Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

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

T +31 (0)20 797 85 55

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

Minister voor Medische Zorg en Sport
t.a.v. Directie GMT
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020009519

Datum 19 maart 2020
Betreft Pakketadvies olaparib (Lynparza®)

Onze referentie
2020009519

Geachte heer Bruins,

Zorginstituut Nederland adviseert u over olaparib als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of peritoneaal carcinoom die een volledig of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie afgerond. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van genoemd middel in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

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

Het Zorginstituut heeft olaparib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria[1]: effectiviteit[2], kosteneffectiviteit[3], noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria.

[1] Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl
[2] Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl
[3] Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
19 maart 2020

Onze referentie
2020009519

Integrale weging pakketcriteria
Olaparib voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van wetenschap en praktijk' voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of peritoneaal carcinoom die een volledig of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.

In een gerandomiseerd onderzoek (SOLO1) werd olaparib vergeleken met actief volgen, wat de huidige standaardbehandeling is. Na een mediane follow-up periode van 41 maanden, was de geschatte 3-jaars-progressievrije overleving 60% in de olaparib groep en 27% in de actief volgen groep. (De hazard ratio (HR) was 0,30 (95%; 0,23-0,41). De kans op progressievrije overleving is aanzienlijk verhoogd en voldoet aan de PASKWIL-criteria die de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (commissie BOM) hanteert voor een klinisch effect.

De data van de SOLO1 zijn te prematuur om een uitspraak te kunnen doen over het effect van olaparib op algehele overleving. De immaturiteit van de data is voor de commissie BOM reden om haar positieve advies over olaparib als voorlopig te bestempelen. De EMA heeft de fabrikant verplicht om een heranalyse in te dienen als de data ongeveer 60% matuur zijn, uiterlijk in 2023.

Toepassing van olaparib bij de genoemde indicatie zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €8,9 miljoen in het 3^{e} jaar na opname in het pakket.
Over de behandelduur bestaat onzekerheid: Bij patiënten zonder aanwijzingen voor een recidief dient de therapie na 2 jaar te stoppen. Voor patiënten met een aanhoudende partiële respons kan de therapie na 2 jaar doorgaan.

Olaparib tabletten en capsules hebben verscheidene geregistreerde indicaties die eerder automatisch het pakket zijn ingestroomd als medisch specialistische zorg. Olaparib en niraparib, een andere PARP-remmer, worden nu al ingezet in een latere lijn van de behandeling van de nu voorliggende indicatie. Door inzet van olaparib in een eerdere behandellijn bij deze indicatie treedt er dus een verschuiving van de kosten op.

De kosteneffectiviteitsradio (ICER) is door de aanvrager bepaald op €10.688/QALY. Op basis van de ziektelast van 0,65 is een referentiewaarde van €50.000/QALY relevant. De kans dat olaparib kosteneffectief is ten opzichte van actief volgen is 89% bij deze referentiewaarde. Het Zorginstituut acht de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende kwaliteit, wel zijn er enkele belangrijke onzekerheden bij de beoordeling van de kosteneffectiviteit. De algehele overlevingsdata zijn immatuur en daarmee een onzekere factor in de kosteneffectiviteitsanalyse. Tevens laten gevoeligheidsanalyses zien dat de kosteneffectiviteitsanalyse sterk afhankelijk is van het percentage patiënten dat nogmaals een PARP-remmer als vervolgbehandeling krijgt.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
19 maart 2020

Onze referentie
2020009519

Pakketadvies:
Het Zorginstituut ziet, net als de commissie BOM, olaparib voor de bovengenoemde indicatie als een geneesmiddel met potentie en onzekerheden. De verwachte meerkosten zijn 8,9 miljoen. Ik herhaal die hieronder nogmaals:

- De data zijn te prematuur om een uitspraak te kunnen doen over een effect van olaparib op algehele overleving, waardoor er onzekerheid bestaat over de toegevoegde waarde van olaparib in de genoemde plaats in de behandeling op langere termijn.
- Het is onbekend hoe in de praktijk om wordt gegaan met een behandelduur van 2 jaar.
- Het is onzeker hoeveel patiënten een PARP-remmer krijgen als vervolgbehandeling.
- Voor deze aandoening zullen nieuwe therapieën ontwikkeld worden die zullen concurreren met deze therapie.

Na weging van de 4 pakketcriteria, komt het Zorginstituut tot het volgende advies:
Het Zorginstituut adviseert u olaparib voor bovengenoemde indicatie op te nemen in het pakket. Gelet op de aanzienlijke winst in progressievrije overleving, het geringe financiële risico bij toegang tot het pakket en de grote kans op kosteneffectiviteit is een snelle toegang voor olaparib voor de bovengenoemde indicatie gewenst.

Het Zorginstituut ziet ook dat er sprake is van onzekerheden voor olaparib in de genoemde indicatie. In die zin is de toelating van olaparib tot het pakket voorlopig. Het Zorginstituut zal overgaan tot een herbeoordeling op het moment dat:
- er meer inzicht is in de ontwikkeling van deze onzekerheden (overlevingswinst, duur van de behandeling en aantal patiënten dat als vervolgbehandeling ook een PARP remmer krijgt),
- er sprake is van indicatie-uitbreidingen of
- toelating tot de markt van andere PARP-remmers

Gepast gebruik
Voordat met olaparib gestart kan worden in de genoemde indicatie, moet bij patiënten zijn vastgesteld dat er sprake is van een BRCA1 of BRCA2 mutatie door middel van genetische diagnostiek op tumormateriaal. Deze tests vinden nu al plaats, echter de organisatie rondom het testen kan verschillen per centrum. Er wordt door de betrokken beroepsgroepen gewerkt aan een landelijke implementatie voor een uniforme werkwijze om tijdig de mutatie te kunnen vaststellen.
Het Zorginstituut zal in overleg gaan met de beroepsgroep over gepast gebruik: over een behandelduur van twee jaar en het beleid met betrekking tot inzetten van een PARP remmer als vervolgbehandeling.

Evaluatie
Indien olaparib in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik van olaparib actief gaan volgen. Wij zullen u uiterlijk in 2023 informeren over onze bevindingen.

Zorginstituut Nederland kijkt hierbij naar de volgende punten in de context van

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
19 maart 2020

Onze referentie
2020009519

het behandellandschap:

- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming.
- De inzet van de gepast gebruik afspraken met betrekking tot de duur van de behandeling en het beleid met betrekking tot inzetten van een PARP remmer als vervolgbehandeling.

Ook de ontwikkelingen in het testen op de BRCA1/2 mutatie zullen door het Zorginstituut worden gevolgd.

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

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport olaparib (Lynparza®) als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 21 januari 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019041617
Volgnummer	2019050526
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris Ltran@zinl.nl
Auteur	mw. dr. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9
1.1 Aanleiding 9
1.2 Achtergronden 11

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15
2.1 Vraagstelling 15
2.2 Zoekstrategie 16
2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19
3.1 Resultaten literatuursearch 19
3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19
3.3 Gunstige effecten interventie 20
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 29

Bijlage 1: Zoekstrategie 31

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 35

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37

Bijlage 5: Baseline tabel 39

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 41

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 43

Literatuur 45

Afkortingen

Afkorting	**Omschrijving**
AML	Acute myeloïde leukemie
BER-enzymen	base-excisiereparatie-enzymen
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Commissie BOM	Commissie ter beoordeling van oncologische middelen van de NVMO
DSB's	DNA-dubbelstrengsbreuken
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FACT-O	functional assessment of cancer therapy Ovarian Symptom Index
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HHR	Homologe recombinatie
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NVMO	Nederlandse vereniging voor medische oncologie
NVOG	Nederlandse vereniging voor obstetrie en gynaecologie
OS	Algehele overleving (overall survival)
PARP	poly-(ADP-ribose)-polymerase
PFS	Progressievrije overleving (progression free survival)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TFST	Tijd tot volgende behandeling (time to first subsequent treatment)
TOI	Trial outcome index afgeleid van FACT-O vragenlijst

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van olaparib (Lynparza®) als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie. Olaparib is daarbij vergeleken met placebo (actief volgen) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Uit één gerandomiseerd onderzoek (SOLO1) bleek dat olaparib de kans op progressievrije overleving aanzienlijk verhoogt, vergeleken met placebo (HR 0,30 (95% BI 0,23 tot 0,41)). Het effect is klinisch relevant.

De data zijn te prematuur om een uitspraak te kunnen doen over een effect van olaparib op algehele overleving. De mediane follow-up tijd in SOLO1 was 41 maanden, wat vrij kort is gelet op de levensverwachting met de gebruikelijke behandeling (actief volgen).

De beschikbare informatie over het effect van olaparib op kwaliteit van leven is erg beperkt.

SOLO1 liet zien dat olaparib, vergeleken met placebo, een klinisch relevant risico geeft op interventiegerelateerde, ernstige bijwerkingen (graad 3-5) (ongeveer een 7 keer zo groot risico). Het risico op staken van de behandeling vanwege bijwerkingen was ook klinisch relevant (ongeveer 5 keer groter). Van de andere kant stelt het gebruik van olaparib de noodzaak uit voor vervolgbehandelingen, die wellicht ook betekenisvolle ongunstige effecten hebben.

De beschikbare veiligheidsgegevens geven aan dat olaparib geassocieerd is met ernstige bijwerkingen o.a. op hematologisch en gastro-intestinaal gebied. Anemie wordt eventueel behandeld met dosisreductie, staken van de behandeling of bloedtransfusie. In SOLO1 waren de meeste bijwerkingen behandelbaar. De marktvergunning voor olaparib voorziet in extra monitoring.

De ervaring met olaparib is beperkt. Het gebruiksgemak is acceptabel. Olaparib is wat beperkter toepasbaar dan de gebruikelijke behandeling (actief volgen) maar het Zorginstituut vindt de toepasbaarheid niettemin acceptabel.

De eindconclusie luidt: olaparib als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie heeft een therapeutische meerwaarde t.o.v. placebo (actief volgen) en voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 20 januari 2020.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van olaparib als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam olaparib (Lynparza®) type toedieningsvorm filmomhulde tabletten met 100 of 150 mg olaparib
Geregistreerde indicatie: <u>Te beoordelen indicatie</u> Onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd (FIGO stadia III en IV), BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een respons (volledige of partiële) vertonen na voltooien van eerstelijns platinabevattende chemotherapie. <u>Overige geregistreerde indicaties</u> Zie het vak 'bijzonderheden' onder aan deze tabel.
Claim van de fabrikant: Olaparib toegevoegd na standaard eerstelijns behandeling, een combinatie van debulkingchirurgie en chemotherapie, bij gevorderd BRCA 1/2 gemuteerd ovariumcarcinoom, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van actief volgen (Watch & Wait).
Doseringsadvies: 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. Patiënten kunnen de behandeling voortzetten tot radiologische ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 2 jaar als er na een behandeling van 2 jaar geen radiologisch bewijs is van ziekte. Patiënten met bewijs van ziekte na 2 jaar die naar mening van de behandelende arts verder voordeel kunnen behalen uit het voortzetten van de behandeling kunnen langer dan 2 jaar worden behandeld. Voorafgaand aan een eerstelijns onderhoudsbehandeling met olaparib voor hooggradig epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom moet bij patiënten zijn vastgesteld dat er sprake is van schadelijke of vermoedelijk schadelijke kiembaan en/of somatische mutaties in het borstkankergen (BRCA) 1 of 2 door middel van een gevalideerde test. Genetische counseling voor patiënten die worden getest op BRCA1/2-mutaties dient volgens de lokale regelgeving te worden uitgevoerd.
Samenstelling: Elke filmomhulde tablet bevat 100 dan wel 150 mg olaparib.
Werkingsmechanisme: Olaparib is een sterke remmer van menselijke poly-(ADP-ribose)-polymerase-enzymen (PARP-1, PARP-2 en PARP-3) en 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.

PARP's zijn nodig voor een efficiënt herstel van enkelstrengsbreuken in DNA. Een belangrijk aspect bij herstel door PARP is dat het PARP zichzelf na de chromatinemodificatie automodificeert en loskoppelt van het DNA om plaats te maken voor base-excisiereparatie-enzymen (BER-enzymen). Wanneer olaparib wordt gebonden aan de actieve plaats van DNA-geassocieerd PARP, verhindert dit middel de dissociatie van PARP, waardoor dit vastzit op het DNA en herstel wordt verhinderd. Bij celreplicatie leidt dit ook tot DNA-dubbelstrengsbreuken (DSB's) wanneer de replicatievork de PARP-DNA-adducten bereikt. Bij normale cellen kunnen deze DNA-DSB's effectief worden hersteld door middel van homologe recombinatie (HHR). In kankercellen waarbij functionele componenten van HHR zoals BRCA1 of 2 ontbreken, kunnen DNA-DSB's niet accuraat of effectief worden hersteld. In plaats daarvan worden alternatieve en foutgevoelige mechanismen geactiveerd, zoals het klassieke mechanisme van niet-homologe 'end-joining', wat een verhoogde genomische instabiliteit tot gevolg heeft. Na een aantal replicatieronden kan de genomische instabiliteit een onhoudbaar niveau bereiken en resulteren in het afsterven van kankercellen, aangezien kankercellen al een hogere mate van DNA-schade hebben dan normale cellen.

Bijzonderheden:
Olaparib (100 en 150 mg tabletten) is een medisch specialistisch geneesmiddel dat in de 'sluis' geplaatst is voor de te beoordelen indicatie. Het Zorginstituut heeft olaparib niet eerder beoordeeld. Andere indicaties van olaparib tabletten en een capsule (50 mg) zijn eerder het pakket ingestroomd als medisch specialistische zorg. Dit wordt hieronder toegelicht, maar valt buiten het bestek van deze beoordeling.

Olaparib tabletten (100 en 150 mg) zijn geregistreerd voor de volgende indicaties, naast de te beoordelen indicatie:

- Onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinasensitief recidief hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een respons (volledige of partiële) vertonen op platinabevattende chemotherapie.

- 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 patiënten 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.

Olaparib capsules (50mg) zijn geregistreerd voor de volgende indicatie:

- Monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een BRCA-gemuteerd (in de kiembaan en/of somatisch) platinasensitief recidief hooggradig sereus epitheliaal ovarium-, tuba-of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op platinabevattende chemotherapie.

Olaparib tabletten (100 mg en 150 mg) en capsules (50g) zijn niet uitwisselbaar vanwege van de verschillen in de dosering en biologische beschikbaarheid van elke formulering.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Ovariumcarcinoom komt met name voor bij vrouwen ouder dan 50 jaar, na de overgang. De precieze oorzaak is niet bekend. Er zijn verschillende aanwijzingen dat het risico op ovariumcarcinoom gecorreleerd is met ovulatie. Bijvoorbeeld, hoe lager het aantal zwangerschappen hoe hoger het risico. Daarnaast hebben eerstegraads verwanten van patiënten een verhoogd risico.[1]

In het algemeen wordt het ontstaan van kanker gekenmerkt door een opeenstapeling van mutaties in het DNA.[2] BRCA1/2 genen coderen voor eiwitten die homologe DNA-reparaties kunnen bewerkstelligen. Er zijn echter veel meer genen betrokken bij homologe reparatie van DNA schade herstel. Bij het ovariumcarcinoom blijkt ongeveer 50% van de patiënten een fout in hun homologe reparatie vermogen te hebben, door allerlei genetische of epigenetische afwijkingen, waarvan BRCA mutaties de grootste groep is met ongeveer 20%.[3] Bij ovariumcarcinoom komen zowel kiembaan als somatische mutaties voor in BRCA1/2.[3]

Meer dan 90% van de ovariumcarcinomen ontstaat in het epitheel.[1] De vaakst voorkomende en meest lethale soort epitheliaal ovariumcarcinoom is het hooggradig sereus carcinoom. Het wordt onderverdeeld naar de vermoedelijke plaats van ontstaan: de eierstok (ovarieel-), de eileider (tubair-) of het buikvlies (primair peritoneaal carcinoom).[4]

17 tot 18% van de patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom heeft een BRCA1 of -2 mutatie.[5, 6] De verhouding tussen kiembaan en somatische BRCA1/2 mutaties is ongeveer 60% versus 40%.[6]

1.2.2 Symptomen en ernst

Het ovariumcarcinoom geeft meestal pas laat in het verloop van de ziekte klachten. Daardoor heeft 70% van de vrouwen met een ovariumcarcinoom bij de diagnose al een hoog stadium van de ziekte (stadium IIb of hoger). De klachten zijn meestal aspecifiek en bestaan uit: vage gastro-intestinale klachten, toename van de buikomvang en problemen met mictie of defecatie. De diagnose wordt gesteld aan de hand van lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek (o.a. op de tumormerker CA-125) en beeldvormend onderzoek.[8]

De belangrijkste prognostische factor voor het ovariumcarcinoom is het stadium zoals vastgesteld door de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO):[8]

Stadium I: de tumor is beperkt tot het ovarium
Stadium II: er zijn metastasen in het bekkengebied
Stadium III: er zijn metastasen naar het peritoneum buiten het bekken en/of metastasen naar retroperitoneale lymfeklieren
Stadium IV: er zijn metastasen naar organen op afstand zoals de lever of de milt[1]

Bij de hogere stadia (IIb en hoger) zijn de belangrijkste prognostische factoren, naast het FIGO-stadium, de differentiatiegraad van de tumor, de Karnofsky-index

(een maat voor hoe de patiënt functioneert) en de diameter van de grootste laesie na de primaire debulkingoperatie.

