuvante chemotherapie en invasieve restziekte in de borst of in okselklierdissectie (i.e. geen pCR na neoadjuvante chemotherapie) HR+ en adjuvante chemotherapie en tenminste 4 pathologisch bevestigde lymfeklieren; HR+ en neoadjuvante chemotherapie en geen pCR met CPS+EG score van 3 of hoger	olaparib monotherapie of in combinatie met endocriene therapie vs. watch & wait met/zonder endocriene therapie	IDFS OS QoL Ongunstige effecten	Significant uitkomsten obv interim analyse, er is risico op een overschatting van het behandel-effect. Een deel van de TNBC is niet neoadjuvant met platina-bevattende chemotherapie behandeld

<p>CREATE-X studie: Masuda et.al (2017)</p>	<p>gerandomiseerde, open-label multicenter fase 3 studie.</p> <p>Mediane follow-up: 3,6 jaar</p>	<p>887</p>	<p>20-74 jaar HER2 negatieve borskanker stadium I-IIIB Afgeronde neoadjuvante chemotherapie (taxaan en/of anthracycline) Geen pathologische complete respons Japanse en Koreaanse patiënten</p>	<p>chirurgie met adjuvant capecitabine vs. chirurgie zonder capecitabine</p>	<p>DFS OS</p>	<p>Studie in uitsluitend Japanse en Koreaanse patiënten. Open-label design. Onduidelijk of outcome assessment geblindeerd was. Ook patiënten zonder BRCA mutatie. Geen platina-bevattende chemotherapie als voorbehandeling.</p>
---	--	------------	---	--	-------------------	--

Bijlage 4: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Joensuu et al. (2009-2022) - 4 publicaties ^[19, 26-28]	FinXX trial. Capecitabine wordt toegevoegd aan anthracycline en/of taxaanschema en niet sequentieel na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie gegeven
Natori et al. (2017) ^[29]	Meta-analyse die veel irrelevante capecitabine studies includeert
Lluch et al. (2020) ^[21]	GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 trial. Includeerde ook niet hoog-risico patiënten. Geen OS analyse voor de neoadjuvante subgroep.
Mayer et al. (2021) ^[30]	EA1131 trial. Capecitabine wordt direct vergeleken met platina-bevattende chemotherapie in patiënten die residuale ziekte hebben na neoadjuvante chemotherapie
Zhang et al. (2021) ^[31]	Meta-analyse die veel irrelevante capecitabine studies includeert
Li et al (2022) ^[32]	Netwerk meta-analyse met focus op toevoeging van capecitabine aan standaard chemotherapie in de adjuvante setting
Xun et al. (2022) ^[33]	Meta-analyse die veel irrelevante capecitabine studies includeert
Ye et al. (2022) ^[34]	Meta-analyse die veel irrelevante capecitabine studies includeert

Bijlage 5: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2022	Samenvatting van de productkenmerken olaparib ^[1]
EMA / CBG	2022	European Public Assessment Report (EPAR) olaparib ^[5]
EMA / CBG	2021	Samenvatting van de productkenmerken capecitabine ^[25]
NABON/NIV	2019	Richtlijn Borstkanker ^[3]
NHG	2016	Standaard Borstkanker ^[2]

Bijlage 6: Baseline tabel

OlympiA studie

Variabele	olaparib (n=921)	placebo (n=915)
Mediane leeftijd (range) - jaar	42 (36-49)	43 (36-50)
Kiembaan BRCA mutatie – aantal (%)		
BRCA1	657 (71,3)	670 (73,2)
BRCA2	261 (28,3)	239 (26,1)
BRCA1 en BRCA2	2 (0,2)	5 (0,5)
Onbekend	1 (0,1)	1 (0,1)
Eerdere chemotherapie – aantal (%)		
Adjuvant	461 (50,1)	455 (49,7)
Neoadjuvant	460 (49,9)	460 (50,3)
anthracycline en taxaan schema	871 (94,6)	849 (92,8)
anthracycline schema	7 (0,8)	13 (1,4)
taxaan schema	43 (4,7)	52 (5,7)
schema onbekend	0	1 (0,1)
Platina-bevattende (neo)adjuvant chemotherapie		
Nee	674 (73,2)	676 (73,9)
Ja	247 (26,8)	239 (26,1)
Gelijktijdig endocriene therapie (HR+ patiënten)	146/168 (86,9)	142/157 (90,4)
Hormoonreceptorstatus – aantal (%)		
HR+/HER2-negatief	168 (18,2)	157 (17,2)
TNBC	751 (81,5)	758 (82,8)
Menopauze – aantal (%)		
premenopauzaal	572/919 (62,2)	553/911 (60,7)
postmenopauzaal	347/919 (37,8)	358/911 (39,3)

CREATE-X studie

Variabele	capecitabine (n=443)	control (n=444)
Mediane leeftijd (range) - jaar	48 (25-74)	48 (25-74)
Menopauze – aantal (%)		
premenopauzaal	262 (59,1)	248 (55,9)
postmenopauzaal	181 (40,9)	196 (44,1)
BMI – aantal (%)	22,6 (15,6-39,9)	23 (15,6-41,2)
Tumorgrootte bij diagnose		