De prognose en het beloop van het tubacarcinoom en het extra-ovarieel (primair peritoneaal) carcinoom zijn vergelijkbaar met die van het ovariumcarcinoom. De indeling en de behandeling zijn dan ook dezelfde.[8]

De vijfjaarsoverleving van patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom (FIGO IIb en hoger) bedraagt 20%-60%.[8] Patiënten met een BRCA1/2 mutatie hebben een langere levensverwachting, waarschijnlijk vanwege een betere respons op platinumhoudende chemotherapie.[4] De vijfjaarsoverleving van Nederlandse patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom, FIGO stadium III of IV, is 62% en 70% respectievelijk bij patiënten met een BRCA1 en -2 mutatie.[9]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De 10-jaars prevalentie van alle in 2018 nog in leven zijnde vrouwen bij wie in de afgelopen 10 jaar ooit epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal[1] carcinoom is vastgesteld bedroeg in Nederland 5477 vrouwen.[10] In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1400 vrouwen ovariumcarcinoom vastgesteld.[11] Van de 1417 vrouwen waarbij in 2018 een ovariumcarcinoom is vastgesteld, betrof het in 1342 gevallen een epitheliaal ovariumcarcinoom, primair peritoneaal of tubacarcinoom.[11] Jaarlijks overlijden ongeveer 1000 vrouwen aan ovarium- of tuba carcinoom.[12]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Na de diagnose stadium III-IV ovariumcarcinoom bestaat de behandeling uit een combinatie van chirurgie en chemotherapie. Dit wordt hieronder in detail besproken.

<u>NVOG richtlijn Epitheliaal ovariumcarcinoom (2012[2])[8]</u>

De richtlijn geeft aan dat de behandeling van het hoog stadium ovariumcarcinoom bestaat uit de combinatie van primaire debulking chirurgie gevolgd door minimaal zes driewekelijkse kuren met chemotherapie. Onder primaire debulking wordt verstaan het verwijderen van de adnexen, de uterus, ten minste het infracolische deel van het omentum evenals resectie van alle macroscopische tumor. De huidige standaard chemotherapie voor het stadium IIb-IV is de combinatietherapie met:

- paclitaxel
- carboplatine

  of
- paclitaxel
- cisplatine

Bij patiënten bij wie een primaire tumor debulking chirurgie een contra-indicatie is, kan primair worden gestart met inductiechemotherapie gevolgd door interval debulking chirurgie na drie chemokuren. In de richtlijn wordt aangegeven dat het geven van drie kuren neoadjuvante platinum bevattende chemotherapie gevolgd door interval debulking en nog minstens 3 kuren platinumbevattende chemotherapie de behandeling van voorkeur is wegens een lagere morbiditeit en een vergelijkbare overleving ten opzichte van primaire debulking gevolgd door minstens 6 kuren platinum bevattende chemotherapie.

Er wordt tevens aangegeven dat intraperitoneale chemotherapie (IP) voor patiënten stadium III ovariumcarcinoom (schema van Armstrong) die een complete of optimale debulking hebben ondergaan, waarbij de eventueel nog aanwezige

[1] De IKNL registratie gebruikt de categorie 'extra-ovarieel carcinoom'.

[2] De richtlijn is in 2012 geautoriseerd. Sommige modules zijn recenter, zoals die over HIPEC (2018).

intraperitoneale restlaesies ≤1 cm tot een betere en ziektevrije en algehele overleving leidt ten opzichte van de op dat moment geldende standaard intraveneus, cisplatina combinatiechemotherapie. De behandeling gaat echter wel gepaard met forse toxiciteit. Om deze reden wordt geadviseerd om de behandeling plaats te laten vinden in centra die daar ervaring mee hebben opgebouwd.
Voor patiënten met primair stadium III ovariumcarcinoom bij wie behandeling met neo-adjuvante chemotherapie en intervaldebulking noodzakelijk is, dient behandeling met Hyperthermic Intraperitoneaal Chemotherapy (HIPEC) te worden aangeboden zoals beschreven in de betreffende studie door van Driel et al, 2018.

Na behandeling van epitheliaal ovariumcarcinoom bestaat de nazorg en nacontrole uit drie elementen:
1. Voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.
2. Detectie van nieuwe manifestaties van de primair behandelde kanker of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten.
3. Evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan.

Advies Commissie BOM van de NVMO (2019)
Het meeste recente advies van de Commissie BOM (augustus 2019) beschrijft de standaardbehandeling in Nederland voor primair gediagnosticeerd gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom als volgt: chirurgische resectie in combinatie met platinumbevattende chemotherapie. Bij patiënten met stadium III epitheliaal ovariumcarcinoom, behandeld met neoadjuvante chemotherapie, wordt bij intervaldebulking HIPEC toegevoegd aan de behandeling. Onderhoudsbehandeling na primaire behandeling is geen standaardbehandeling in Nederland.[7] Overigens heeft de Commissie BOM in december 2013 een negatief advies afgegeven voor het toepassen van bevacizumab als toevoeging aan de primaire behandeling.[13]

In augustus 2019, aangevuld met een rectificatie in december 2019, heeft de Commissie BOM een voorlopig positief advies gegeven voor het toepassen van olaparib bij vrouwen met een primair gediagnosticeerd stadium III en IV BRCA-gemuteerd epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom, die respons hebben na platinumbevattende chemotherapie.[7, 14] Wanneer de gegevens van de algehele overleving bekend worden, zal de Commissie BOM deze tevens beoordelen.[7, 14]

Nederlands beleid voor behandeling van recidieven
De behandeling van recidieven valt buiten de beoordelingsvraag. Niettemin volgt een korte beschrijving van het huidige beleid, omdat sommige aspecten ter sprake komen later in het rapport.

Volgens de NVOG richtlijn bestaat de standaardbehandeling van recidief ovariumcarcinoom uit chemotherapie. In individuele gevallen kan chirurgie en/of radiotherapie ook deel uitmaken van het behandeltraject.[8]

Een advies van de Commissie BOM (september 2019) zegt dat de standaardbehandeling van gerecidiveerd, platinumsensitief ovariumcarcinoom een platinumbevattend regime is. Indien er een respons optreedt, kan in geval van een hooggradig sereus of endometrioïd ovariumcarcinoom (eventueel met een BRCA-mutatie) onderhoudsbehandeling met olaparib, niraparib of rucaparib (alle drie zijn PARP remmers) gestart worden. Overigens is rucaparib nog niet beschikbaar in Nederland. De winst in PFS groter is bij patiënten met een BRCA-mutatie (kiembaan

of somatisch) dan bij patiënten zonder een BRCA mutatie. Bij een gerecidiveerd platinumsensitief ovariumcarcinoom kan ook gekozen worden voor carboplatine-gemcitabine-bevacizumab (volgens het OCEANS-schema).[15]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet olaparib (Lynparza®) als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA 1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie
Interventie	Olaparib tweemaal daags twee tabletten van 150 mg De behandelduur is 2 jaar, tenzij progressie eerder optreedt.
Controle-interventie	Actief volgen[a]
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving (OS)[b] Kwaliteit van leven Incidentie ernstige ongunstige effecten Percentage stakers vanwege bijwerkingen
Relevante follow-up duur	10 jaar[c]
Studiedesign	Gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind[d]

[a]Aangezien de Nederlandse richtlijn geen onderhoudsbehandeling adviseert voor patiënten die partiële of complete respons hebben op de primaire behandeling bestaande uit chirurgie en chemotherapie, zal olaparib vergeleken worden met placebo.

[b]De voorkeur gaat uit naar algehele overleving (OS). Progressievrije overleving (PFS) gedefinieerd als tijd tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, is een surrogaat voor algehele overleving.

[c]10 jaar is een wenselijke follow-up duur gezien de 5-jaarsoverleving (62-70%) met de huidige standaardbehandeling. Tegelijkertijd houdt het Zorginstituut rekening met de PASKWIL criteria van de NVMO, die een oordeel over klinische relevantie al toelaten na 3 jaar.[16]

[d]Randomisatie en controle zijn wenselijk en in beginsel uitvoerbaar. Blindering is met name relevant voor de uitkomsten progressievrije overleving, kwaliteit van leven, ongunstige effecten en bijwerkingen.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Overleving

Idealiter wil het Zorginstituut de **algehele overleving** weten nadat de laatste gift van de chemotherapie is gegeven. Voor de klinische relevantiegrens volgt het Zorginstituut de PASKWIL-criteria van de NVMO.[16] Als klinische relevantiegrens voor de winst op totale overleving bij adjuvante therapie wordt een minimaal

percentage van 5% gehanteerd bij een minimale follow-up duur van 3 jaar. Indien de winst op overleving tussen de 3 en 5% ligt wordt dit ook gezien als klinisch relevant indien de puntschatter van de hazard ratio lager is dan 0,7.[16]

Voor de winst op **progressievrije overleving** volgt dit rapport de PASKWIL klinische relevantiegrens voor ziektevrije overleving, namelijk een hazard ratio van <0,7.[16] PFS dient vastgesteld te worden volgens de RECIST 1.1. criteria.[17]

Verwant aan progressievrije overleving is de **tijd tot eerstvolgende behandeling (TFST) of overlijden**. Als een patiënt weer behandeld moet worden voor ovarieel carcinoom is het immers vanwege progressie. TFST is meegenomen in dit rapport omdat het een belangrijke rol speelt in de farmaco-economische beoordeling van olaparib. Het is geen cruciale uitkomstmaat voor de farmacotherapeutische beoordeling. Er is geen klinische relevantiegrens gedefinieerd voor TFST.

Kwaliteit van leven
Zowel generieke als ziektespecifieke meetinstrumenten zijn relevant. Een veelgebruikt generiek instrument is de EQ-5D. ESMO geeft aan dat er een aantal specifieke instrumenten zijn voor ovariumkanker: functional assessment of cancer therapy Ovarian Symptom Index (FACT-O), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-OV28 en Measure of Ovarian Symptoms and Treatment (MOST). Geen van deze instrumenten wordt beschouwd als een gouden standaard.[4]

De Trial Outcome Index (TOI) is afgeleid van de FACT-O. Het bevat items over fysieke en functionele welzijn en belangrijke symptomen van ovariumkanker. In zijn algemeenheid worden TOI schalen gebruikt in klinische trials omdat zij snel responsief kunnen zijn op behandeling.[18] Een recente trial met olaparib (Moore 2018) gebruikte een TOI met een scorerange van 0-100.[19] Hoe hoger de score hoe beter de kwaliteit van leven. Volgens de auteurs is een klinisch relevant verschil ongeveer 10 punten.[19] Dit is gebaseerd op een algemene, pragmatische richtlijn.[20]

Ernstige ongunstige effecten
Hiervoor analyseert het Zorginstituut de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten.

Percentage stakers vanwege bijwerkingen
(geen bijzonderheden)

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2019 een literatuursearch gedaan naar publicaties over olaparib en placebo (actief volgen) als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) 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.

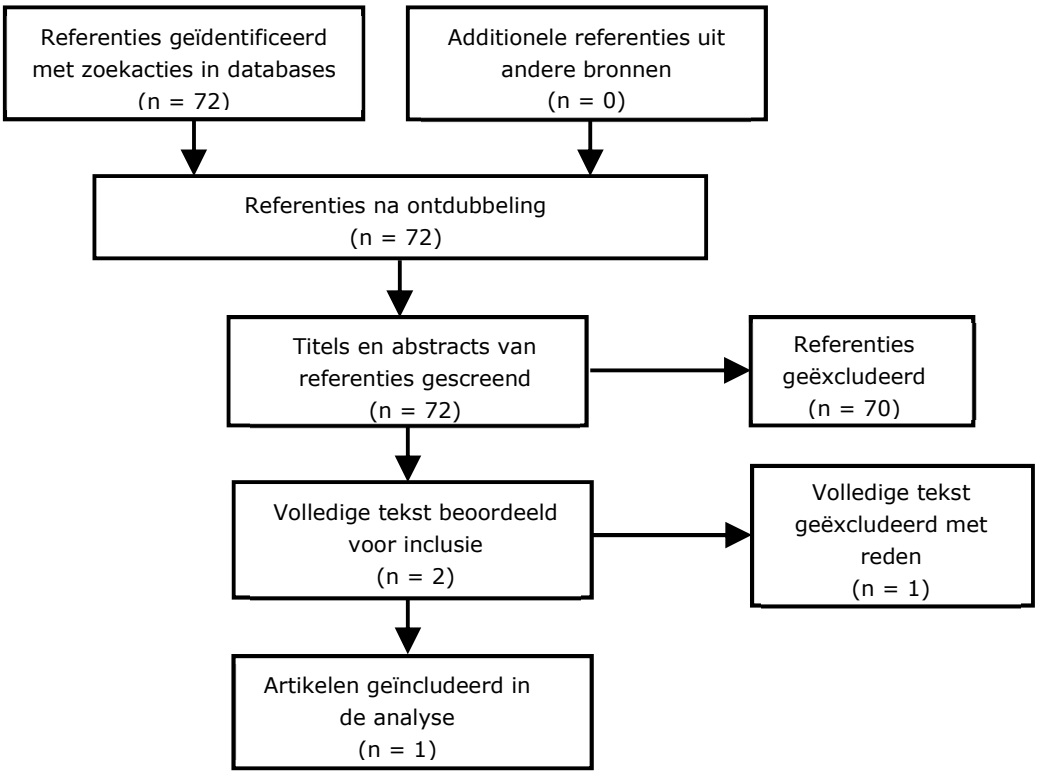
Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
-RCT's met olaparib als onderhoudsbehandeling, vergeleken met geen behandeling (placebo)

Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
-Toepassing van olaparib in een latere lijn van de behandeling (d.w.z. na relaps)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 72 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

<u>De SOLO1 trial (Moore 2019[19] en EPAR[21])</u>

SOLO1 was een internationale, gerandomiseerde, placebogecontroleerde en geblindeerde trial. Doel was de evaluatie van gunstige effecten ('efficacy') van olaparib als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een BRCA1/2 mutatie (kiembaan of somatisch) en nieuw gediagnosticeerd, gevorderd, hooggradig (FIGO III of IV) ovariumcarcinoom. Specifiek ging het om sereus of endometrioïd ovariumcarcinoom, primair peritenaal carcinoom, tubair carcinoom of een combinatie hiervan.

Patiënten moesten voorbehandeld zijn met chirurgie en platinabevattende chemotherapie zonder toevoeging van bevacizumab. Patiënten moesten een complete of partiële respons hebben gehad, volgens deze criteria:

-complete respons: geen bewijs van ziekte volgens beeldvormend onderzoek na chemotherapie én een normaal CA-125 spiegel

-partiële respons: ≥30% afname in tumorvolume tussen start tot einde chemotherapie, of geen bewijs van ziekte volgens beeldvormend onderzoek na chemotherapie maar wel een verhoogd CA-125 spiegel

Patiënten zijn 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met olaparib tabletten (300 mg tweemaal daags) of placebo, gestratificeerd op de respons op chemotherapie. Randomisatie vond plaats binnen 8 weken na de laatste chemotherapie. De behandeling met olaparib of placebo ging door totdat de onderzoeker ziekteprogressie constateerde via beeldvormend onderzoek (volgens de RECIST 1.1 criteria), mits de patiënten voordeel van de behandeling ondervond en niet om andere redenen hoefden te stoppen. Patiënten die geen bewijs van ziekte hadden na 2 jaar moesten stoppen met de trialmedicatie, maar patiënten met partiële respons na 2 jaar mochten doorgaan met geblindeerd gebruik van de trialmedicatie. Wisselen van behandelarm was niet toegestaan. Na het staken van de trialmedicatie mochten patiënten behandeld worden naar inzicht van de behandelaar (investigator).

De primaire uitkomstmaat was PFS zoals beoordeeld door de onderzoekers. De definitie van PFS was tijd van randomisatie tot objectieve ziekteprogressie (volgens RECIST 1.1) of overlijden, ongeacht de oorzaak. Beeldvormend onderzoek vond plaats op baseline en iedere 12 weken tot 3 jaar en daarna elke 24 weken, tot objectieve ziekteprogressie. Centrale, geblindeerde beoordelaars hebben ook PFS beoordeeld; dit is gebruikt als sensitiviteitsanalyse.

Secundaire uitkomstmaten waren:
- PFS2 (tijd van randomisatie tot tweede ziekteprogressie of overlijden)
- Algehele overleving
- Tijd tussen randomisatie tot vervolgbehandeling (TFST) of overlijden
- TOI op basis van de FACT-O vragenlijst
- Het studieprotocol (maar niet het artikel) vermeldt dat EQ-5D gemeten zal worden als exploratief eindpunt.

FACT-O is afgenomen op baseline, dag 29, elke 12 weken gedurende 3 jaar en vervolgens elke 24 weken tot data cut-off voor de primaire analyse.

Ongewenste effecten zijn gescoord a.d.h.v. de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4.0.

Aanvankelijk zou de trial geanalyseerd worden na 206 PFS events. Na een amendement vanwege een lager dan verwacht aantal events, is besloten de trial te analyseren na 196 events of 3 jaar na randomisatie van de laatste patiënt. De datum voor data cut-off was 17 mei 2018.

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

3.3 Gunstige effecten interventie

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

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). 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, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Algehele overleving (OS)
Na een mediane follow-up van 41 maanden, was de geschatte 3-jaarsoverleving 84,0% in de olaparib groep en 80,5% in de placebo groep (EPAR, tabel 20). De HR was 0,95 (0,60 tot 1,53). Er is dus statistische onzekerheid of olaparib überhaupt het risico op overlijden verlaagt gedurende de eerste 3 jaar, laat staan in klinisch relevante mate.

Na het staken van de trialmedicatie mochten patiënten behandeld worden naar inzicht van de behandelaar (EPAR, Tabel 24). De aard van de gegeven vervolgebehandelingen is in lijn met het Nederlandse behandelbeleid voor recidieven.

De maturiteit van de data was 21%. Dit draagt bij aan de statistische onzekerheid van de effectschatting. De EMA heeft de fabrikant verplicht om een heranalyse in te dienen als de data ongeveer 60% matuur zijn, uiterlijk in 2023.[21] De Commissie BOM vindt de data nog te prematuur voor een OS-analyse en baseert haar voorlopige, positieve advies op het effect van olaparib op PFS.[7]

Gradeconclusie:
Door het zeer brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of olaparib resulteert in een klinisch relevant effect op sterfte gedurende de eerste 3 jaar.