≤2 cm	68/442 (15,4)	61/444 (13,7)
>2 - ≤5 cm	244/442 (55,2)	275/444 (61,9)
>5 cm	65/442 (14,7)	69/444 (15,5)
Hormoonreceptorstatus – aantal (%)		
HR+/HER2-negatief	304 (68,6)	297 (66,9)
TNBC	139 (31,4)	147 (33,1)
Eerdere neoadjuvante chemotherapie – aantal (%)		
sequentieel anthracycline en taxaan	357 (80,6)	372 (83,8)
gelijktijdig anthracycline en taxaan	63 (14,2)	53 (11,9)
anthracycline of docetaxel + cyclofosfamide	43 (4,7)	52 (5,7)
fluorouracil met anthracycline	262 (59,1)	271 (61,0)
Pathologische graad – aantal (%)		
0	19/434 (4,4)	13/435 (3,0)
1a of 1b	232/434 (53,5)	220/435 (50,6)
2 of 3	183/434 (42,2)	202/435 (46,4)
Adjuvante endocriene therapie – aantal (%)		
Nee	145 (32,7)	140 (31,5)
Ja	298 (67,3)	304 (68,5)
Radiotherapie – aantal (%)		
Ja	321 (72,5)	326 (73,4)
Nee	122 (27,5)	118 (26,6)

Bijlage 7: Beoordeling risico op 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
CREATE-X	+	+	●	?	+	+	?
OlympiA	+	+	+	?	+	+	?

Bijlage 8: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking olaparib versus 'actief volgen' in HR+HER2- subgroep: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	olaparib	actief volgen	Relatief (95% CI)*	Absoluut (95% CI)		
Algehele overleving*												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig	zeer ernstig ¹	niet gevonden	16/168 (9,5%)	17/157 (10,8%)	HR 0.897 (0.449 tot 1.789)	11 minder per 1.000 (van 58 minder tot 77 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (gemeten met FACIT-F)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ²	niet ernstig	niet gevonden	755/921 (82%)	786/915 (86%)	-	MD 0.20 (van -0.53 tot 0.93)	⊕⊕⊕○ Redelijk	BELANGRIJK
Kwaliteit van leven (gemeten met EORTC-QLQ-C30)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ²	niet ernstig	niet gevonden	755/921 (82%)	786/915 (87%)	-	MD 0.0 (van -1.46 tot 1.46)	⊕⊕⊕○ Redelijk	BELANGRIJK
Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig	ernstig ³	niet gevonden	33/921 (3.6%)	6/915 (0.7%)	RR 5.46 (2.30 tot 12.98)	29 meer per 1.000 (van 9 meer tot 79 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	97/921 (10.5%)	42/915 (4.6%)	RR 2.29 (1.62 tot 3.26)	59 meer per 1.000 (van 28 meer tot 104 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL


- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens en is breed vanwege het lage aantal events.
- Kwaliteit van leven gegevens zijn niet beschikbaar specifiek voor de HR+ HER2- subgroep. De kwaliteit van leven gegevens zijn gebaseerd op die van de totale populatie.
- Er is sprake van weinig events. Een klein aantal events erbij of eraf heeft een groot effect op de RR. Dit maakt de uitkomst instabiel en dus onnauwkeurig.

* De HR+HER2- subgroep van patiënten is gebruikt voor de OS vergelijking gezien deze het meest overeenkomt met de PICO. Een OS-analyse op basis van de ITT-populatie is uitgevoerd, maar gaf geen hogere kwaliteit van bewijs (laag). Er is bij gebruik van de ITT populatie als proxy voor de HR+HER2- populatie sprake van indirectheid (~82% was TNBC patiënt) en onnauwkeurigheid omdat het 95%BI van de HR voor OS (0,678 (95%BI: 0,503; 0,907)) de klinische relevantiegrens van HR < 0,7 doorkruist. Directe relatieve risico's zijn berekend met Review manager 5.4.1^[35]

Indirecte vergelijking olaparib versus capecitabine in hoog-risico TNBC BRCAm borstkanker patiënten zonder pCR na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect	Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	olaparib t.o.v. actief volgen	capecitabine t.o.v. actief volgen	Relatief (olaparib vs capecitabine) (95% CI)		


Algehele overleving

2	Indirecte vergelijking	niet ernstig	nvt	zeer ernstig ¹	niet ernstig ²	niet gevonden	751 vs 758 HR: 0,640 (95%BI: 0,459; 0,884)	139 vs 147 HR: 0,52 (95%BI: 0,30-0,90)	HR 1,09 (0,83 tot 1,44)	 Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	-----	---------------------------	---------------------------	---------------	---	---	-----------------------------------	--	----------


Kwaliteit van leven

Niet gerapporteerd in de CREATE-X studie.

Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

2	Indirecte vergelijking	zeer ernstig ^{3,4}	nvt	niet ernstig	ernstig ⁵	niet gevonden	33/921 (3.6%)	4/443 (0.9%)	RR 3,97 (1,41 tot 11,13)	 Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	-----------------------------	-----	--------------	----------------------	---------------	---------------	--------------	------------------------------------	--	----------

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

2	Indirecte vergelijking	zeer ernstig ^{3,4}	nvt	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	97/921 (10.5%)	103/443 (23,3%)	RR 0,46 (0,36 tot 0,60)	 Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	-----------------------------	-----	--------------	--------------	---------------	----------------	-----------------	-----------------------------------	--	----------

- Mogelijke intransitiviteit: 1) het is in beide studies niet duidelijk hoeveel patiënten in de gebruikte subgroepen neoadjuvant met platinabevattende chemotherapie zijn behandeld, hetgeen de standaard is in Nederland bij TNBC patiënten. In de subgroepanalyses van de OlympiA studie werd geen statistisch significant effect gevonden voor olaparib t.o.v. placebo op de OS bij patiënten die met platina waren behandeld. 2) In de CREATE-X studie werden ook patiënten geïncludeerd zonder BRCA-mutatie. De mogelijke onzekerheid over de werkzaamheid van capecitabine bij BRCA is besproken in de overige overwegingen. 3) Olaparib is vergeleken t.o.v. placebo terwijl capecitabine vergeleken is met actief volgen.
- De 95%BI van de indirecte schatting zit in zijn geheel boven de klinische relevantiegrens van HR 0,7.
- Voor de indirecte vergelijking van de ongunstige effecten zijn losse behandelarmen naïef vergeleken. Er is een zeer hoog risico op bias door het ontbreken van een controlegroep. De GRADE-beoordeling start op lage kwaliteit van bewijs.
- De CREATE-X was een open-label studie. Mogelijk kan dit de uitkomst hebben beïnvloed.
- Er is sprake van weinig events. Een klein aantal events erbij of eraf heeft een groot effect op de HR. Dit maakt de uitkomst instabiel en dus onnauwkeurig.

De indirecte OS vergelijking voor olaparib t.o.v. 'actief volgen' is berekend met de NMA methode van Bücher et al. (1997)^[36].

De kwaliteit van bewijs voor de indirecte OS vergelijking is gebaseerd op de GRADE NMA methode van Puhan et al. (2014)^[37]: de kwaliteit van de indirecte estimate is gebaseerd op de directe vergelijking met het laagste vertrouwen, in dit geval de vergelijking tussen capecitabine t.o.v. actief volgen (niet weergegeven).

De naïeve indirecte vergelijkingen voor de ongunstige effecten zijn berekend met Review Manager 5.4.1^[35].

Literatuur

1. EMA / CBG. Samenvatting van de productkenmerken (SPC) Lynparza, INN-olaparib 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_nl.pdf].
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Borstkanker 2016 [Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/borstkanker>].
3. NABON / NIV. Richtlijn Borstkanker 2019 [Available from: <https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>].
4. iKNL. NKR cijfers 2022 [Available from: <https://iknl.nl/nkr-cijfers>].
5. EMA. EPAR Lynparza, INN-olaparib 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0051-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
6. CieBOM. Ciebom advies: Olaparib als adjuvante behandeling bij het HER2-negatief mammacarcinoom met een BRCA-kiembaanmutatie 2023 [Available from: <https://www.nvmo.org/bom/olaparib-als-adjuvante-behandeling-bij-het-her2-negatief-mammacarcinoom-met-een-brca-kiembaanmutatie/?meta>].
7. Afvaardiging Nederlandse Borstkanceroncologen. Plaatsbepaling adjuvant olaparib bij niet-gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom bij BRCA-kiembaanmutatie 2023 [Available from: <https://medischeoncologie.nl/artikelen/2023/mei/plaatsbepaling-adjuvant-olaparib-bij-niet-gemetastaseerd-her2-negatief-mammacarcinoom-bij-brca-kiembaanmutatie>].
8. CieBOM. PASKWIL-criteria 2016 [Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>].
9. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2):63-74.
10. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
11. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
12. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-405.
13. Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1250-68.
14. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-59.
15. Ng R, Pond GR, Tang PA, MacIntosh PW, Siu LL, Chen EX. Correlation of changes between 2-year disease-free survival and 5-year overall survival in adjuvant breast cancer trials from 1966 to 2006. *Ann Oncol*. 2008;19(3):481-6.
16. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100332.

17. Medicine NLo. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer (OlympiA)2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02032823?term=olympia&intr=Olaparib&rank=1#study-plan>.
18. de Boo LW, Jóźwiak K, Joensuu H, Lindman H, Lanttia S, Opdam M, et al. Adjuvant capecitabine-containing chemotherapy benefit and homologous recombination deficiency in early-stage triple-negative breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2022;126(10):1401-9.
19. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Kokko R, et al. Adjuvant Capecitabine in Combination With Docetaxel, Epirubicin, and Cyclophosphamide for Early Breast Cancer: The Randomized Clinical FinXX Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(6):793-800.
20. Morganti S, Bychkovsky BL, Poorvu PD, Garrido-Castro AC, Weiss A, Block CC, et al. Adjuvant Olaparib for Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Early Breast Cancer: Evidence and Controversies. *Oncologist*. 2023;28(7):565-74.
21. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol*. 2020;38(3):203-13.
22. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene*. 2006;25(43):5846-53.
23. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
24. CieBOM. Adjuvant capecitabine na neoadjuvante chemotherapie bij het mammacarcinoom. 2018.
25. EMA / CBG. Samenvatting van de productkenmerken (SPC) capecitabine 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_nl.pdf].
26. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola A, Tanner M, Ahlgren J, et al. Adjuvant Capecitabine for Early Breast Cancer: 15-Year Overall Survival Results From a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(10):1051-8.
27. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Asola R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1145-51.
28. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Kokko R, et al. Outcome of patients with HER2-positive breast cancer treated with or without adjuvant trastuzumab in the Finland Capecitabine Trial (FinXX). *Acta Oncol*. 2014;53(2):186-94.
29. Natori A, Ethier JL, Amir E, Cescon DW. Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2017;77:40-7.
30. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, Symmans WF, Park BH, Burnette BL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(23):2539-51.
31. Zhang Z, Ma K, Li J, Guan Y, Yang C, Yan A, et al. The Clinical Value of Chemotherapy Combined With Capecitabine in Triple-Negative Breast Cancer-A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:771839.
32. Li Z, Zheng J, Ji Z, Chen L, Wu J, Zou J, et al. Addition of Capecitabine to Adjuvant Chemotherapy May be the Most Effective Strategy for Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: A Network Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 13. Switzerland:

- Copyright © 2022 Li, Zheng, Ji, Chen, Wu, Zou, Liu, Lin, Cai, Chen, Chen and Lu.; 2022. p. 939048.
33. Xun X, Cao Q, Hong P, Rai S, Zhou Y, Liu R, et al. Efficacy and Safety of Capecitabine for Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:899423.
 34. Ye F, Bian L, Wen J, Yu P, Li N, Xie X, et al. Additional capecitabine use in early-stage triple negative breast cancer patients receiving standard chemotherapy: a new era? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2022;22(1):261.
 35. Cochrane. Review Manager [Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>].
 36. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.
 37. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g5630.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van olaparib
(Lynparza®) voor de indicatie BRCA1/2
gemuteerde triple-negatieve hoog-risico
vroeg borstkanker

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 8 januari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022039794
Volgnummer	2023005460
Contactpersoon	mr. drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. R. Efe mw. M. Luyendijk
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	AstraZeneca

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15
6	Appendix—17
6.1	Appendix I: herberekening verdeling stadium I t/m IV—17
6.2	Appendix II: Scenario waarin de prijs van capecitabine verlaagd is—17

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor de behandeling van BRCA1/2 gemuteerde HER2-negatieve hoog-risico vroege borstkanker met olaparib (Lynparza®).

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik daarvan gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke waarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk daarmee behandeld zouden worden.

1.1 Geregistreerde indicatie

Olaparib (Lynparza®) is geregistreerd voor gebruik bij borst-, ovarium-, prostaat- en pancreaskanker. Bij borstkanker is olaparib reeds vergoed als:

- Monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties, die HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker hebben. Patiënten moeten eerder zijn behandeld met een anthracycline en een taxaan in de (neo)adjuvante of gemetastaseerde setting tenzij zij niet geschikt waren voor deze behandelingen. Patiënten met hormoonreceptor (HR)-positieve borstkanker moeten ook progressie hebben vertoond tijdens of na eerdere endocriene therapie, of beschouwd worden als ongeschikt voor endocriene therapie.

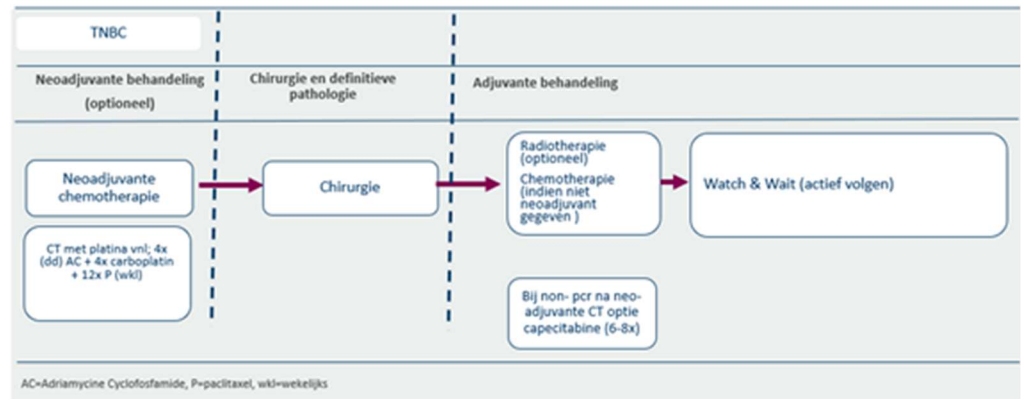
De registratiehouder vraagt nu vergoeding aan voor de volgende, nieuw geregistreerde indicatie bij borstkanker:

- Monotherapie of in combinatie met endocriene therapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties die HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium hebben en eerder behandeld zijn met neoadjuvante of adjuvante chemotherapie.^[1]