Progressievrije overleving (PFS)
Na een mediane follow-up van 41 maanden, was de geschatte 3-jaars-PFS 60% in de olaparib groep en 27% in de placebo groep. De HR was 0,30 (0,23 tot 0,41). Volgens de PASKWIL criteria is dit een klinisch relevant effect. De mediane PFS werd niet bereikt in de olaparib arm en was 13,8 maanden in de placebo arm.

Gradeconclusie:
Olaparib resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verlenging van progressievrije overleving.

Tijd tot volgende behandeling of overlijden (TFST) (ondersteunend bewijs)
Na een mediane follow-up van 41 maanden was de mediane TFST 51,8 maanden in de olaparib groep en 15,1 maanden in de placebogroep. De HR is 0,30 (0,22 tot 0,40). De HR inclusief betrouwbaarheidsinterval ligt onder de default grenswaarde van 0,75.

Gradeconclusie:
Olaparib resulteert (ondersteunend bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verlenging van de tijd tot de volgende behandeling of overlijden.

Generieke kwaliteit van leven (EQ-5D)
Er zijn geen resultaten gepubliceerd. Het farmacotherapeutisch dossier bevat geen cijfermatige informatie, alleen een grafiek.

GRADE conclusie:
Het effect van olaparib op een generieke maat van kwaliteit van leven is onbekend.

Ziektespecifieke kwaliteit van leven (TOI)
Gedurende 2 jaar na de start van behandeling was de gemiddelde verandering in kwaliteit van leven -3 (95% BI -4,8 tot -1,2) punten bij behandeling met olaparib vergeleken met placebo. Dit verschil is niet klinisch relevant.

Deze effectschatting is onzeker door het ontbreken van metingen. Tot 24 maanden waren er metingen van 52% van de patiënten in de olaparib arm (137/260) en 32% van de placebo arm (42/131). Er zijn helemaal geen gegevens gepresenteerd over de nog langere termijn, terwijl de studiebeschrijving meldt dat zij verzameld zouden worden.

GRADE conclusie:
Het effect van olaparib op ziektespecifieke kwaliteit van leven (TOI) gedurende drie jaar is niet bekend. Gedurende twee jaar heeft olaparib waarschijnlijk geen klinisch relevant effect (bewijs van lage kwaliteit) op ziektespecifieke kwaliteit van leven, vergeleken met placebo.

3.3.1 Overige overwegingen

Het effect van olaparib op PFS was klinisch relevant wanneer progressie werd vastgesteld door de onderzoeker. De hazard ratio was vergelijkbaar in een sensitiviteitsanalyse waarin progressie werd vastgesteld door centrale, geblindeerde beoordelaars. Mediane PFS is niet bereikt in de olaparib arm. In twee andere sensitiviteitsanalyses kon het verschil in mediane PFS wel geschat worden: ongeveer 36 maanden in het voordeel van olaparib.[19]

In SOLO1 zaten weinig patiënten met somatische BRCA1/2 mutaties (0,5%) en met niet-sereuze tumoren (4%).[19] Dit is met name van belang omdat bijna de helft van de Nederlandse populatie die in aanmerking komt voor olaparib een somatische BRCA1/2 mutatie heeft. Echter, de EMA vond het biologisch plausibel dat de effecten van olaparib ook gelden voor patiënten met somatische BRCA1/2 mutaties en met niet-sereuze tumoren.

Op het moment van data cut-off waren 21,2% en 20,6% van de patiënten in de olaparib en placebo armen overleden.[21] De geschatte vier-jaars OS was 75,2% en 74,8% respectievelijk in de olaparib en placebo armen. De EMA acht de OS data te prematuur om te beoordelen. De EPAR merkt op dat er geen aanwijzingen zijn dat olaparib nadelig is op OS, maar dat het gunstige effect op PFS zich vooralsnog niet vertaalt naar OS. De fabrikant zal een definitieve analyse rapporteren aan de EMA wanneer de data ongeveer 60% matuur zijn, uiterlijk eind 2023.

De GRADE beoordeling van kwaliteit van leven betrof verandering van TOI over 2 jaar. De EPAR vermeldt daarnaast de verandering tijdens het eerste jaar. Dit is relevant, ondersteunend bewijs omdat er minder data ontbreekt over het eerste jaar. Het geschatte verschil op TOI tussen olaparib en placebo was -4,17 (-5,8 tot -2,5) in het eerste jaar, wat vergelijkbaar is met de effectschatting over twee jaar. De EMA had belangrijke kritiek op de gegevens over kwaliteit van leven (TOI). Het vond de verschillende protocolwijzigingen gedurende de studie onvoldoende onderbouwd. Daarnaast ontbreken veel data. Deze beperkingen hebben ertoe geleid dat het bewijs over kwaliteit van leven zoals gemeten in SOLO1 niet is opgenomen in de SmPC. Dit ondersteunt de kwalificatie 'lage kwaliteit van bewijs' in dit rapport.

Sommige effecten gemeten in SOLO1 (OS, kwaliteit van leven) kunnen deels beïnvloed zijn door vervolgbehandeling na de trialmedicatie. De EPAR vermeldt dat voor patiënten met progressie tijdens de trial, chemotherapie op een vergelijkbare

manier is toegepast in de twee studie-armen en dat het effect van de chemotherapie ook vergelijkbaar was. Dit is op zich geruststellend maar verhelpt niet de andere bronnen van onzekerheid.

Relatief meer patiënten uit de placebo groep kreeg een PARP remmer in een opvolgende behandeling, vergeleken met de olaparib groep (placebo: 49/94=52% olaparib: 20/91= 22%). De EMA vond de data te immatuur om te beoordelen of patiënten baat kunnen hebben bij een behandeling met een tweede PARP remmer (eventueel olaparib) na eerdere blootstelling aan olaparib. Deze vraag valt buiten het bestek van dit rapport maar kan relevant zijn voor de toekomstige Nederlandse behandelpraktijk.

3.4 Ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel van olaparib zoals beschreven in Tabel 2 is gebaseerd op de samengevoegde gegevens van 1826 patiënten met solide tumoren die tijdens klinische studies werden behandeld met olaparib als monotherapie met de aanbevolen dosis.[22]

Tabel 2: Bijwerkingen van olaparib (zie SmPC[22])

meest frequent:	
Zeer vaak (≥1/10)	
	anemie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie
	verminderde eetlust
	duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie
	hoest, dyspnoe
	braken, diarree, nausea, dyspepsie, bovenbuikpijn
	vermoeidheid (waaronder asthenie)
ernstig	
	anemie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, verhoging van gemiddeld corpusculair volume
	toename bloedcreatinine
	braken, diarree, nausea

De volgende sectie gaat specifiek over de ongunstige effecten van olaparib vergeleken met placebo bij volwassen patiënten als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie, zoals gemeten in SOLO1.

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten

30,4% van de patiënten in de olaparib arm en 4,6% van die in de placebo arm hadden interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad 3 of hoger (Farmacotherapeutisch dossier, p.44/44). Het risicoratio is 6,54 (95% BI 2,95 tot 14,69). Gelet op de defaultgrens van 1,25 is dit effect klinisch relevant.

In de olaparib arm waren de vaakst voorkomende ongunstige effecten van graad 3

of hoger, gerelateerd aan studiemedicatie, anemie (20,4%) en neutropenie (5,0%).

Gradeconclusie:
Olaparib verhoogt de incidentie van ongunstige effecten van graad 3-5 in klinisch relevante mate (bewijs van hoge kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten
11,5% van de patiënten in de olaparib arm en 2,3% van die in de placebo arm staakten de studiemedicatie vanwege ongunstige effecten. Het risicoratio is 5,00 (95% BI 1,55 tot 16,08). Gelet op de defaultgrens van 1,25 is dit effect klinisch relevant.

De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot staken van olaparib waren misselijkheid en anemie, elk bij 2,3% van de patiënten.[19]

Gradeconclusie:
Er is een klinisch relevant risico dat olaparib gestaakt wordt vanwege ongunstige effecten (bewijs van hoge kwaliteit).

3.4.1 *Overige overwegingen*

Tijdens de SOLO1 trial zijn de ongunstige effecten van olaparib meestal behandeld via dosisinterruptie of reductie. Anemie was behandelbaar via dosisinterruptie of -reductie, bloedtransfusie of staken van de behandeling.[21]

In SOLO1 duurde het mediane gebruik van trialmedicatie in de olaparib groep 25 maanden (range 0 tot 52) en in de placebogroep 14 maanden (range 0 tot 46).[19] De EPAR vermeldt dat ook na correctie voor dit verschil in blootstellingsduur, de meeste frequente ongunstige effecten vaker optraden onder olaparib dan placebo.[21]

21% van de patiënten in elke studie-arm overleed tijdens de trial. De meerderheid van de overlijdens in de olaparib arm en alle in de placebo arm waren gerelateerd aan ziekteprogressie. Acute myeloïde leukemie (AML) met fatale afloop trad op bij 3/260 patiënten (1%) in de olaparibgroep en geen van de patiënten in de placebogroep (0/130). Alle drie gevallen traden op meer dan 30 dagen na het einde van de behandeling met olaparib.[3] [21]

De EPAR stelt dat het risico op AML sterker gerelateerd lijkt te zijn aan de duur van blootstelling aan platinumhoudende chemotherapie, dan de duur van blootstelling aan olaparib. Echter, een causaal verband met olaparib kan niet uitgesloten worden. Het risicomanagementsysteem voorziet in monitoring op AML.

In SOLO1 was de incidentie van nieuwe primaire maligniteiten 1,9% in de olaparib arm en 2,3% in de placebo arm. Pneumonitis of interstitiële longziekte kwam voor bij 1,9% en geen van de patiënten respectievelijk in de olaparib en placebo arm. Deze aandoeningen zullen ook gemonitord worden via het risicomanagementsysteem.

De follow-up tijd was vergelijkbaar tussen de twee studie-armen, waarbij meer patiënten in de placebo arm tweedelijns behandelingen kregen dan in de olaparib arm. Echter, behalve de incidentie van AML en overlijden geeft SOLO1 geen informatie over ongunstige uitkomsten die optraden >30 dagen na het stoppen van

[3] De EPAR onderscheidt 2 gevallen van AML en 1 van myeloproliferatieve nieuwvorming. Dit rapport volgt het artikel van Moore waar de 3 gevallen AML genoemd worden.

de trialmedicatie. Er is dus een kennislacune over de totale ernstige ongunstige uitkomsten in bijvoorbeeld de eerste drie jaar na het inzetten van onderhoudsbehandeling met olaparib versus afwachtend beleid. Het beschikbare bewijs over kwaliteit van leven is te beperkt om hierin te ondersteunen. De tijd tot de eerste opvolgende behandeling (TFST) was aanzienlijk korter met placebo dan met olaparib. Des te eerder zullen ongunstige effecten van bijvoorbeeld tweedelijns chemotherapie optreden. Dit perspectief mitigeert enigszins de klinisch relevante ongunstige effecten van olaparib.

Vrijwel alle patiënten in SOLO1 hadden een kiembaan BRCA1/2 mutatie. De EPAR stelt dat olaparib mogelijk een ander (beter) veiligheidsprofiel heeft in het geval van somatische mutaties, want dat zal het met name effect hebben alleen op tumorcellen en niet alle lichaamscellen.

De beschikbare veiligheidsgegevens over olaparib hebben beperkingen. Het aantal patiënten dat gevolgd is en de lange termijn follow-up zijn beperkt. Niettemin vindt de EMA het veiligheidsprofiel van olaparib tabletten hanteerbaar voor de geregistreerde indicatie, rekening houdend met de lopende farmacovigilantie activiteiten en de risicobeperkende maatregelen.

3.5 Ervaring

De eerste registratie voor olaparib in Europa dateert uit 2014. Tot en met 15 december 2018 hebben naar schatting in totaal 10.682 patiënten olaparib ontvangen in door AstraZeneca gesponsord klinisch onderzoek (n=6.108), Managed Access Programma (MAP) (n=848) en Investigator Sponsored Studies (ISS) en onderzoeken in samenwerkingsverbanden (n=3.726). De cumulatieve blootstelling aan olaparib sinds de eerste registratie in 2014 tot en met 15 december 2018 wordt wereldwijd geschat op 13.700 patiëntjaren (bron: Farmcotherapeutisch dossier).

De ervaring met Olaparib is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met olaparib

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

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste aspecten van toepasbaarheid van olaparib.[23]

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen
- Borstvoeding geven gedurende 1 maand na de laatste dosis

Specifieke groepen

Zwangerschap: Het wordt geadviseerd om olaparib niet te gebruikten tijdens de zwangerschap. Vóór aanvang van de behandeling moet zwangerschap uitgesloten worden bij alle pre-menopauzale vrouwen. De vrouw dient adequate anticonceptieve maatregelen te nemen gedurende en tot 1 maand na de behandeling. Als gevolg van de mogelijke interactie van olaparib met hormonale anticonceptiva, is het advies om een niet-hormonale anticonceptiemethode toe te voegen en te overwegen om regelmatig een zwangerschapstest uit te voeren. Bij vrouwen met hormoon-afhankelijk mammacarcinoom moet overwogen worden om twee niet-hormonale anticonceptiemethoden toe te laten passen.

Lactatie: Gezien de goede orale resorptie en de farmacologische eigenschappen worden schadelijke effecten verwacht bij lactatie.

Interacties
Combinatie met andere oncolytica, waaronder DNA-verstorende middelen, kan het myelosuppressieve effect versterken of verlengen; gelijktijdig gebruik is niet geïndiceerd. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met vaccins of immunosuppressiva.

Bij combinatie met tamoxifen daalt de blootstelling aan olaparib met ca. 27%; de klinische relevantie hiervan is nog onbekend. Er is geen klinisch relevante interactie met anastrozol of letrozol.

Olaparib wordt hoofdzakelijk door CYP3A4/5 gemetaboliseerd. Gelijktijdig gebruik met matige tot sterke CYP3A4/5-remmers (bv. sommige HIV-proteaseremmers, itraconazol claritromycine, grapefruit-/pompelmoessap) of -inductoren (bv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, nevirapine, rifampicine, rifabutine, sint–janskruid) wordt niet aanbevolen. Indien toch gelijktijdige toediening met een matige tot sterke CYP3A4/5-remmer noodzakelijk is, de dosering van olaparib aanpassen. Bij gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A4/5-inductor kan de werkzaamheid van olaparib substantieel verminderd zijn (zoals aangetoond is voor rifampicine).
Het is niet duidelijk of olaparib zelf klinisch relevante remming van CYP3A4/5 veroorzaakt; vooralsnog moet rekening gehouden worden met eventuele interactie bij combinatie met CYP3A4/5 substraten (m.n. die met een smalle therapeutische breedte, zoals bv. fentanyl, ergotamine, simvastatine, pimozide, quetiapine, PDE-5-remmers, sommige calciumantagonisten, ciclosporine, sirolimus en tacrolimus). De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan mogelijk worden verminderd. Hetzelfde geldt ook voor Pgp-substraten met een smalle therapeutische breedte (bv. simvastatine, pravastatine, digoxine, dabigatran, colchicine). Remming of inductie van andere CYP-enzymen of transporters door olaparib kan niet geheel worden uitgesloten.

Waarschuwingen en voorzorgen
Hematologische toxiciteit: bij aanvang van de behandeling én gedurende de eerste 12 maanden moet het volledige bloedbeeld maandelijks gecontroleerd worden en daarna periodiek. De behandeling mag alléén beginnen bij normale waarden voor hemoglobine-, trombocyten- en neutrofielenconcentratie of CTCAE-graad 1. Bij ontstaan van ernstige hematologische toxiciteit of bij afhankelijkheid van bloedtransfusies, moet de behandeling onderbroken worden en adequate hematologische monitoring starten. Indien na 4 weken onderbreking de bloedparameters nog steeds afwijkend zijn, wordt een beenmerganalyse en/of cytogenetische bloedanalyse aangeraden. Bij minder ernstige anemie kan ook de dosis worden verlaagd.

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie: vooral in aanwezigheid van risicofactoren kunnen deze aandoeningen optreden zoals het drager zijn van een kiembaan borstkankergen 1 of 2 (gBRCA1/2-)mutatie, een voorgeschiedenis hebben van een maligniteit of beenmergdysplasie, het gelijktijdig gebruiken van andere DNA-verstorende middelen en/of radiotherapie, in het verleden gebruikt hebben van platinabevattende therapie. De incidentie is < 1,5% en de meeste gevallen verlopen fataal. Bij ontstaan van deze aandoeningen moet de behandeling met olaparib gestaakt.

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

Onderzoeksgegevens: er zijn relatief weinig gegevens over het gebruik bij somatische BRCA-gemuteerde tumoren. Er zijn zeer weinig gegevens bij een ECOG-performancestatus van 2 tot 4. Er zijn weinig klinische gegevens bij ouderen (≥ 75 j.) en niet-blanke patiënten; er is echter geen aanpassing van de aanvangsdosis nodig. Gebruik bij ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 10–15) of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) wordt ontraden, vanwege onvoldoende gegevens; bij ernstige nierinsufficiëntie mag olaparib alleen toegediend worden na zorgvuldige afweging en onder nauwgezette controle. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van olaparib is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van olaparib

	olaparib
Toedieningswijze	oraal
Toedieningsfrequentie	2 maal daags 2 tabletten

De tabletten worden met of zonder voedsel ingenomen.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Volgens de SOLO1 studie verhoogt olaparib aanzienlijk de kans op progressievrije overleving, vergeleken met placebo (HR 0,30 (95% BI 0,23 tot 0,41)). Dit effect is klinisch relevant. Hoe lang olaparib de PFS verlengt kan nu niet betrouwbaar geschat worden. De EMA heeft niet gevraagd om een nieuwe analyse van PFS met meer mature data.