De HER2-negatieve patiëntenpopulatie kan worden onderverdeeld in triple-negatief (TNBC) en hormoonreceptor positief. Het Zorginstituut berekent in deze BIA alleen de budgetimpact van behandeling van de TNBC populatie.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Volgens de NABON/NIV richtlijn borstkanker (2019) bestaat de behandeling van volwassen patiënten met vroege invasieve borstkanker (zonder afstandsmetastasen) in de meeste gevallen uit chirurgie en radiotherapie; waar nodig, ondersteund met systemische (neo)adjuvante chemotherapie.^[2] Het leerartikel Mammacarcinoom van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG; 2022) beschrijft verder dat het voorkómen van afstandsmetastasen het doel van systemische therapie is. Systemische therapie kan neoadjuvant of adjuvant worden gegeven. Bij 'hoog-risico' TNBC patiënten is het advies om neoadjuvant te behandelen met een anthracycline en taxaan bevattend schema en aanvullend platina bevattende chemotherapie.^[3] Patiënten die na neoadjuvante chemotherapie en chirurgische resectie een pathologische complete respons (pCR; geen residuale ziekte) hebben, worden actief gevolgd. Indien patiënten na chirurgie geen pCR hebben wordt (off-label) adjuvant capecitabine aanbevolen. Na de adjuvante behandeling wordt de patiënt actief gevolgd. In **Figuur 1** is het behandelalgoritme voor patiënten met vroege TNBC schematisch weergegeven.



Figuur 1. Schematische weergave van de huidige behandelopties voor BRCA1/2 gemuteerde hoog-risico TNBC borstkanker

Voorgestelde plaats in het behandelalgoritme

Olaparib is nog niet opgenomen in de NABON/NIV richtlijn of de internationale ESMO richtlijn. Volgens de beroepsgroep zal adjuvant olaparib bij TNBC patiënten die reeds behandeld zijn met neoadjuvante chemotherapie op termijn de plaats innemen van capecitabine, dat in Nederland voor deze populatie de huidige standaardbehandeling is.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In 2022 was volgens het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) de incidentie van invasieve borstkanker in Nederland 15.804.^[4] Van deze patiënten bevond 94% zich in een vroeg stadium: 47% in stadium I, 39% in stadium II en 9% stadium in III (voor berekening, zie Appendix I). Dit komt neer op 14.906 patiënten met vroege invasieve borstkanker (**Tabel 2** rij 2).

Volgens het IKNL heeft 11% van alle met invasieve borstkanker gediagnostiseerde patiënten TNBC.^[5] In deze BIA gaat het Zorginstituut ervan uit dat dit percentage hetzelfde is voor patiënten met vroege invasieve borstkanker (stadium I-III). Naar schatting hebben dan 1.640 patiënten TNBC (11%*14.906 **Tabel 2** rij 3).

Een minderheid van de patiënten met borstkanker is draagster van de BRCA1/2 mutatie. Het Zorginstituut schat dat ongeveer 16,4% van de TNBC patiënten een BRCA1/2 mutatie heeft. Deze schatting is gebaseerd op de Nederlandse retrospectieve cohortstudie van Van den Broek et al (2015).^[6] In deze studie zijn 903 patiënten met vroege borstkanker (< 50 jaar) geïnccludeerd, die tussen 1974-2002 behandeld werden in het Nederlands Kanker Instituut. Van de 903 patiënten hadden 135 TNBC; 22 van hen hadden een BRCA1/2 mutatie (22/135=16,3%).^[6] Voor de BIA betekent dit dat 267 TNBC patiënten een BRCA1/2 mutatie hebben (16,3%*1.640 **Tabel 2** rij 4).

Olaparib is geregistreerd voor adjuvante behandeling van BRCA1/2 patiënten met een hoog risico. Volgens de beroepsgroep is er nog geen eenduidige definitie voor 'hoog-risico' patiënten. Wel wordt aan de hand van tumorkarakteristieken bepaald of patiënten een indicatie hebben voor neoadjuvante chemotherapie, dit geldt voor 'hoog-risico' patiënten. Ná neoadjuvante behandeling zijn patiënten tevens 'hoog-risico' als zij geen pCR hebben bereikt en dus restziekte hebben. Deze BIA gaat ervan uit dat TNBC-patiënten met een BRCA1/2 mutatie, die neoadjuvante behandeling krijgen en hierna nog restziekte (non-pCR) hebben, 'hoog-risico' patiënten zijn.

Volgens de notulen van de adviesessies van de registratiehouder met klinische experts wordt 90 - 95% van de TNBC patiënten neoadjuvant behandeld.^[7] In deze BIA gaat het Zorginstituut dienovereenkomstig uit van 95%. Volgens deze experts wordt van de 95% TNBC-patiënten ongeveer 90% behandeld met platinum-bevattende chemotherapie en 10% zonder (zie **Tabel 1**).

Tabel 1. Schatting verdeling systemische therapie (bron: klinisch experts, die door registratiehouder zijn geconsulteerd; zie notulen adviesessies)^[7]

TNBC
• 90 - 95% krijgt neoadjuvante chemotherapie
• 90% krijgt (neo)adjuvante chemotherapie met platinum
• 10% krijgt (neo)adjuvante chemotherapie zonder platinum

Voor een schatting van het aantal non-pCR patiënten gebruikte het Zorginstituut de uitkomsten van de meta-analyse van Caramelo et al. (2022). De meta-analyse

includeerde 31 publicaties. Volgens deze meta-analyse bereikt na neoadjuvante chemotherapie mét platinum 66% van de TNBC-patiënten met een BRCA1/2 mutatie pCR. Na neoadjuvante chemotherapie zonder platinum bereikt 30 - 40% van de patiënten pCR.^[8] Op basis van deze percentages gaat het Zorginstituut er in deze BIA vanuit dat 34% ($100\% - 66\% = 34\%$) van de patiënten, die neoadjuvante chemotherapie mét platinum hebben gehad, non-pCR zijn. Van de patiënten, die neoadjuvante chemotherapie zonder platinum hebben gehad, zijn 60 - 70% ($100\% - 40\%$ tot $100\% - 30\%$) non-pCR. De BIA berekening houdt voor de laatste groep 65% aan.