De data zijn te prematuur om een uitspraak te kunnen doen over een effect van olaparib op algehele overleving. De mediane follow-up tijd in SOLO1 was 41 maanden, ruim minder dan de ideaalsituatie van 10 jaar zoals geschetst in de PICO. Voor de Commissie BOM was de immaturiteit van de data reden om haar positieve advies over olaparib als voorlopig te bestempelen. De fabrikant is verplicht om aanvullende gegevens over algehele overleving aan de EMA te geven uiterlijk eind 2023.

De beschikbare informatie over het effect van olaparib op kwaliteit van leven is erg beperkt. De EMA heeft dit ook onderkend, maar stelde geen formele eis aan de fabrikant voor aanvullende gegevens. Het lijkt onwaarschijnlijk dat er betrouwbaar, aanvullend bewijs beschikbaar zal komen.

Uit SOLO1 bleek dat vergeleken met placebo, olaparib een klinisch relevant risico geeft op interventiegerelateerde, ernstige bijwerkingen (graad 3-5) (ongeveer een 7 keer zo groot risico). Het risico op staken van de behandeling vanwege bijwerkingen was ook klinisch relevant (ongeveer 5 keer groter). Van de andere kant stelt het gebruik van olaparib de noodzaak uit voor vervolgbehandelingen, die wellicht ook betekenisvolle ongunstige effecten hebben.

De beschikbare veiligheidsgegevens geven aan dat olaparib geassocieerd is met ernstige bijwerkingen o.a. op hematologisch en gastro-intestinaal gebied. Anemie wordt eventueel behandeld met dosisreductie, staken van de behandeling of bloedtransfusie. In SOLO1 waren de meeste bijwerkingen behandelbaar. De marktvergunning voor olaparib voorziet in extra monitoring op o.a. AML, pneumonitis en nieuwe primaire maligniteiten.

De ervaring met olaparib is beperkt. Het gebruiksgemak is acceptabel. Olaparib is wel beperkter toepasbaar dan de gebruikelijke behandeling (actief volgen). Voordat olaparib wordt gebruikt moeten patiënten genetisch getest en gecounseld worden m.b.t. BRCA1/2. Bij gebruik van olaparib moet het bloedbeeld regelmatig gecontroleerd worden. Olaparib heeft interacties met andere oncolytica en CYP3A4/5-remmers en –inductoren. Ondanks deze beperkingen vindt het Zorginstituut vindt de toepasbaarheid van olaparib acceptabel.

Samengenomen: Olaparib verlengt de progressievrije overleving, vergeleken met de gebruikelijke behandeling (actief volgen). Maar het is niet nog bekend of het de algehele overleving verbetert. Het effect van olaparib op kwaliteit van leven is ook onzeker. De ongunstige effecten van olaparib zijn zwaarder dan die van actief volgen, maar olaparib zorgt voor uitstel van vervolgbehandelingen die wellicht ook belastend zijn.

4.2 Eindconclusie

Olaparib als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo (actief volgen) en voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in oktober 2019 met de volgende zoektermen:
("olaparib" [Supplementary Concept] OR olaparib[tiab] OR AZD2281 OR "AZD 2281" OR lynparza[tiab])
AND
maintenance[tiab]
AND
(trial OR study[tiab])

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Moore 2018[19]	RCT, mediaan follow-up olaparib 40,7 mnd (IQR 34,9 tot 42,9) Placebo 41,2 mnd (IQR 32,2 tot 41,6)	ITT[a] 260 olaparib 131 placebo Safety analyse[b] 260 olaparib 130 placebo	Nieuw gediagnosticeerde gevorderde (FIGO III of IV) hooggradig sereus of endometrioïd ovariëel carcinoom en/of primair peritoneaal carcinoom en/of tubair carcinoom, met BRCA1 en/of 2 mutatie, met complete of partiële respons na platinumbevattende chemotherapie	Olaparib 300 mg tweemaal daags of placebo	-Algehele overleving (OS) -Progressievrije overleving (PFS) (vanaf randomisatie) -tijd tot eerstvolgende behandeling (TFST) -Kwaliteit van leven: Trial Outcome Index (TOI) score op de Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer (FACT-O) vragenlijst -ernstige ongunstige effecten -Staken van de behandeling vanwege bijwerkingen	

IQR: interquartiele range

[a]alle gerandomiseerde patiënten

[b]patiënten die minstens 1 dosis studiemedicatie ontvingen

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	**Reden van exclusie**
Lheureux 2017[24]	Olaparib werd toegepast na relaps

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA[22]	2019	Samenvatting van de productkenmerken olaparib
EMA[21]	2019	European Public Assessment Report (EPAR) olaparib
NVMO C'ie BOM[7]	2019	Olaparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom
NVMO C'ie BOM[14]	2019	Rectificatie: indicatie olaparib bij het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom
NVOG[8]	2012	Epitheliaal ovariumcarcinoon (richtlijn)

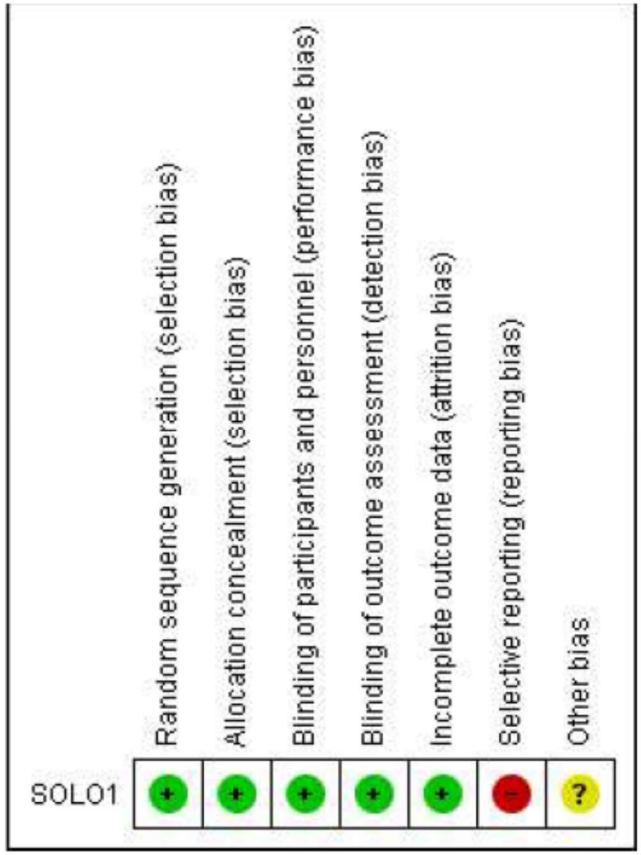
Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	**Olaparib (n=260 ITT)[a]**	**Placebo (n=131 ITT)[a]**
respons na platinumhoudende chemotherapie, n (%)		
CR	213 (82)	107 (82)
PR	47 (18)	24 (18)
Localisatie primaire tumor, n (%)		
ovarium	220 (85)	113 (86)
tuba	22 (8)	11 (8)
peritoneum	15 (6)	7 (5)
overig[b]	3 (1)	0
FIGO stadium, n (%)		
III	220 (85)	105 (80)
IV	40 (15)	26 (20)
Histologische type, n (%)		
Sereus	246 (95)	130 (99)
Endometrioïd	9 (3)	0
Gemengd sereus en endometrioïd	5 (2)	1 (1)
BRCA mutatie, n (%)		
BRCA1	191 (73)	91 (69)
BRCA2	66 (25)	40 (31))
BRCA1 en BRCA2	3 (1)	0
TOI (kwaliteit van leven), gemiddelde (SD)	73,6 (12,8)	75,0 (13,1)

[a]SOLO1 studie[21, 19]

[b]Dit betrof combinaties van ovarium, tuba, peritoneum en omentum (1 patiënt), ovarium en peritoneum (1 patiënt) en ovarium en tuba (1 patiënt).

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias



Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomization was performed centrally with a block design, with stratification according to clinical response after platinum-based chemotherapy (complete or partial).
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Patients were assigned to a trial group through an interactive Web-based or voiceresponse system.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	The study medication will be labelled using a unique Kit ID number, which is linked to the randomisation scheme. The active and placebo tablets will be identical and presented in the same packaging to ensure blinding of the study medication. Individual treatment codes, indicating the treatment randomisation for each randomised patient, will be available to the investigator(s) or pharmacists from the IVRS/IWRS. Routines for this will be described in the IVRS/IWRS user manual that will be provided to each centre. The treatment code should not be broken except in medical emergencies when the appropriate management of the patient requires knowledge of the treatment randomisation.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	De studie is dubbelblind uitgevoerd. Daarnaast is de volgende sensitiviteitsanalyse relevant: 'A sensitivity analysis of progression free survival as assessed by blinded independent central review was performed'.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	PFS en OS zijn gerapporteerd op basis van de ITT populatie. Ongunstige effecten zijn gerapporteerd voor alle patiënten die minstens 1 keer studiemedicatie hebben ontvangen. TOI is gerapporteerd voor de ITT populatie maar er waren veel ontbrekende data; voor deze uitkomstmaat is er wel een hoog risico op bias.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	De data voor EQ-5D zijn niet gerapporteerd, hoewel het protocol vermeldt dat zij verzameld zouden worden.
Other bias	Unclear risk	De PICO stelde de behandelduur op 2 jaar. De studie was als volgt: 'Patients who had no evidence of disease at 2 years stopped receiving the trial intervention, but patients who had a partial response at 2 years were permitted to continue receiving the trial intervention in a blinded manner. Crossover between trial groups was not specified in the protocol. After discontinuation of the trial intervention, patients could receive treatments at the investigators' discretion.' Na 24 maanden gingen 3 patiiënten door me placebo en 26 met olaparib waarvan 11 met complete respons (niet conform protocol). Beperkte aantallen patiënten zijn dus langer dan 2 jaar behandeld wat weinig invloed zal hebben op de schatting van PFS, OS en TFST.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Vergelijking olaparib versus placebo (actief volgen) als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III en IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Olaparib	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
algehele overleving na 3 jaar (follow up: mediaan 41 maanden)												
1[e]	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig [a]	niet gevonden	260	131	**HR 0.95** (0,60 tot 1,53)	Olaparib[d] 84,0% Placebo[d] 80,5%	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
progressievrije overleving na 3 jaar (follow up: mediaan 41 maanden)												
1[e]	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	260	131	**HR 0.30** (0,23 tot 0,41)	Olaparib[d] 60% Placebo[d] 27%	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
tijd tot volgende behandeling of overlijden (follow up: mediaan 41 maanden)												
1[e]	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	260	131	**HR 0,30** (0,22 tot 0,40)	olaparib 51,8 placebo 15,1 (mediaan, maanden)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	BELANGRIJK

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Olaparib	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
ziektespecifieke kwaliteit van leven (TOI) gedurende 2 jaar (follow up: mediaan 41 maanden; schaal van 0 tot 100)												
1[e]	gerandomiseerde trials	zeer ernstig[b]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	260	131	Olaparib 0,3 (-0,72 tot 1,32) Placebo 3,3 (1,84 tot 4,76) MD **3 punten lager** (4,8 lager tot 1,2 lager)		⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (graad 3-5) (follow up: mediaan 41 maanden)												
1[c]	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	79/260 (30,4%)	6/130 (4,6%)	**RR 6,54** (2,95 tot 14,69)	**256 meer per 1.000** (van 90 meer tot 632 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Stakers vanwege bijwerkingen (follow up: mediaan 41 maanden)												
1[e]	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	30/260 (11.5%)	3/130 (2.3%)	**RR 5,00** (1,55 tot 16,08)	**92 meer per 1.000** (van 13 meer tot 348 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio; **TOI**: trial outcome index

a. Het betrouwbaarheidsinterval gaat doorkruist de klinische relevantiegrens (tweezijdig). Data maturiteit 21%.
b. Hier speelt met name onzekerheid over ontbrekende metingen (2 punten afgewaardeerd). Tot 24 maanden waren er metingen van 52% van de patiënten in de olaparib arm (137/260) en 32% van de placebo arm (42/131). Dit terwijl er later, ten tijde van data-cutoff, ongeveer 80% van de patiënten in beide studie-armen nog in leven was.
c. Cijfers aangeleverd door fabrikant, zie p.44/44 van het farmacotherapeutisch dossier.
d. Kaplan-Meier schatting. BI van het risicoverschil niet gerapporteerd.
e. Moore 2018[19] en EPAR[21]

Literatuur

1. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi24-32.
2. Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144: 646-74.
3. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474: 609-15. Geraadpleegd op 17 oktober 2019 via https://www.nature.com/articles/nature10166#Abs1.
4. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. Ann Oncol 2019; 30: 672-705.
5. de Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, et al. Validation and Implementation of BRCA1/2 Variant Screening in Ovarian Tumor Tissue. J Mol Diagn 2018; 20: 600-11.
6. Vos JR, Fakkert IE, de Hullu JA, et al. Universal tumor DNA BRCA1/2 testing of ovarian cancer: prescreening PARPi treatment and genetic predisposition. J Natl Cancer Inst 2019.
7. NVMO Commissie BOM. Olaparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. 2019. Geraadpleegd op 17 oktober 2019 via https://www.nvmo.org/bom/olaparib-als-onderhoudsbehandeling-na-primaire-behandeling-van-het-gevorderd-epitheliaal-ovariumcarcinoom/.
8. NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie). Epitheliaal Ovariumcarcinoom. 2012. Geraadpleegd op 15 oktober 2019 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/ovariumcarcinoom/epitheliaal_ovariumcarcinoom_-_startpagina.html.
9. Vencken PM, Reitsma W, Kriege M, et al. Outcome of BRCA1- compared with BRCA2-associated ovarian cancer: a nationwide study in the Netherlands. Ann Oncol 2013; 24: 2036-42.
10. IKNL. Cijfers over kanker. Prevalentie | Epitheliaal ovariumcarcinoom / Extra-ovarieel ovariumcarcinoom / Tubacarcinoom. 2019. Geraadpleegd op 25 oktober 2019 via https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_2/img5db2f869e2fa5
11. IKNL. Cijfers over kanker. Incidentie | Eierstok & eileider / Epitheliaal ovariumcarcinoom / Extra-ovarieel ovariumcarcinoom /Tubacarcinoom. 2019. Geraadpleegd op 25 oktober 2019 via https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_2/img5db2f869e2fa5.
12. IKNL. Cijfers over kanker. Sterfte | Eierstok & eileider. 2019. Geraadpleegd op 25 oktober 2019 via https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img5db2ffa0b7d20.
13. NVMO Commissie BOM. Bevacizumab bij de behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. 2013. Geraadpleegd op 17 oktober 2019 via https://www.nvmo.org/bom/bevacizumab-bij-de-behandeling-van-het-gevorderd-epitheliaal-ovariumcarcinoom/.
14. NVMO Commissie BOM. Rectificatie: indicatie olaparib bij het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. 2019. Geraadpleegd op 6 januari 2020 via https://www.nvmo.org/bom/rectificatie-indicatie-olaparib-bij-het-gevorderd-epitheliaal-ovariumcarcinoom/
15. NVMO Commissie BOM. Rucaparib als onderhoudsbehandeling bij het gerecidiveerd platinumsensitief ovariumcarcinoom. 2019. Geraadpleegd op 24

oktober 2019 via https://www.nvmo.org/bom/rucaparib-als-onderhoudsbehandeling-bij-het-gerecidiveerd-platinumsensitief-ovariumcarcinoom/.
16. NVMO Commissie BOM. Wennen aan de nieuwe PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling. 2018. Geraadpleegd op 18 oktober 2019 via https://www.nvmo.org/bom/wennen-aan-de-nieuwe-paskwil-criteria-voor-adjuvante-behandeling/.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-47.
18. FACIT.org. Frequently asked questions: Wat is the 'Trial Outcome Index [TOI]"? Geraadpleegd op 18 oktober 2019 via https://www.facit.org/FACITOrg/FAQ
19. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2495-505.
20. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, et al. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Eur J Cancer 2005; 41: 280-7.
21. EMA. Lynparza [EPAR]. 2019. Geraadpleegd op 18 oktober 2019 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
22. EMA. Lynparza. Samenvatting van de productkenmerken [tabletten: p.19 e.v.]. 2019. Geraadpleegd op 15 oktober 2019 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_nl.pdf.
23. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Olaparib [preparaattekst]. Geraadpleegd op 20 oktober 2019 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/o/olaparib.
24. Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA, et al. Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: Clinical and Molecular Characterization. Clin Cancer Res 2017; 23: 4086-94.

Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse olaparib (Lynparza®) als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 20 januari 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019041617
Volgnummer	2019047623
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. (Ly) Tran, plaatsvervangend secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	F. Coerts
Afdeling	Sector Zorg
Team	Infectieziekten, Bloed & Immunologie
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—9
2.4 Aannames—10

3 Budget impact analyse—13

4 Conclusie—15

5 Referenties—17

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor olaparib (Lynparza®) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.

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

1.1 Geregistreerde indicatie

Olaparib (Lynparza®) is geregistreerd voor: (1)

Ovarium carcinoom

- Onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.

- Onderhoudsbehandeling van volwassenen met platinagevoelig recidief hooggradig sereus epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertoont op platinabevattende chemotherapie. Bij de capsule moet er tevens sprake zijn van een BRCA-mutatie (in de kiembaan en/of somatisch).

Mammacarcinoom

- HER2-negatief lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom bij volwassenen met kiembaan BCRCA1/2 mutaties, die eerder zijn behandeld met een antracycline en een taxaan in de (neo)adjuvante of gemetastaseerde setting tenzij zij niet in aanmerking kwamen voor deze behandeling. Bij hormoonreceptor (HR)-positief mammacarcinoom moet eerst progressie vertoond zijn tijdens of na eerdere endocriene therapie, tenzij deze therapie niet in aanmerking kwam.

De huidige beoordeling heeft alleen betrekking op de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Tuba- of primair peritoneale carcinomen zijn morfologisch overeenkomstig met het epitheliale ovariumcarcinoom en worden daarom op dezelfde wijze behandeld (en hebben dezelfde prognose).(2) Daarom zal in deze BIA gesproken worden over

ovariumcarcinoom, dit omvat epitheliaal ovarium-, tuba-, en primair peritoneaal carcinoom.

Bij patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom (FIGO III of IV) is de behandeling een combinatie van chirurgie en chemotherapie. Klinisch experts hebben bevestigd dat in de Nederlandse praktijk na chirurgie en chemotherapie de 'actief volgen' strategie wordt toegepast. Actief volgen betekent dat de patiënt na platina bevattende chemotherapie wel actief gemonitord (actief gevolgd) wordt, maar geen medicamenteuze behandeling krijgt. Olaparib zal dezelfde plaats in het behandelalgoritme krijgen als 'actief volgen'.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De prevalentie van alle in 2018 nog in leven zijnde vrouwen bij wie in de afgelopen 10 jaar ooit epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom is vastgesteld bedroeg in Nederland 5477 vrouwen.(3) In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1400 vrouwen ovariumcarcinoom vastgesteld.(4)

Van de 1417 vrouwen waarbij in 2018 ovariumcarcinoom is gediagnosticeerd, betrof het in 1342 gevallen een epitheliaal ovariumcarcinoom, primair peritoneaal of tubacarcinoom.(4) Van deze vrouwen heeft 73% stadium III of IV bij diagnose.(5) Hiervan heeft 18%-24% een BRCA1/2 mutatie (6) (voor deze BIA wordt gerekend met 21%) en bij deze groep met een BRCA1/2 mutatie is 76% van de tumoren hooggradig.(7) Van deze groep zijn 95% fit voor platinabevattende chemotherapie en 96% van de vrouwen die fit zijn hebben een complete of partiele respons.(7) Het maximale aantal vrouwen dat jaarlijks in aanmerking zal komen voor een eerstelijnsbehandeling met olaparib is naar schatting 143 (tabel 1). Incidente patiënten stromen halverwege het jaar in.

Tabel 1: Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met olaparib

Aantal nieuwe epitheliale ovariumcarcinoom, primair peritoneaal of tubacarcinoom patiënten per jaar	*1342*
Waarvan stadium III & IV (73%)	980
Waarvan een *BRCA1* of *BRCA2* (21%)	206
Waarvan hooggradig (76%)	157
Waarvan fit voor platinabevattende chemotherapie (95%)	149
Waarvan complete of partiele respons (96%)	143
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling met olaparib in aanmerking komt	**143**

Er zullen altijd patiënten zijn die niet kunnen worden behandeld met olaparib vanwege interacties, comorbiditeiten of zelf afzien van de behandeling. Het is onduidelijk om hoeveel patiënten het hierbij gaat, daarom is de aanname dat het merendeel van de patiënten wel behandeld zal worden. Dit wordt bevestigd door klinisch experts. Daarom wordt hier in deze BIA geen rekening mee gehouden. Daarnaast wordt in de praktijk nog niet iedereen getest op een *BRCA*-mutatie (ongeveer 80% wordt getest). De aanname is dat dit de komende jaren zal toenemen, mede door de impact van de resultaten van de SOLO1 studie.(8) Daarom gaat het Zorginstituut in deze BIA ervan uit dat alle patiënten op een BRCA-mutatie getest worden.

Marktpenetratie
In deze BIA wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 100% in het eerste jaar.

Indicatieverbreding / off-label gebruik
Er zijn momenteel meerdere studies gaande naar nieuwe indicaties voor olaparib. De eerstvolgende indicatie uitbreidingen die worden verwacht zijn:

- Gemetastaseerd BRCAm pancreascarcinoom (POLO; NCT02184195) Q2 2020
- Gemetastaseerd BRCAm prostaatcarcinoom (PROFOUND; NCT02987543) Q4 2020
- Combinatie van olaparib met bevacizumab 1L advanced stage III, non-BRCAm ovariumcarcinoom (PAOLA-1; NCT02477644) in 2021

Er zijn geen gegevens bekend over off label gebruik van olaparib waarvoor declaratie binnen de Zvw plaatsvindt. Olaparib wordt wel 1 tot 2 keer maand off-label voorgeschreven op basis van een door de registratiehouder bekostigd compassionate use programma. Het betreft hier voornamelijk prostaatkanker patiënten.

2.2 Substitutie

Voor patiënten met gevorderd stadium III-IV *BRCAm* ovariumcarcinoom zal olaparib worden gegeven als eerstelijnstherapie na chirurgie en platinabevattende chemotherapie. Olaparib is de eerste aanvullende therapie na chirurgie en chemotherapie bij deze patiënten waar de vergelijkende behandeling actief volgen is. In de eerste lijn vindt daarom geen substitutie plaats. Om een goede inschatting te maken van de behandelkosten moet er ook naar substitutie in de tweede lijn gekeken worden. De actief volgen groep, die na de platinabevattende chemotherapie geen medicamenteuze vervolgbehandeling heeft gekregen, zal met een mediane progressie vrije overleving (PFS) van 13,8 maanden, eerder een tweedelijnsbehandeling starten dan de olaparib groep. Deze mediane PFS is gebaseerd op 131 patiënten, dit is inclusief 15% 'genezen' patiënten (berekend met behulp van een mixture cure model en bevestigd door klinisch experts). Deze groep 'genezen' patiënten zal waarschijnlijk geen vervolgbehandeling krijgen, terwijl van de 'niet-genezen' patiënten een groot deel al vroeg zal starten met een vervolgbehandeling. Het Zorginstituut geeft de voorkeur aan rekenen met gemiddelden maar verwacht in deze situatie dat de mediane PFS van 13,8 maanden een goede inschatting is van de gemiddelde PFS voor de 'niet-genezen' patiënten. Een groot deel van de patiënten zal in de tweede lijn ook starten met een PARP-remmer. De verschillende regimes voor vervolgbehandeling met chemotherapie zijn gebaseerd op de SOLO1 studie en bestonden uit carboplatin, cisplatin, bevacizumab, docetaxel, doxorubicin en paclitaxel. In de vervolgbehandeling konden patiënten drie soorten chemotherapie regimes krijgen:

1) Platinabevattende chemotherapie
2) Bevacizumab bevattende chemotherapie
3) Niet-platinabevattende chemotherapie

De keuze voor welk regime de patiënten gaat volgen hangt af van de sensitiviteit voor platinabevattende chemotherapie:

1) Platina resistent: patiënten die een recidief hebben in de eerste 6 maanden na het einde van eerstelijns platinabevattende chemotherapie
2) Platina gevoelig: patiënten die een recidief hebben tussen de 6 en 12 maanden na het einde van eerstelijns platinabevattende chemotherapie
3) Volledig platina gevoelig: patiënten die een recidief hebben 12 maanden na het einde van eerstelijns platinabevattende chemotherapie

De verdeling van de vervolgchemotherapie over de klinische categorieën is weergegeven in Tabel 1. De percentages zijn zeer vergelijkbaar tussen platinagevoelig en volledig platina gevoelig wordt voor deze BIA alleen onderscheid gemaakt tussen platina gevoelige en platina resistente patiënten.

Tabel 1: Vervolgbehandelingen en onderlinge verhouding na actief volgen (SOLO1 studie)

	Platina resistent (N=38)	*Platina gevoelig (N=136)*
platinabevattende chemotherapie (n,%)	23 (61%)	127 (93%)

Bevacizumab bevattende combi met chemotherapie (n,%)	10 (26%)	27 (20%)
Niet-platinabevattende chemotherapie (n,%)	15 (39%)	6 (4%)

Er wordt aangenomen dat patiënten na progressie direct starten met de vervolgbehandeling. Daarbij wordt de mediane PFS van 13,8 maanden aangehouden voor actief volgen. Niet alle patiënten zullen na progressie in de eerste lijn starten met een vervolgbehandeling in de tweede lijn. De voornaamste reden hiervoor is dat patiënten niet fit genoeg zijn voor chemotherapie of zijn overleden. Ten tijde van de analyse in de SOLO1 studie was 72% van de patiënten gestart met een tweedelijns behandeling (94/131 patiënten). Van de patiënten die een vervolgbehandeling krijgen start 21% (22% (platina resistent) * 26% (krijgt bevacizumab) + 78% (platina gevoelig) * 20% (krijgt bevacizumab)) met bevacizumab in combinatie met chemotherapie na actief volgen. Het percentage patiënten dat een PARP remmer krijgt na actief volgen is 65% (78% (platina gevoelig) * 93% (krijgt platina bevattende therapie) * 90% (krijgt een PARP remmer)) van de patiënten die een vervolgbehandeling krijgt.

De behandeling met olaparib geeft een geschat verschil in mediane PFS van minimaal 36 maanden ten opzichte van actief volgen, waar de mediane PFS 13,8 maanden was. Bij de olaparib groep zal de eerstelijnsbehandeling dus de 3 jaar van deze BIA overschrijden en wordt er geen vervolgbehandeling meegenomen.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Olaparib

De apotheekinkoopprijs per verpakking olaparib is €2.490 per 56 tabletten (100mg of 150mg). De aanbevolen dosering is tweemaal daags 300mg, wat gelijk is aan een dagelijkse dosering van 600mg. De aanbevolen behandelduur is tot progressie of 24 maanden, afhankelijk van welke eerst komt. De mediane behandelduur in de studie was 24,6 maanden in de olaparib groep.[7] Voor deze berekening gaat het Zorginstituut uit van 100% therapietrouw en de aanbevolen dosering van tweemaal daags 300mg gedurende een mediane behandelduur van 24,6 maanden. Het Zorginstituut verwacht dat de mediane behandelduur in dit geval een goede inschatting is van de gemiddelde behandelduur. Per verpakking van 56 tabletten (€2.490) heeft een patiënt genoeg voor twee weken behandeling. De kosten per jaar zijn €64.740 (26 * €2.490). Per behandeling van 24,6 maanden zijn de kosten dan €132.717.

Actief volgen

De patiënten in de actief volgen groep krijgen na progressie een vervolgbehandeling die afhankelijk is van de gevoeligheid voor platinabevattende chemotherapie, het gaat daarbij deels om intraveneuze behandelingen. In de berekening van de kosten voor de medicatie wordt rekening gehouden met spillage voor intraveneuze behandelingen. Dat betekent dat de behandelkosten zijn gebaseerd op gebruik van de gehele injectieflacons. Dezelfde kosten als in het farmaco-economisch dossier zijn gehanteerd, welke zijn gebaseerd op prijzen uit de Z-index.[21] De aanbevolen doseringen voor de chemotherapie zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch kompas.[22] De vervolg chemotherapie wordt in de BIA berekend als eenmalige kosten, waarbij wordt uitgegaan van een gewogen gemiddelde behandelduur en gewogen gemiddelde behandelkosten per behandelarm, conform de farmaco-economische analyse (tabel 3).

Tabel 3: Kosten voor de verschillende typen chemotherapie regimes

Vervolgbehandeling	*Therapie*	*dosis per toediening (mg)*	*aantal cycles*	*aantal weken*	*kosten 2L behandeling*	*% patiënten binnen regime*	*gewogen kosten per regime*
platinabevattende chemotherapie	carboplatin	708	6	18	€1.377	88%	€1251
platinabevattende chemotherapie	cisplatin	127,50	6	18	€323	12%	
Niet-platina bevattende chemotherapie	docetaxel	127,50	6	18	€3.990	30%	€2.425
Niet-platina bevattende chemotherapie	doxorubicin	114,75	6	18	€924	50%	
Niet-platina bevattende chemotherapie	paclitaxel	297.50	6	18	€3.830	20%	

Rekening houdend met de verdelingen zoals benoemd in tabel 2 zijn de gemiddelde chemotherapie kosten voor de platina resistente patiënten €1.709 per regime (61% * €1251 + 39% * €2.425). Voor de platina gevoelige patiënten is dit €1.260 per regime (93% * €1251+ 4% * €2.425). Voor beide groepen gecombineerd zijn de gemiddelde kosten per regime €1.359 (22% * €1.709+ 78% * €1.260).

De kosten voor een PARP remmer (tabel 4) en bevacizumab (tabel 5) worden berekend conform de farmaco-economische analyse en toegepast als maandelijkse kosten tot aan progressie. Rekening houdend met de verdelingen in tabel 2 zijn de gemiddelde maandelijkse kosten van behandeling met bevacizumab €4.829 (22% * €4.656 + 78% * €4.878).

Tabel 4. Kosten per maand voor PARP remmer gebruik

Vervolgbehandeling	*dosering per dag*	*aantal tabletten/capsules per dag*	*kosten per tablet/capsule#*	*kosten per dag*	*% patiënten binnen regime*	*gewogen kosten per maand*
olaparib	600	4	€44	€178	50%	€10.117
niraparib	300	3	€163	€488	50%	

Tabel 5. Kosten per maand voor bevacizumab gebruik

Vervolgbehandeling	*Therapie*	*dosis per toediening (mg)*	*prijs per toediening*	*frequentie*	*prijs per jaar*	*prijs per maand*
Bevacizumab (platinum-resistente patienten)	Bevacizumab IV	672	€2.149	1 per 2 weken	€55.874	€4.656
Bevacizumab (platinum-gevoelige patienten)	Bevacizumab IV	1008	€3.377	1 per 3 weken	58.535	€4.878

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten met ovariumcarcinoom blijft de komende jaren stabiel.
- Incidente patiënten stromen halverwege het jaar in
- Het percentage patiënten dat een BRCA mutatie test krijgt ligt op 100%.

- Er is een marktpenetratie van olaparib van 100% in het eerste jaar.
- De therapietrouw is 100%.
- Het Zorginstituut verwacht in deze situatie dat de mediane PFS van 13,8 maanden een goede inschatting is van de gemiddelde PFS voor de 'niet-genezen' patiënten.
- De mediane behandelduur van patiënten met olaparib is 24,6 maanden. Het Zorginstituut verwacht dat de mediane behandelduur in dit geval een goede inschatting is van de gemiddelde behandelduur.
- Na het optreden van progressie wordt direct gestart met een vervolgbehandeling.
- Het percentage patiënten in de actief volgen arm dat een vervolgbehandeling krijgt is 72%.
- Het percentage patiënten dat een PARP remmer krijgt in de vervolgbehandeling is 90% van de PSR patiënten die een platinabevattende vervolg chemotherapie starten.
- Er wordt rekening gehouden met spillage bij intraveneuze behandelingen.
- De verhouding niraparib en olaparib als vervolgbehandeling is 50/50%.De vervolgbehandelingen bij ziekteprogressie in de SOLO1 studie zijn van toepassing op de Nederlandse behandelpraktijk.

3 Budget impact analyse

In tabel 6 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer olaparib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In tabel 7 staat een overzicht van het totale budget impact wanneer patiënten niet worden behandeld met olaparib maar actief gevolgd worden tot progressie is opgetreden (substitutie). De totale meerkosten staan gepresenteerd in tabel 8.

Tabel 6: Raming van de totale kosten van de toevoeging van olaparib aan het behandelarsenaal voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie

	Behandeling	*Aantal maanden*	*Aantal patiënten*	*Kosten per maand*	*Totale kosten*
Jaar 1	Cohort 1,Olaparib	6*	143	€5.395	€4.628.910
				Totaal:	**€4.628.910**
Jaar 2	Cohort 1, Olaparib	12	143	€5.395	€9.257.820
	Cohort 2, Olaparib	6*	143	€5.395	€4.628.910
				Totaal:	**€13.886.730**
Jaar 3	Cohort 1, Olaparib	6,6	143	€5.395	€5.091.801
	Cohort 1, behandelvrije periode	5,4	143	€0	€0
	Cohort 2, Olaparib	12	143	€5.395	€9.257.820
	Cohort 3, Olaparib	6*	143	€5.395	€4.628.910
				Totaal:	**€18.978.531**

***** Incidente patiënten stromen halverwege het jaar in. Het jaar erop worden zij wel een heel jaar behandeld.

Tabel 7: Raming van de totale kosten van actief volgen voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie

	Behandeling	*Aantal maanden*	*Aantal patiënten*	*Kosten per maand*	*Totale kosten*
Jaar 1	Cohort 1, actief volgen	6*	143	€0	€0
				Totaal:	**€0**
Jaar 2	Cohort 1, actief volgen	7,8	143	€0	€0
	Cohort 1, vervolgbehandeling	4,1	103[i]	€1.359 (per regime van 4,1	€139.977

				maanden)	
	Cohort 1, PARP	0,1	67[II]	€10.117	€67.784
	Cohort 1, bevacizumab	4,2	22[III]	€4.829	€446.120
	Cohort 2, actief volgen	6*	143	€0	€0
				Totaal:	**€653.881**
Jaar 3	Cohort 1, bevacizumab	12	22[III]	€4.829	€1.274.856
	Cohort 1, PARP	12	67[II]	€10.117	€8.134.068
	Cohort 2, actief volgen	7,8	143	€0	€0
	Cohort 2, vervolgbehandeling	4,1	103[I]	€1.359 (per regime van 4,1 maanden)	€139.977
	Cohort 2, PARP	0,1	67[II]	€10.117	€67.784
	Cohort 2. bevacizumab	4,2	22[I]	€4.829	€446.120
	Cohort 3, actief volgen	6*	143	€0	€0
				Totaal:	**€10.062.805**

***** Incidente patiënten stromen halverwege het jaar in. Het jaar erop worden zij wel een heel jaar behandeld.

[I] 143 patiënten * 72% (start met vervolgbehandeling)

[II] 103 patiënten (die gestart zijn met vervolgbehandeling) * 65% (start met een PARP remmer)

[III] 103 patiënten (die gestart zijn met vervolgbehandeling) * 21% (start met bevacizumab)

Tabel 8. Jaarlijkse meerkosten bij behandeling met olaparib

	Totale kosten olaparib	*Totale kosten actief volgen*	*Meerkosten*
Jaar 1	€4.628.910	€0	€4.628.910
Jaar 2	€13.886.730	€653.881	€13.232.849
Jaar 3	€18.978.531	€10.062.805	€8.915.726

4 Conclusie

De indicatie uitbreiding van olaparib (Lynparza®) bij de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op €8,9 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. Bij het berekenen van deze budget impact is er gerekend met substitutie in de tweedelijnsbehandeling.