Het totaal aantal TNBC patiënten, dat in aanmerking komt voor behandeling met olaparib, berekent het Zorginstituut door het aantal TNBC patiënten met een BRCA1/2 mutatie te vermenigvuldigen met het percentage dat neoadjuvant behandeld wordt, de percentages patiënten dat wel en dat geen platinum krijgt en de bijbehorende percentages non-pCR. Meer specifiek, van de 267 TNBC patiënten met een BRCA1/2 mutatie worden 95% neoadjuvant behandeld, waarvan 90% met platinum (228 patiënten ($267 * 95\% * 90\%$)). Van deze patiënten zijn er 78 ($34\% * 228$) non-pCR (**Tabel 2** rij 5). Daarnaast worden er nog 25 patiënten ($267 * 95\% * 10\%$) behandeld zonder platinum en hiervan zijn er 16 patiënten non-pCR (**Tabel 2** rij 6). In totaal dus $78 + 16 = 94$ patiënten (**Tabel 2** rij 7).

Marktpenetratie

De beroepsgroep verwacht dat olaparib in de loop van de tijd de plaats van capecitabine zal innemen, maar specificeert niet hoe en hoe snel dit zijn beslag krijgt. De inzet van olaparib in de klinische praktijk is daardoor onzeker. Het Zorginstituut heeft in deze BIA aangenomen dat olaparib capecitabine voor de helft zal substitueren. Marktpenetratie percentages van 20% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 50% in jaar 3 zijn aangehouden.

Tabel 2. Geschat aantal patiënten met BRCA1/2 gemuteerde, HER2-negatieve vroege borstkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met olaparib

Rij		N
1	Incidentie borstkanker	15.804
2	Stadium I - III (94%)	14.906
3	Subtype TNBC (11%)	1.640
4	BRCA1/2 TNBC (16,3%)	267
5	(neo)adjuvante behandeling met platinum waarna non-pCR TNBC ($95\% * 90 * 34\%$)	78
6	(neo)adjuvante behandeling zonder platinum waarna non-pCR TNBC ($95\% * 10 * 65\%$)	16
7	Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling	94

N.B.: BRCA1/2: breast cancer, pCR: pathologische complete response; TNBC: triple negatieve borstkanker

2.2 Substitutie

Voor TNBC patiënten met non-pCR na neoadjuvante behandeling geldt dat op dit moment capecitabine de standaardbehandeling is. Er wordt daarom rekening gehouden met substitutie van capecitabine.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Olaparib

De AIP van olaparib bedraagt €44,37 per 150 mg tablet.^[9] De aanbevolen dosering bedraagt 300 mg 2x per dag voor maximaal 1 jaar of tot ziekterecidief of

onaanvaardbare toxiciteit, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.^[1] De gemiddelde behandelduur in de OlympiA studie was 307,2 dagen. De totale kosten komen neer op **€54.536,44** per patiënt per jaar.

Tabel 3. Kosten per patiënt per jaar voor toepassing van olaparib bij BRCA1/2 gemuteerde, HER2-negatieve hoog-risico vroege borstkanker

	Olaparib
Aanbevolen dosering	2x per dag 300 mg voor maximaal 1 jaar of tot terugkeer van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet
AIP per tablet 150 mg	€44,37
Behandelduur in dagen	307,2
Aantal tabletten	1229
Totale kosten per patiënt per behandeling	€54.536,44
Kosten eerste halfjaar	€32.398,76
Resterende kosten in vervolgjaar	€22.137,67

Afkortingen: AIP, apotheekinkoopprijs

Capecitabine

De aanbevolen dosering van capecitabine als monotherapie is 1250 mg/m² lichaamsoppervlak iedere 12 uur gedurende 2 weken gevolgd door 1 week rust (cyclusduur van 3 weken).^[10] De AIP van capecitabine bedraagt €0,45 per 150 mg tablet en €1,52 per 500 mg tablet.^[9] Voor de berekening van de dosering per toediening wordt het gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,71 m² uit de OlympiA-studie aangehouden. Dit komt neer op 2137,50 mg per dosis. Dit vertaalt zich in 4 tabletten van 500 mg en 1 tablet van 150 mg. De kosten per dosis komen daarmee neer op €6,53 (=4*€1,52)+ €0,45). De kosten per cyclus komen neer op €182,86 (=28*€6,54). De totale kosten van de behandeling van maximaal 8 cycli (behandelduur: 24 weken) komen neer op **€1.462,87 (=8*€182,86)**.