Hierbij zijn er verschillende onzekerheden, de voornaamste onzekerheid is de vervolgbehandeling. Het is onduidelijk hoeveel patiënten in de vervolgbehandeling een PARP remmer krijgen. De toedieningskosten van bevacizumab en chemotherapie zijn door de registratiehouder geschat op ongeveer €0,4 miljoen. Deze zijn niet meegenomen in de huidige budget impact analyse.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 20-01-2020.

5 Referenties

1. Lynparza SmpC juni 2019.
2. Integraal Kankercentrum Nederland. Epitheliaal Ovariumcarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.2. 2018.
3. IKNL. Prevalentie Eierstokkanker. 2018.
4. Kanker/IKNL Co. Zie voor cijfers: hoofdgroep 'vrouwelijke geslachtsorganen' en tumorgroep 'eierstok en eileider' bij tabblad prevalentie 2019.
5. Kanker.nl. Overlevingscijfers eierstokkanker. 2015.
6. de Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, van der Stoep N, Nielsen M, Wijnen JT, et al. Validation and Implementation of BRCA1/2 Variant Screening in Ovarian Tumor Tissue. The Journal of Molecular Diagnostics. 2018;20(5):600-11.
7. Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg ME, Hooning MJ, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. Ann Oncol. 2011;22(6):1346-52.
8. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-505.

Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport olaparib (Lynparza®) als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 20 januari 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019041617
Volgnummer	2019047619
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. (Ly) Tran, plaatsvervangend secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	F. Coerts
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	AstraZeneca

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—11
1.1 Geregistreerde indicatie—11
1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—12
1.2.1 Aandoening—12
1.2.2 Symptomen en ernst—12
1.3 Epidemiologie—13
1.4 Onderzoeksvraag—13

2 Methoden—15
2.1 Patiëntenpopulatie—15
2.2 Interventie—16
2.3 Vergelijkende behandeling—16
2.4 Klinische uitkomsten—17
2.5 Tijdshorizon—17
2.6 Analyse techniek—17
2.7 Economisch model—17
2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden—17
2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—18
2.7.3 Perspectief—18
2.7.4 Discontering—18
2.8 Inputgegevens—18
2.8.1 Modeltransities en extrapolatie—18
2.8.2 Utiliteiten—20
2.8.3 Kosten—21
2.8.4 Modelaannames—31
2.9 Validatie—32
2.9.1 Validatie van het conceptuele model—32
2.9.2 Validatie van de input data—32
2.9.3 Technische validatie—32
2.9.4 Output validatie—32
2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—32
2.10.1 Univariate gevoeligheidsanalyses—32
2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—33
2.10.3 Scenarioanalyses—33
2.10.4 Value Of Information (VOI) analyse—34
2.11 Literatuurstudie—35

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie—39
3.1 Ziektelast—39
3.2 Incrementele en totale effecten—39
3.3 Incrementele en totale kosten—39
3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio’s—40
3.5 Gevoeligheidsanalyses—40
3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses—40
3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—41
3.5.3 Scenarioanalyses—42
3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—43

4 Discussie en Conclusies—45

5 Referenties—47

6 Bijlage—51

Samenvatting

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

Olaparib (Lynparza®) is geïndiceerd Voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd Voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie
De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van 41 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdsperiode van 50 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling
In de economische evaluatie is olaparib vergeleken met Actief volgen.

Effecten
De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 9,51 QALY per patiënt door inzet van olaparib. Bij Actief volgen is dit 7,91 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,60 QALYs per patiënt ten opzichte van Actief volgen. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddelde overlevingsduur van 12,35 jaar bij inzet van olaparib, bij Actief volgen is dit 10,39 jaar. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,96 LYGs per patiënt ten opzichte van Actief volgen.

Kosten
In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €172.417 voor olaparib en €155.297 voor Actief volgen. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €17.112.

Kosteneffectiviteit
De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio’s (ICERs) van

€8.737 per LYG en van €10.688 per QALY ten opzichte van actief volgen.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van het percentage patiënten die als vervolgbehandeling een PARP remmer krijgt. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is de dosering van olaparib.
De resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat olaparib kosteneffectief is ten opzichte van Actief volgen bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY ongeveer 89% is. De gemiddelde ICER van de 10.000 simulaties die de registratiehouder deed was €10.740 per QALY.

De scenarioanalyses laten zien dat de assumpties rondom de OS en PFS veel invloed hebben maar dat zelfs in extreme scenario's de ICER onder de €50.000 per QALY blijft. Verder valt de grote invloed van de kosten van niet-gerelateerde ziekten in gewonnen levensjaren op. Als laatste valt het effect van genezing en het gebruik van MCMs op. Wanneer de aanname wordt gedaan dat genezing pas plaats vindt na 7 jaar (i.p.v. 5 jaar zoals in de base case) heeft dit een sterk effect op de ICER, ook het gebruik van standaard parametrische extrapolatie in plaats van MCMs verhoogt de ICER aanzienlijk.

Eindconclusie
Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van olaparib als onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie van voldoende methodologische kwaliteit is.

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

De kosteneffectiviteitsanalyse was volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten

- In de aangeleverde budget impact analyse en de FE analyse zijn verschillende percentages gebruikt voor patiënten die een vervolgbehandeling krijgen met een PARP remmer. In de door de registratiehouder aangeleverde budget impact analyse is het percentage bepaald in overleg met klinisch experts, zijnde 47%. De registratiehouder geeft aan dat in de budget impact analyse er uitgegaan is van het voor Nederland meest realistische scenario. In het FE model is er voor gekozen om de SOLO1 studie te volgen, de registratiehouder geeft aan dat het hierbij gaat om een conservatieve aanname. Het Zorginstituut ziet graag het gebruik van percentages die overeenkomen met de Nederlandse situatie en consistentie tussen de budget impact analyse en het FE model.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De door de registratiehouder gekozen manier van OS extrapolatie resulteert in een verbeterde OS in de olaparib arm vergeleken met de actief volgen arm.

In de fase III studie wordt echter geen effect op de OS gevonden. In het farmacotherapeutisch rapport wordt geconcludeerd dat er onzekerheid is of olaparib überhaupt effect heeft op de OS, laat staan in klinisch relevante mate. De registratiehouder heeft uitgebreide gevoeligheidsanalyses uitgevoerd die laten zien dat zelfs in extreme scenario's de ICER onder de €50.000 per QALY blijft. Deze scenario's laten zien dat de assumpties rondom de OS en PFS erg invloedrijk zijn.

De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) voor de gehele patiëntenpopulatie (n=143) bedraagt bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY; €3,4 miljoen per jaar. Gezien de substantiële EVPI in verhouding tot de budget impact (€8,9 miljoen) is het relevant om onderzoek te blijven doen, in ieder geval om te kijken of het effect van olaparib op OS ook gerealiseerd gaat worden in de praktijk.

Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is olaparib kosteneffectief ten opzichte van Actief volgen. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan resulteert de ICER in ongeveer €18.752 per QALY.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 20-01-2020.

Afkortingen

BIA	Budget impact analyse
BRCA	BReast Cancer, borstkankergen
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CR	Complete respons
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EVPI	Expected value of perfect information
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (incrementele kosteneffectiviteitsratio)
LYG	Life-year gained (gewonnen levensjaar)
MCM	Mixture cure model
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall survival (algehele overleving)
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PD	Progressed disease
PF	Progression-free
PFS	Progression-free survival (progressie vrije overleving)
PR	Partial respons
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis (probabilistische gevoeligheidsanalyse)
QALY	Quality adjusted life-year (voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar)
SD	Stable disease
TSST	Time to second subsequent treatment
TTD	Time to treatment discontinuation
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

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

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van olaparib (Lynparza®) Voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BReast CAncer (BRCA)1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

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

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

1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de te beoordelen geregistreerde indicatie voor olaparib. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: ”Onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.” (1)

Olaparib is verder geregistreerd voor:

<u>Ovariumcarcinoom</u>

- Onderhoudsbehandeling van volwassenen met platinagevoelig recidief hooggradig sereus epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die een volledige of partiële respons vertoont op platinabevattende chemotherapie. Bij de capsule moet er tevens sprake zijn van een BRCA-mutatie (in de kiembaan en/of somatisch).

<u>Mammacarcinoom</u>

- HER2-negatief lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom bij volwassenen met kiembaan BCRCA1/2 mutaties, die eerder zijn behandeld met een antracycline en een taxaan in de (neo)adjuvante of gemetastaseerde setting tenzij zij niet in aanmerking kwamen voor deze behandeling. Bij hormoonreceptor (HR)-positief mammacarcinoom moet eerst progressie vertoond zijn tijdens of na eerdere endocriene therapie, tenzij deze therapie niet in aanmerking kwam.

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

1.2.1 Aandoening

Ovariumcarcinoom komt met name voor bij vrouwen ouder dan 50 jaar, na de overgang. De precieze oorzaak is niet bekend maar veel risicofactoren zijn geïdentificeerd. Er zijn meerdere aanwijzingen dat het risico op ovariumcarcinoom gecorreleerd is met ovulatie. Bijvoorbeeld, hoe lager het aantal zwangerschappen hoe hoger het risico. Daarnaast hebben eerstegraads verwanten van patiënten een verhoogd risico.(2)

In het algemeen wordt het ontstaan van kanker gekenmerkt door een opeenstapeling van mutaties in het DNA.(3) Ongeveer 10% van ovariumcarcinoompatiënten heeft een bekende mutatie in bijvoorbeeld het BRCA1 of BRCA2 gen.(2) Dit percentage ligt hoger bij sommige subtypen (zie onder). BRCA1 en -2 zijn eiwitten die beschadigd DNA herstellen via homologe recombinatie. Bij ovariumcarcinoom komen zowel kiembaan als somatische mutaties voor in BRCA1/2.(4)

Meer dan 90% van de ovariumcarcinomen ontstaat in het epitheel.(2) De vaakst voorkomende en meest lethale soort epitheliaal ovariumcarcinoom is het hooggradig sereus carcinoom. Het wordt onderverdeeld naar de vermoedelijke plaats van ontstaan: de eierstok (ovarieel-), de eileider (tubair-) of het buikvlies (primair peritoneaal carcinoom).(5)

In het geval van epitheliaal ovariumcarcinoom heeft 17%-18% van de patiënten een BRCA1 of -2 mutatie.(6, 7) De verhouding tussen kiembaan en somatische mutaties is ongeveer 60% versus 40%.(7) Het percentage stijgt naar ongeveer de helft bij hooggradig sereus ovariumcarcinoom.(8)

1.2.2 Symptomen en ernst

Het ovariumcarcinoom geeft meestal pas laat in het verloop van de ziekte klachten. Daardoor heeft 70% van de vrouwen met een ovariumcarcinoom bij de diagnose al een hoog stadium van de ziekte (stadium IIb of hoger). De klachten zijn meestal aspecifiek en bestaan uit: vage gastro-intestinale klachten, toename van de buikomvang en problemen met mictie of defecatie. De diagnose wordt gesteld aan de hand van lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek (o.a. op de tumormerker CA-125) en beeldvormend onderzoek.(9)

De belangrijkste prognostische factor voor het ovariumcarcinoom is het stadium zoals vastgesteld door de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO):(9)

Stadium I: de tumor is beperkt tot het ovarium
Stadium II: er zijn metastasen in het bekkengebied
Stadium III: er zijn metastasen naar het peritoneum buiten het bekken en/of metastasen naar retroperitoneale lymfeklieren
Stadium IV: er zijn metastasen naar organen op afstand zoals de lever of de milt(2)

Bij de hogere stadia (IIb en hoger) zijn de belangrijkste prognostische factoren het FIGO-stadium, de differentiatiegraad van de tumor, de Karnofsky-index (een maat voor hoe de patiënt functioneert) en de diameter van de grootste laesie na de primaire debulkingoperatie.

De prognose en het beloop van het tubacarcinoom en het extra-ovarieel (primair peritoneaal) carcinoom zijn vergelijkbaar met die van het ovariumcarcinoom. De

indeling en de behandeling is dan ook hetzelfde.(9)

De vijfjaars overleving van patiënten met een hoog stadium ovariumcarcinoom (FIGO IIb en hoger) bedraagt 20%-60%.(9) Patiënten met een BRCA1/2 mutatie hebben een langere levensverwachting, waarschijnlijk vanwege een betere respons op platinabevattende chemotherapie.(5) De vijfjaarsoverleving van Nederlandse patiënten met epitheliaal ovariumcarcinoom, FIGO stadium III of IV, is 62% en 70% respectievelijk bij patiënten met een BRCA1 en -2 mutatie.(10)

1.3 Epidemiologie

De 10-jaars prevalentie van alle in 2018 nog in leven zijnde vrouwen bij wie in de afgelopen 10 jaar ooit epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom is vastgesteld bedroeg in Nederland 5477 vrouwen.(11) In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1400 vrouwen ovariumcarcinoom vastgesteld.(12)

Van de 1417 vrouwen waarbij in 2018 een ovariumcarcinoom is vastgesteld, betrof het in 1342 gevallen een epitheliaal ovariumcarcinoom, primair peritoneaal of tubacarcinoom.(12) Van deze vrouwen heeft 73% stadium III of IV bij diagnose.(13) Hiervan heeft 18%-24% een BRCA1/2 mutatie (14) (in de budget impact analyse wordt gerekend met 21%) en hiervan is 76% van de tumoren hooggradig.(15) 95% van de vrouwen zijn fit voor platinabevattende chemotherapie en 96% van deze vrouwen heeft een complete of partiele respons.(15) Het maximale aantal vrouwen dat jaarlijks in aanmerking zal komen voor een eerstelijnsbehandeling met olaparib is naar schatting 143.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van olaparib in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in olaparib in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.
Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van olaparib ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In de farmaco-economische analyse zijn de patiëntkenmerken grotendeels gebaseerd op de SOLO1 studie.(1, 16) In deze studie is behandeling met olaparib vergeleken met placebo in hoog risico gevorderd ovarium carcinoom (inclusief tuba, of primair peritoneaal carcinoom) patiënten met een BRCA mutatie die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie. De belangrijkste kenmerken van de patiënten in de SOLO1 studie zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: SOLO1 belangrijkste kenmerken van de patiënten

	Olaparib (n=260)	*Actief volgen (n=131)*
Gemiddelde leeftijd	53,6	53,4
Klinische respons na platinabevattende chemotherapie		
Complete respons	213 (82%)	107 (82%)
Partiele respons	47 (18%)	24 (18%)
Primaire tumor locatie		
Ovarium	220 (85%)	113 (86%)
Tuba	22 (8%)	11 (8%)
Peritoneum	15 (6%)	7 (5%)
Anders	3 (1%)	0 (0%)
FIGO stadium		
Stadium III	220 (85%)	105 (80%)
Stadium IV	40 (15%)	26 (20%)
Histologisch type		
Sereus	246 (95%)	130 (99%)
Endometrisch	9 (3%)	0 (0%)
Mix van sereus en endometrisch	5 (2%)	1 (1%)
BRCA mutatie		
BRCA1	191 (73%)	91 (69%)
BRCA2	66 (25%)	40 (31%)
BRCA1 en BRCA2	3 (1%)	0 (0%)

De registratiehouder heeft de SOLO1 studiepopulatie en de Nederlandse populatie van nieuw gediagnosticeerde BRCA gemuteerde gevorderde ovariumcarcinoom patiënten vergeleken. In een literatuur review zijn twee publicaties gevonden met register data van Nederlandse BRCA gemuteerde ovarium carcinoom patiënten.(10, 15) In tabel 2 zijn enkele belangrijke demografische kenmerken van de patiënten in de SOLO1 studie vergeleken met die van de register data. Door de registratiehouder benaderde klinische experts bevestigen dat de SOLO1 studiepopulatie voldoende representatief is voor de Nederlandse populatie.(17)

Tabel 2: Vergelijking patiënt karakteristieken

	Vencken, 2013 (10)	*Vencken, 2011 (15)*	*SOLO1 (16)*
Gemiddelde leeftijd	BRCA1 - 51 BRCA2 - 56	BRCA1 – 51 BRCA2 - 53	53,6 (samengevoegd voor beide mutaties)
BRCA mutatie	BRCA1 - 71% BRCA2 - 29%	BRCA1 - 88% BRCA2 - 12%	BRCA1 - 72% BRCA2 - 27%
FIGO stadium	I - 14% II - 12% III - 56% IV - 18%	I - 9% II - 16% III - 61% IV - 13%	III - 83% IV - 17%
Histologie	Sereus 64% endometrisch 10% rest 25% onbekend <1%	Sereus 67% endometrisch 12% rest 19% onbekend 3%	Sereus 96% endometrisch 2% mixed 2%
Operatie uitkomst	Tumorgrootte >1 cm 17% Tumorgrootte <1 cm 70% Geen chirurgie <1% Onbekend 12%	Tumorgrootte >1 cm 16% Tumorgrootte <1 cm 70% Geen chirurgie <1% Onbekend 13%	Residuele microscopische ziekte 22% Geen Residuele microscopische ziekte 76% Onbekend/geen chirurgie 2%
Eerstelijns chemotherapie	Platinabevattende 93% Niet-platinabevattende <1% Onbekend 6%	Platinabevattende 97% Niet-platinabevattende 3%	Platinabevattende 100%
Respons na eerstelijns chemotherapie	CR 87%, PR/SD - 11% PD 2%	CR 88% onbekend 12%	CR 82% PR 18%

Afkortingen: CR, complete respons; PR, partial respons; SD, stable disease

De voornaamste verschillen zijn het percentage patiënten met FIGO stadium III en de histologie. Vrijwel alle patiënten in de SOLO1 studie hadden een sereus ovariumcarcinoom.