Op basis van de CREATE-X studie, acht het Zorginstituut het niet waarschijnlijk dat alle patiënten de 8 cycli capecitabine afmaken.^[11] Slechts 37,8% van de patiënten behandeld met adjuvant capecitabine (na neoadjuvante chemotherapie), maakt de geplande 8 cycli af volgens de standaard dosering. Een relatieve dosisintensiteit (ontvangen dosis / geplande dosis) van 78,7% werd gerapporteerd.^[11] In deze BIA gaat het Zorginstituut er daarom vanuit dat de kosten van behandeling met capecitabine **€1.151,28 (78.7% * €1.462,87)** bedragen.

Capecitabine is een chemotherapie waarvoor al jaren verschillende generieken op de markt beschikbaar zijn. Op basis van declaratie data uit 2022 is bekend dat de gemiddelde prijs van capecitabine, voor adjuvante behandeling van patiënten met HER2- borstkanker waarbij ziekteresidu is na neoadjuvante chemotherapie en resectie, ongeveer €143 per patiënt bedroeg in 2022.^[12] Aangezien de behandelkosten op basis van gedeclareerde data een betere weergave lijken van de daadwerkelijke prijzen en dit een aanzienlijk verschil is met de gemiddelde prijs op basis van de lijstprijs, heeft het Zorginstituut een scenario doorgerekend waarbij de prijs van capecitabine gebaseerd is op de gedeclareerde prijs.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Van de patiënten met invasieve borstkanker heeft 47% stadium I, 39% stadium II en 9% stadium III borstkanker
- 11% van hen heeft subtype TNBC
- Van de TNBC patiënten heeft 16,3% een BRCA 1/2 mutatie
- 95% van de TNBC subpopulatie wordt neoadjuvant behandeld, waarvan 90% met platinum en 10% zonder platinum.
- 34% van de met platinum behandelde TNBC patiënten en 65% van de zonder platinum behandelde TNBC patiënten bereikt geen pCR
- Capecitabine en olaparib hebben therapeutisch gelijke waarde bij deze patiëntenpopulatie
- De marktpenetratie is 20% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 50% in jaar 3. In scenario analyses zijn nog een minimum en maximum scenario doorgerekend waarbij de marktpenetratie (minimum) 7,5%, 15%, 25% en (maximum) 57,5%, 65% en 75% in jaar 1,2 en 3.
- Patiënten stromen halfjaarlijks in
- De behandelduur van olaparib is 307,2 dagen
- Patiënten ontvangen 78,7% van de maximale dosering van capecitabine
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw
- Er wordt geen rekening gehouden met testkosten voor het vaststellen van een BRCA-mutatie. De registratiehouder heeft echter aangegeven wel een toename in testen te verwachten bij opname in het pakket.
- Het gemiddeld lichaamsoppervlak is 1,71 m²
- In een scenario zijn de behandelkosten gebaseerd op de daadwerkelijk gedeclareerde kosten voor capecitabine, deze €143 per patiënt

3 Budgetimpactanalyse

In **Tabel 4** staat een overzicht van de budgetimpact wanneer olaparib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de TNBC populatie. Hierbij zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn buiten beschouwing gelaten. In **Tabel 5** en **Tabel 6** zijn de twee scenario's weergegeven waarbij de marktpenetratie percentages zijn gevarieerd. Het scenario waarin de prijs van capecitabine verlaagd is heeft relatief weinig impact op de totale budget impact (zie Appendix II).

Tabel 4. Raming van totale kosten van toevoeging van olaparib aan behandelarsenaal voor TNBC populatie

Jaar	Markt-penetratie	Cohort	N patiënten	Totale kosten olaparib/jaar	Totale kosten capecitabine/jaar	Totale meerkosten olaparib/jaar
1	20%	1 (1e halfjaar)	19	€ 615.576	€ 21.874	€ 593.702
2	40%	2 (1e halfjaar)	38	€ 1.231.153	€ 43.749	€ 1.608.020
	20%	1 (2e halfjaar)	19	€ 420.616	n.v.t.	
3	50%	3 (1e halfjaar)	47	€ 1.522.742	€ 54.110	€ 2.309.863
	40%	2 (2e halfjaar)	38	€ 841.232	n.v.t.	

Tabel 5. Raming van totale kosten van toevoeging van olaparib aan behandelarsenaal voor TNBC populatie - minimum scenario

Jaar	Markt-penetratie	Cohort	N patiënten	Totale kosten olaparib/jaar	Totale kosten capecitabine/jaar	Totale meerkosten olaparib/jaar
1	7,5%	1 (1e halfjaar)	7	€ 226.791	€ 8.059	€ 218.732
2	15%	2 (1e halfjaar)	14	€ 453.583	€ 16.118	€ 592.428
	7,5%	1 (2e halfjaar)	7	€ 154.964	n.v.t.	
3	25%	3 (1e halfjaar)	24	€ 777.570	€ 27.631	€ 1.059.867
	15%	2 (2e halfjaar)	14	€ 309.927	n.v.t.	