<u>Conclusie patiëntenpopulatie:</u>
Het Zorginstituut is van mening dat de SOLO1 studie voldoende representatief is voor de patiëntenpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd.

2.2 Interventie

De interventie bestaat uit de toediening van olaparib tabletten als onderhoudsbehandeling na een volledige of partiele respons op eerstelijns platinabevattende chemotherapie. De dosering bestaat uit een tweemaal daagse dosis van 300 mg (twee tabletten van 150 mg), in totaal dus 600 mg per dag. Olaparib tabletten moeten geslikt worden tot aan ziekte progressie of onacceptabele toxiciteit tot een maximum van twee jaar zonder bewijs van ziekte. Bij patiënten met progressie kan de behandeling voortgezet worden na de twee jaar in overleg met de behandelaar. (1, 16)

2.3 Vergelijkende behandeling

In de SOLO1 studie was de vergelijkende behandeling placebo (actief volgen). Actief volgen omvat het observeren van de patiënten, follow-up, en algemene ondersteunende of symptomatische zorg. Volgens de Nederlandse richtlijnen is

actief volgen de aanbevolen behandeling en bestaat dit uit follow-up bezoeken met een fysiek en gynaecologisch onderzoek.(18)

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

2.4 Klinische uitkomsten

Het primaire eindpunt in de SOLO1 studie was de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS). Secundaire uitkomst maten waren algehele overleving (overall survival, OS), kwaliteit van leven, tijd van randomisering tot eerst vervolgbehandeling en tijd van randomisering tot tweede vervolgbehandeling. Tabel 3 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model.

Tabel 3: Effectiviteit van olaparib t.o.v. actief volgen

	Olaparib (n=260)	*Actief volgen (n=131)*	*HR*
PFS (mediaan in maanden)	Niet bereikt	13,8	0,30 (0,23 tot 0,41)
OS (mediaan in maanden)	Niet bereikt	Niet bereikt	0,95 (0,6 tot 1,53)

Afkortingen: HR, hazard ratio

2.5 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon (50 jaar). Gezien de mediane leeftijd van de patiëntenpopulatie (53 jaar) kan dit worden beschouwd als een levenslange tijdshorizon.

2.6 Analyse techniek

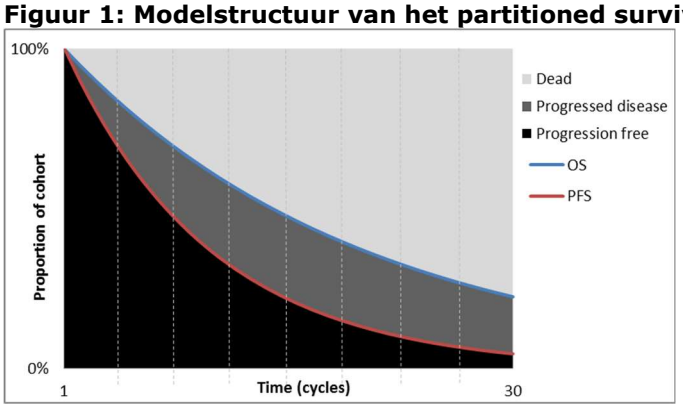
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met olaparib aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

De registratiehouder heeft een partitioned survival model opgesteld met drie gezondheidstoestanden: progressievrij (PF), progressieve ziekte (PD) en overleden. In figuur 1 is een voorbeeld van de modelstructuur weergegeven.

Figuur 1: Modelstructuur van het partitioned survival model



2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom

In het model is een cyclusduur van één maand toegepast. Er wordt een halve-cyclus correctie toegepast. In het gemodelleerde cohort worden de resultaten met proporties berekend. Het cohort heeft daarom geen omvang van een bepaald aantal patiënten. De proporties zijn berekend op basis van de SOLO1 studie en relevante literatuur. De patiënten stromen in het model in de PF toestand bij het starten van de behandeling.

2.7.3 Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.(19) De analyse is vanuit het maatschappelijk perspectief uitgevoerd.

2.7.4 Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.(19) Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de analyse techniek.

2.8 Inputgegevens

2.8.1 Modeltransities en extrapolatie

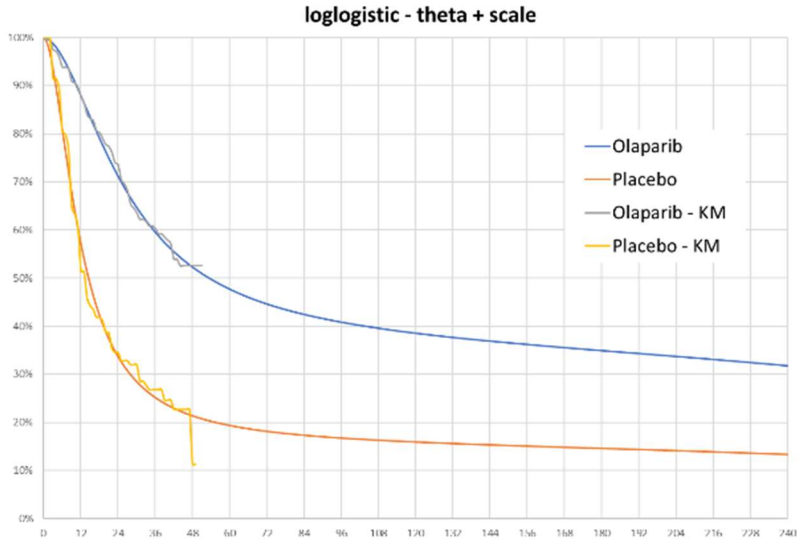
De klinische data zijn verkregen over een follow-up van 41 maanden. Om een realistische schatting te maken over de tijdshorizon van het model (50 jaar) zijn de effecten van de werking van olaparib geëxtrapoleerd. De proportie patiënten in de gezondheidstoestanden PF, PD en overleden zijn bepaald door de PFS en OS data uit de SOLO1 studie te extrapoleren. De registratiehouder geeft aan dat dit is uitgevoerd zoals aanbevolen door de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decision Support Unit guidelines.(20)

In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen. De proportional hazard assumptie werd getoetst om te besluiten of er aparte modellen voor de survivalcurves van beide behandelarmen moesten worden gemaakt. Voor de PFS data is eerst bepaald of er gebruik gemaakt kon worden van mixture cure models (MCMs) om onderscheid te kunnen maken tussen genezen en zieke patiënten. Vervolgens werden verschillende parametrische survival modellen (Weibull, log-logistic, lognormal, Gompertz, exponentieel, generaliseerde gamma) statistisch en visueel getoetst op hun fit op de Kaplan Meier curves. De beste fit werd gekozen voor de base case.

De PFS data voldoet aan de voorwaarden voor het gebruik van MCMs. Op basis van visuele en statistische toetsen is gekozen voor een log-logistic distributie, de andere geteste distributies (lognormal, Weibull, Gompertz) zijn getest in scenarioanalyses. Zie figuur 2 voor de Kaplan Meier data van beide behandelarmen en de gefitte curves in de base case analyse. In de base case analyse waren patiënten genezen als ze 5 jaar of langer progressie vrij waren. De experts hebben bevestigd dat genezing in de patiëntenpopulatie mogelijk is en dit is verder onderbouwd aan de hand van literatuur.(21-24) Het percentage genezen patiënten is 36% in de olaparib arm en 15% in de actief volgen arm, klinisch experts hebben deze percentages gevalideerd. De mortaliteit van genezen patiënten is gebaseerd op de mortaliteit in de algemene populatie, vermenigvuldigd met een hazard ratio van 1,26 vanwege BRCA1/2 dragerschap.(25) In een scenarioanalyse zijn nog vier extra scenario's

getest: 1) de PFS curves zijn gefit op individuele parametrische modellen met genezing na 5 jaar progressie vrij, 2) de PFS curves zijn gefit op individuele parametrische modellen met genezing na 7 jaar progressie vrij, 3) worst case situatie en 4) best case situatie.

Figuur 2: Base case gefit MCM model, PFS



Algehele overleving (OS)
De maturiteit van OS data in de SOLO1 was 21%. De aanvrager heeft de beschikbare data gebruikt om een model te fitten en lange termijn voorspellingen te kunnen doen.

Op basis van zowel visuele en statistische toetsen als ook externe overlevingsdata is gekozen voor een lognormale distributie (figuur 3). Tabel 4 bevat een overzicht van de overlevingsdata van de gefitte curves. De 5 en 10 jaar overleving is gevalideerd aan de hand van observationele studies. Deze studies lieten 5 en 10 jaar overleving zien van respectievelijke 59-75% en 30-44%.(26-30) Naast de lognormale distributie zijn alle overige distributies geanalyseerd in scenarioanalyses.

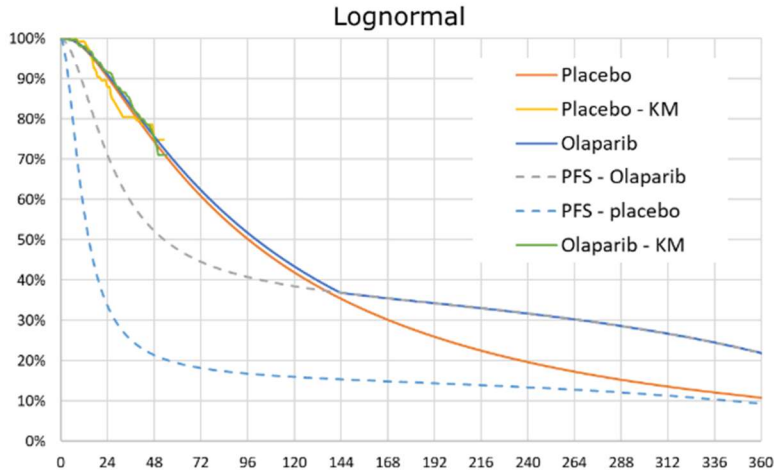
Tabel 4: Base case overleving geschat en geobserveerd: gemiddelde, mediaan en mijlpaal tijdspunten

	Olaparib		*Actief volgen*	
	Log-normal	*SOLO1*	*Log-normal*	*SOLO1*
Gemiddelde (jaren)	14,81	N/A	12,02	N/A
Mediaan (jaren)	8,42	Niet bereikt	8,08	Niet bereikt
% bij 1 jaar	97,7%	98,0%	97,5%	99,2%
% bij 2 jaren	91,1%	91,5%	90,5%	87,9%
% bij 3 jaren	83,4%	84,0%	82,3%	80,5%
% bij 4 jaren	75,7%	75,2%	74,5%	74,8%
% bij 5 jaren	68,7%	N/A	67,3%	N/A
% bij 10 jaren	43,5%	N/A	41,9%	N/A
% bij 15 jaren	34,9%	N/A	27,9%	N/A

Belangrijk om hierbij op te merken is dat de OS data geëxtrapoleerd is tot het punt waar de curve van de OS gelijk of minder was dan de curve van de PFS. Vanaf dat punt volgt de OS curve die van de PFS. De registratiehouder heeft nog drie

scenarioanalyses uitgevoerd: 1) een scenario waarbij de OS van de olaparib arm gelijk is gesteld aan de OS van de actief volgen arm, 2) een scenario waarin de OS van de actief volgen arm gelijk is gesteld aan de olaparib arm, en 3) een scenario waarin de PFS extrapolatie de OS extrapolatie volgt bij het kruisen.

Figuur 3: Base case gefit parametrisch model, OS



<u>Conclusie extrapolatie OS en PFS:</u>
Het Zorginstituut vindt dat er veel onzekerheid is in de gebruikte curves voor PFS en OS zoals gebruik in de base case analyse. Aangezien de OS data nog immatuur zijn is er veel onzekerheid. De registratiehouder heeft de invloed van deze onzekerheid helder meegenomen in de gevoeligheidsanalyses.

2.8.2 *Utiliteiten*

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de SOLO1 studie als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst. De vragenlijst is afgenomen op baseline (voor randomisering), op dag 29 en elke 12 weken (+/- 7 dagen) tot 24 maanden of tot data cut-off voor de primaire analyse. Voor het berekenen van de utiliteiten is het Nederlandse tarief toegepast.(31) De registratiehouder geeft aan dat er geen verschil was in de gemiddelde utiliteit tussen de behandelgroepen, daarom zijn de utiliteitsdata samengevoegd. De utiliteiten zoals gebruikt in de base case analyse staan in tabel 5. In de gevoeligheidsanalyse zijn wel behandeling specifieke utiliteiten meegenomen.

Tabel 5: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten

Gezondheidstoestand	*Gemiddelde utiliteit*	*Betrouwbaarheidsinterval*
Progressie vrij	0,831	95% CI: 0,826 – 0,836
Progressief	0,778	95% CI: 0,762 – 0,794

In het model zijn ook leeftijdsafhankelijk utiliteiten meegenomen, deze zijn gebaseerd op de algemene populatie.(31-33) In de base case analyse zijn hiervoor data van Ara et al. (2010) gebruikt. De registratiehouder heeft in de gevoeligheidsanalyse ook aan de hand van data van Versteegh et al. (2016) en Kind (1999) de disutiliteit berekend.

Disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen zijn ook meegenomen in het model (tabel 6). De duur van de bijwerkingen is gebaseerd op klinische studies. De registratiehouder geeft aan dat de disutiliteit waarden niet specifiek zijn voor ovariumcarcinoom patiënten en niet gebaseerd op de Nederlandse populatie. Daarom zijn deze waardes meegenomen in de gevoeligheidsanalyse. De disutiliteit voor anemie is wel eerder gebruikt bij beoordelingen door het Zorginstituut.(34-36) De disutiliteit voor acute myeloide leukemie en myelodysplastisch syndroom (AML/MDS) is conservatief geschat op -1,00 om het verlies van een levensjaar voor deze patiënten in het model weer te geven.

Tabel 6: Overzicht van de in het model gebruikte disutiliteiten

Bijwerking	*Disutiliteit (SE)*	*Bron*	*Duur (dagen)*	*Bron*
Anemie	−0,119 (0,01)	Swinburn (2010) (37)	7	SQUIRE study (NICE TA411) (38)
Diarree	-0,047 (0,0082)	Nafees (2008) (39)	5,53	Study CA046 (NICE TA476) (40)
Neutropenie	-0,090 (0,02)	Nafees (2008) (39)	7	SQUIRE study (NICE TA411) (38)
AML/MDS	-1,00	Schatting	365,25	Schatting

2.8.3 *Kosten*

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

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

De kosten zijn uitgedrukt in euro’s en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2019.

Kosten binnen de gezondheidszorg

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

De gezondheidszorgkosten die in het model zijn opgenomen bestaan uit geneesmiddelenkosten, toedieningskosten, kosten van vervolgbehandelingen, kosten rondom het levenseinde, kosten van bijwerkingen en kosten die gerelateerd zijn aan het monitoren van de ziekte (gekoppeld aan gezondheidstoestand).

Kosten voor monitoren van de ziekte

De kosten voor het monitoren van de ziekte zijn gekoppeld aan de

gezondheidstoestand en behandeling. De kosten zijn samengevat in tabel 7.

Tabel 7: Overzicht van de kosten voor het monitoren van de ziekte

	Prijs (€)	*Bron / opmerking*
Poliklinisch bezoek	€ 95,26	Nederlandse kostenhandleiding. Polikliniekbezoek, gewogen gemiddeld.(41) Aangenomen dat dezelfde kosten gelden voor een gynaecologisch en oncologisch bezoek.
Bloed onderzoek	€ 11,67	NZa tarief. Ordertarief klinisch-chemische en microbiologische laboratoriumonderzoeken, inclusief bloedafname. (42)
CT scan	€ 144,46	Nederlandse kostenhandleiding. Gemiddelde van CT van onderste en bovenste ledematen en hoofd. (41)

Het gebruik van deze zorg is gebaseerd op de SmPC van olaparib en is bepaald in overleg met klinisch experts. Een overzicht van het zorggebruik staat in tabel 8.

Tabel 8: Maandelijks zorggebruik voor monitoren

		PF gedurende behandeling (2 jaar)	*PF; Follow-up (≤ 5 jaar na behandeling)*	*PD*
Olaparib	Poliklinisch bezoek	0,33 *	0,22 **	0,33 *
	Bloedonderzoek	1,00	0,33 *	0,33 *
	CT scan	0,17 ***	0	0
Actief volgen	Poliklinisch bezoek	0,22 **	0,22 **	0,33 *
	Bloedonderzoek	0	0	0,33 *
	CT scan	0	0	0

* 1 bezoek / bloed onderzoek elke 3 maanden; ** 1 bezoek elke 4,5 maanden; *** 1 CT scan elke 6 maanden
Afkortingen: PD, progressed disease; PF, progression free.

De totale maandelijkse kosten voor het monitoren van de ziekte zijn samengevat in tabel 9 en zijn berekend door de kosten voor het monitoren van de ziekte te vermenigvuldigen met het maandelijks zorggebruik.