Tabel 6 Raming van totale kosten van toevoeging van olaparib aan behandelarsenaal voor TNBC populatie - maximum scenario

Jaar	Markt-penetratie	Cohort	N patiënten	Totale kosten olaparib/jaar	Totale kosten capecitabine/jaar	Totale meerkosten olaparib/jaar
1	57,5%	1 (1e halfjaar)	54	€ 1.749.533	€ 62.169	€ 1.687.364
2	65%	2 (1e halfjaar)	61	€ 1.976.324	€ 70.228	€ 3.101.531
	57,5%	1 (2e halfjaar)	54	€ 1.195.434	n.v.t.	
3	75%	3 (1e halfjaar)	71	€ 2.300.312	€ 81.741	€ 3.568.969
	65%	2 (2e halfjaar)	61	€ 1.350.398	n.v.t.	

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een inschatting van de potentiële meerkosten van vergoeding van olaparib (Lynparza®) voor de indicatie BRCA1/2 gemuteerde triple-negatieve hoog-risico vroege borstkanker (TNBC). Het Zorginstituut gaat ervan uit dat olaparib de huidige standaardbehandeling met capecitabine, na 3 jaar voor de helft substitueert. Op basis van een marktpenetratie van 20% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 50% in jaar 3 zullen in het derde jaar na introductie naar verwachting 47 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met olaparib (Lynparza®). Rekening houdend met substitutie van capecitabine zullen in het derde jaar de meerkosten ongeveer €2,3 miljoen bedragen. Het Zorginstituut heeft tevens twee scenario's doorgerekend waarbij de marktpenetratie percentages gevarieerd zijn. Op basis hiervan verwacht het Zorginstituut dat de meerkosten minimaal €1,1 miljoen en maximaal €3,6 miljoen zullen bedragen in het derde jaar na introductie.

In deze BIA is er onzekerheid over het aantal patiënten dat daadwerkelijk met olaparib behandeld zal worden. Onduidelijk is hoeveel patiënten (neo)adjuvant behandeld worden, welke patiënten daarna als hoog-risico worden beschouwd en in hoeverre olaparib de huidige standaardbehandeling (capecitabine) zal vervangen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15 januari 2023.

5 Referenties

1. European Medicines Agency (EMA). Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Lynparza, INN-olaparib 2022. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_nl.pdf].
2. NABON/NIV. Richtlijn Borstkanker. 2019. [Available from: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>].
3. NtvG. Leerartikel Mammacarcinoom. 2022.
4. Integraal Kankercentrum Nederland. Nederlandse Kanker Registratie Cijfers. 2022. [Available from: <https://iknl.nl/borstkankercijfers#:~:text=In%202022%20kregen%20in%20Nederland,27%20vrouwen%overlijdt%20aan%20borstkanker>].
5. Integraal Kankercentrum Nederland. Incidentie borstkanker. 2021. [Available from: <https://iknl.nl.nkr-cijfers>].
6. van den Broek AJ, de Ruiter K, van 't Veer LJ, et al. Evaluation of the Dutch BRCA1/2 clinical genetic center referral criteria in an unselected early breast cancer population. *European Journal of Human Genetics* 2015; 23: 588-95.
7. Astrazeneca. Notulen adviesraad Olympia - data on file. 2022.
8. Caramelo O, Silva C, Caramelo F, et al. Efficacy of different neoadjuvant treatment regimens in BRCA-mutated triple negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hered Cancer Clin Pract* 2022; 20: 34.
9. Z-index. taxe oktober 2023.
10. Farmacotherapeutisch Kompas. Capecitabine. [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/capecitabine>].
11. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 2017; 376: 2147-59.
12. Vektis. Zorgprisma - inzichten in de zorg. 2022. [Available from: <https://www.zorgprisma.nl/ibmcognos/bi/>].

6 Appendix

6.1 Appendix I: herberekening verdeling stadium I t/m IV

Op de website van het IKNL staat de stadiumverdeling voor borstkanker gerapporteerd waarbij DCIS ook is geïnccludeerd (zie **Tabel 7**).^[5] Omdat dit een voorstadium is van borstkanker, is de verdeling van stadium I t/m IV herberekend. Dit is weergegeven in **Tabel 8**.

Tabel 7. Stadiumverdeling voor vrouwen, 2021. Bron: IKNL

Stadium	%
DCIS	12%
Stadium I	41%
Stadium II	34%
Stadium III	8%
Stadium IV	5%

Afkortingen: DCIS, ductaal carcinoma in situ

Tabel 8. Herberekening stadiumverdeling

Stadium	%
Stadium I	47%
Stadium II	39%
Stadium III	9%
Stadium I - III	94%
Stadium IV	6%

6.2 Appendix II: Scenario waarin de prijs van capecitabine verlaagd is

Tabel 9. Raming van totale kosten van toevoeging van olaparib aan behandelarsenaal voor TNBC populatie – scenario met lagere prijs van capecitabine

Jaar	Markt-penetratie	Cohort	N patiënten	Totale kosten olaparib/jaar	Totale kosten capecitabine/jaar	Totale meerkosten olaparib/jaar
1	20%	1 (1e halfjaar)	19	€ 615.576	€ 2.726	€ 612.850
2	40%	2 (1e halfjaar)	38	€ 1.231.153	€ 5.452	€ 1.646.317
	20%	1 (2e halfjaar)	19	€ 420.616	n.v.t.	
3	50%	3 (1e halfjaar)	47	€ 1.522.742	€ 6.744	€ 2.357.230
	40%	2 (2e halfjaar)	38	€ 841.232	n.v.t.	