Tabel 9: Maandelijkse kosten voor het monitoren van de ziekte

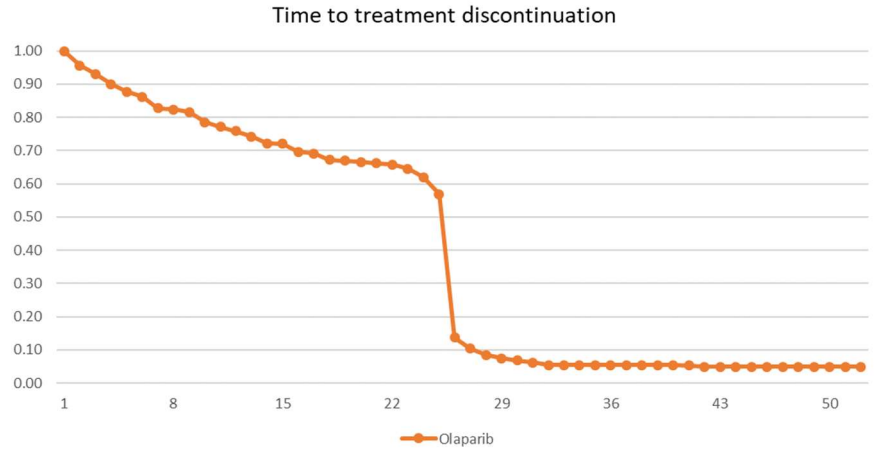
	Kosten per maand (olaparib)	*Kosten per maand (actief volgen)*
Gedurende behandeling	€ 67,66	€ 20,96
Follow-up (na behandeling)	€ 24,81	€ 20,96
PD	€ 35,29	€ 35,29

Kosten rondom het levenseinde
In de base-case analyse zijn kosten meegenomen rondom het levenseinde. Hiervoor heeft de registratiehouder gebruik gemaakt een ziekte specifieke referentie van het RIVM met en zonder co-morbiditeit.(43) Deze zijn respectievelijk €1.800 zonder en €8.900 met co-morbiditeit. In de base case analyse is nu €12.337 (€8.900 gecorrigeerd voor inflatie) meegenomen voor alle patiënten. en worden eenmaal

berekend wanneer een patiënt overlijdt. Deze kosten zijn voor de laatste drie maanden van iemands leven.

Geneesmiddelkosten
De geneesmiddelkosten zijn berekend aan de hand van de lijstprijzen volgens de Z-index.(44) Olaparib is beschikbaar in tabletten van 150 en 100 mg. De geadviseerde dosis is tweemaal daags 300 mg, in totaal 600 mg. In de analyse is gebruik gemaakt van de 'time to treatment discontinuation (TTD)' (figuur 4). Deze data is gebruik om de duur van behandeling met olaparib te bepalen.

Figuur 4: Tijd tot stoppen behandeling olaparib



De registratiehouder heeft voor de base-case analyse gebruik gemaakt van de gemiddelde dosering bij de klinische studie van 600 mg per dag. De registratiehouder geeft aan dat de kosten per tablet zijn bepaald in plaats van per verpakking, omdat Nederlandse apothekers wanneer de medicijnkosten boven de €1.000 per maand uitkomen per tablet uitgeven in plaats van ver verpakking.(45) De bron die de registratiehouder hierbij gebruikt geeft echter aan dat dit alleen geldt voor de eerste 6 maanden. Het Zorginstituut verwacht niet dat dit leidt tot een prijsverschil. Per tablet kost olaparib €44,46 en per mg €0,30. Uitgaande van een gemiddelde dagelijkse dosering van 600 mg is de maandelijkse dosering 18.263 mg Dit brengt de maandelijkse kosten op €5.413,53.

Voor het actief volgen zijn er geen geneesmiddelkosten.

Kosten van bijwerkingen
De kosten voor bijwerkingen zijn berekend als eenmalige kosten. Dit betekent dat aan de hand van de incidentie van de bijwerkingen en de kosten per bijwerking voor de gehele behandelduur de kosten zijn berekend. Alleen bijwerkingen van CTCAE graad ≥3 met een frequentie van >3% in een van de twee behandelarmen die resulteren in substantiële kosten zijn meegenomen in het model. De registratiehouder specificeert niet wanneer iets onder substantiële kosten valt. In CTCAE wordt graad ≥3 diarree gedefinieerd als een bijwerking waarbij hospitalisatie nodig is, daarom wordt in het model de behandeling van diarree aangenomen als een intramurale behandeling. Verder gaat het om de bijwerking neutropenie en bloedarmoede. Experts geven aan dat een mogelijk gevolg van de behandeling met een PARP remmer het ontstaan is van AML/MDS. Deze bijwerking heeft een frequentie van <3% en zou op basis van de eerder benoemde criteria niet meegenomen worden in het model. Vanwege de ernst van de aandoening en de potentieel hoge kosten heeft de registratiehouder AML/MDS wel in het model

meegenomen. Een samenvatting van de kosten van de bijwerkingen staan in tabel 10. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft aangegeven dat zij verwacht dat bij een neutropenie als gevolg van olaparib geen GCSF wordt gebruikt maar dat er gekozen wordt voor een dosis reductie. Het Zorginstituut verwacht dat het effect van het aanpassen op de uitkomsten van het model erg beperkt zal zijn en dat dit niet opweegt tegen de complexiteit van het aanpassen.

Tabel 10: Kosten per bijwerking

Bijwerking	*Kosten*	*Opmerking*
Diarree	€ 1.524,11	Ziekenhuisopname wordt aanbevolen bij grade ≥3 diarree, volgens de CTCAE 5.0. (46) Kosten en zorggebruik zijn specifiek voor Nederland. (47)
Neutropenie	€ 82,70	Kosten voor neutropenie zijn geassocieerd met granulocyt kolonie-stimulerende factors (GCSF). Kosten en zorggebruik zijn specifiek voor Nederland. (47)
Anemie	€ 979,79	Anemie vereist poliklinische zorg in verband met erytropoëtine en/of bloed transfusies. Kosten en zorggebruik zijn specifiek voor Nederland. (47)
AML/MDS	€ 117.495	Kosten en zorggebruik zijn specifiek voor Nederland. (48)

Kosten vervolgbehandeling
In het model wordt ook rekening gehouden met de kosten van vervolgbehandelingen, namelijk chemotherapie en PARP remmers. Voor het berekenen van deze kosten is in de base case analysegebruik gemaakt van de meest geschikte combinatie van flacons. De kosten voor chemotherapie en PARP remmers wordt verschillende berekend in het model. De kosten van chemotherapie worden berekend als eenmalige kosten voor elke patiënten die "doorstroomt" naar het PD stadium. De registratiehouder geeft aan dat deze methode geschikt is omdat de kosten van de chemotherapie maar een beperkt deel zijn van de vervolgbehandeling kosten en dat ze gelijk zijn tussen beide armen. Het Zorginstituut merkt wel op dat patiënten doorstromen op verschillende tijdstippen, hierdoor zal er als gevolg van discontering wel verschil ontstaan. De registratiehouder heeft op verzoek de impact van de chemotherapie kosten in de vervolgbehandeling onderzocht en heeft berekend dat deze impact laag is. Als al deze kosten gemodelleerd moesten worden zou het model erg complex zijn geworden. Ook geeft de registratiehouder aan dat deze aanpak consistent is met eerdere beoordeling door het Zorginstituut; nivolumab, durvalumab en osimertinib.(34, 36, 49)

De voornaamste kosten ontstaan door het gebruik van PARP remmers. Om deze kosten te berekenen is gebruik gemaakt van data op patiëntniveau uit de SOLO1 studie. Hierdoor is het mogelijk om de tijd tot PARP remmer behandeling en tijd tot stoppen met de behandeling te modelleren. Hierdoor zijn in het model per cyclus de kosten voor vervolgbehandeling met PARP remmers berekend.

De kosten als gevolg van mogelijke bijwerkingen in de vervolgbehandeling zijn niet apart berekend. De registratiehouder gaat er van uit dat de kosten voor het monitoren van de ziekte ook voldoende zijn voor mogelijke bijwerkingen.

Vervolgbehandeling chemotherapie
De verschillende regimes voor vervolgbehandeling met chemotherapie zijn gebaseerd op de SOLO1 studie en bestonden uit carboplatin, cisplatin, bevacizumab, docetaxel, doxorubicin en paclitaxel. De kosten per middel zijn gebaseerd op de kosten uit de Z-index en de dosering is gebaseerd op Nederlandse richtlijnen en het

farmacotherapeutisch kompas.(44, 50)

In de base case analyse is er rekening gehouden met verspilling voor de IV behandeling van chemotherapie. De dosering en het aantal cycli waarin bevacizumab gebruikt wordt is afhankelijk van de gevoeligheid voor platinabevattende chemotherapie. Het aantal cycli is gebaseerd op twee bevacizumab studies in de relevante patiëntenpopulatie; één in platina sensitieve en één in platina resistente patiënten.(51, 52)

De kosten voor de IV behandeling omvat ook de kosten voor chemotherapie infusie en zijn gebaseerd op de kosten voor een dag opname bij een oncologie afdeling en zijn €329,33 per toediening.(53) De totale toedieningskosten per cycli staan samengevat in tabel 11. De kosten voor de verschillende typen chemotherapie per cycli staan samengevat in tabel 12.

Tabel 11: Toedieningskosten van IV behandelingen

Behandeling	*#toedieningen / cyclus*	*Duur (cycli)*	*Kosten per cyclus*
Carboplatin	1	6	€ 1.976
Cisplatin	1	6	€ 1.976
Bevacizumab (platina resistent)	1	10	€ 3.293
Bevacizumab (platina gevoelig)	1	18	€ 5.928
Docetaxel	1	6	€ 1.976
Doxorubicin	1	6	€ 1.976
Paclitaxel	1	6	€ 1.976

Tabel 12: Kosten per cycli voor de verschillende typen chemotherapie (inclusief toedieningskosten)

Behandeling	*Dosis per toediening (mg)*	*#toedieningen / cyclus*	*Duur (cycli)*	*Kosten, inclusief verspilling (base case) (44)*	*Kosten, geen verspilling (scenario) (44)*
Carboplatin	708,00	1	6	€ 3.353,00	€ 3.275,88
Cisplatin	127,50	1	6	€ 2.298,92	€ 2.292,71
Bevacizumab (platina resistent)	672,00	1	10	€ 24.786,13	€ 23.926,41
Bevacizumab (platina gevoelig)	1008,00	1	18	€ 66.721,91	€ 61.637,32
Docetaxel	127,50	1	6	€ 5.966,00	€ 5.609,75
Doxorubicin	114,75	1	6	€ 2.899,76	€ 2.859,34
Paclitaxel	297,50	1	6	€ 5.806,40	€ 5.774,48

In de vervolgbehandeling konden patiënten drie soorten chemotherapie regimes krijgen:

1) Platinabevattende chemotherapie
2) Bevacizumab bevattende chemotherapie
3) Niet-platinabevattende chemotherapie

Per regime is, in overleg met klinisch experts, de proportie van de verschillende

chemotherapieën bepaald. De resultaten van deze consultatie en de kosten per regime staan samengevat in tabel 13. Dit omvat zowel de prijs van de geneesmiddelen als de toedieningskosten, vermenigvuldigd met het aantal cycli per behandeling.

Tabel 13: Kosten per regime

	Therapie	*Proportie*	*Totale kosten per regime, per lijn*
Platinabevattende chemotherapie	Carboplatin	88%	€3.227
	Cisplatin	12%	
Bevacizumab bevattende chemotherapie	Bevacizumab (platinum-resistente patienten)	100%	€24.786
	Bevacizumab (platinum-gevoelige patienten)	100%	€66.722
Niet-platinabevattende chemotherapie	Docetaxel	30%	€4.401
	Doxorubicin	50%	
	Paclitaxel	20%	

De keuze voor welk regime de patiënten gaat volgen hangt af van de sensitiviteit voor platinabevattende chemotherapie, patiënten zijn voor het model geclassificeerd als:

1) Platina resistent: patiënten die een recidief hebben in de eerste 6 maanden na het einde van eerstelijns platinabevattende chemotherapie
2) Platina gevoelig: patiënten die een recidief hebben tussen de 6 en 12 maanden na het einde van eerstelijns platinabevattende chemotherapie
3) Volledig platina gevoelig: patiënten die een recidief hebben 12 maanden na het einde van eerstelijns platinabevattende chemotherapie

De verdeling van deze sensitiviteit en de regimes welke patiënten gaan volgen is gebaseerd op de SOLO1 studie en staat samengevat in tabel 14. Deze percentages zijn gevalideerd door klinisch experts. Er werd opgemerkt dat het aandeel patiënten dat platinabevattende chemotherapie kreeg in de platina resistente groep hoger was dan verwacht. In het model is gebruik gemaakt van de SOLO1 verdeling, de registratiehouder merkt hier bij op dat de kosten voor platinabevattende en niet-platinabevattende chemotherapie laag en vergelijkbaar zijn waardoor het effect op het model dus ook beperkt zal zijn. Daarom heeft de registratiehouder verder geen aanpassingen gedaan in het aandeel patiënten dat platinabevattende chemotherapie kreeg in de platina resistente groep. De verdeling in de vervolgbehandeling is voor beide armen in het model gelijk, er is namelijk geen reden om aan te nemen dat hier verschil in zou zijn.

Gebaseerd op de SOLO1 studie ontving elke patiënt gemiddeld drie vervolgbehandelingen. Na de tweede vervolgbehandelingslijn hebben de meeste patiënten binnen 6 maanden een terugval.(45, 54, 55) Dit houdt in dat bij deze behandelingslijn de meeste patiënten platina resistent zijn en hierdoor verandert ook de verdeling qua vervolg regime. De registratiehouder gaat er dan ook vanuit dat de behandeling in de eerste en tweede vervolgbehandelingslijn gelijk is en dat de derde lijn verschilt (tabel 14).

Tabel 14: **Eerste en tweede vervolgbehandelingslijn regime verdeling (16)**

	Eerste en tweede vervolgbehandelingslijn			*Derde vervolgbehandelingslijn*
	*Platina resistent (N=38)**	*Platina gevoelig (N=47)**	*Volledig platina gevoelig (N=89)**	*Alle patiënten (N=39)*
Platinabevattende chemotherapie (n,%)	23 (61%)	42 (89%)	85 (96%)	21 (54%)
Bevacizumab bevattende chemotherapie (n,%)	10 (26%)	9 (19%)	18 (20%)	2 (5%)
Niet-platinabevattende chemotherapie (n,%)	15 (39%)	3 (6%)	3 (3%)	16 (41%)

* Er is overlap omdat er combinaties mogelijk zijn van bevacizumab en platinabevattende/niet-platinabevattende chemotherapie. De som van platinabevattende en niet-platinabevattende chemotherapie is opgeteld niet 100% omdat er een aantal patiënten (<3%) andere behandelingen ontvingen.

De geaggregeerde (éénmalige) kosten voor de drie behandelingslijnen staan samengevat in tabel 15. De bedragen zijn berekent door een gewogen gemiddelde te nemen op basis van de sensitiviteit voor platinabevattende chemotherapie en dit te vermenigvuldig met de behandelingskosten per regime. De kosten per behandelingslijn zijn uiteindelijk opgeteld.

Tabel 15: Geaggregeerde (éénmalige) kosten voor de vervolgbehandeling

	Totale eenmalige kosten van de vervolgbehandeling (drie behandelingslijnen)
Platina resistent	€ 25.239
Platina gevoelig	€ 36.695
Volledig platina -gevoelig	€ 38.262

De NVMO heeft aangegeven dat gemcitabine ontbreekt bij de behandeling van platina gevoelige patiënten. Het Zorginstituut merkt op dat de kosten van de chemotherapie in de vervolgbehandeling erg beperkt zijn ten opzichte van de kosten van de PARP remmers en bevacizumab. Het toevoegen van gemcitabine in de vervolgbehandeling zal waarschijnlijk een minimaal effect hebben op de uitkomsten van het model en dit weegt niet op tegen de complexiteit van het aanpassen.

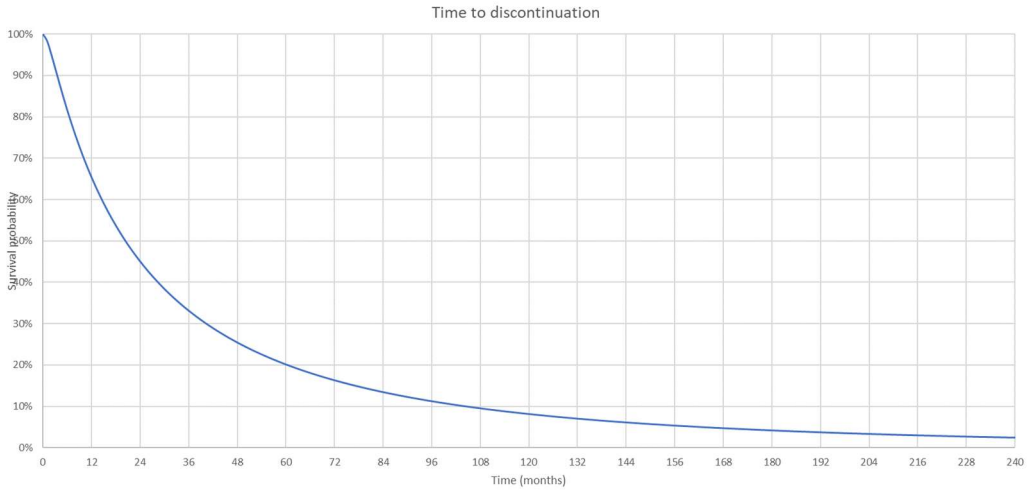
Vervolgbehandeling met PARP remmers
Patiënten die sensitiviteit zijn voor platinabevattende chemotherapie kunnen ook onderhoudsbehandeling krijgen met PARP remmers, met olaparib of niraparib. Gebaseerd op de horizonscan voor niraparib is de verwachting dat de marktverdeling 50/50 is.(56) De kosten voor de PARP remmer vervolgbehandeling zijn als volgt berekend:

1) Een schatting van het percentage patiënten die een PARP remmer zal krijgen was gebaseerd op de SOLO1 studie (37,4% voor de actief volgen arm en 7,7% voor de olaparib arm). Na consultatie van de klinisch experts is het aandeel patiënten die een PARP remmer zal krijgen na eerdere behandeling met olaparib verlaagd naar ~5%, de klinisch experts

verwachten namelijk dat dit alleen zal gebeuren in een trial setting.

2) De tijd tot eerst volgende PARP remmer therapie (time to first subsequent = TTFS) uit de SOLO1 studie is gebruikt om de proportie patiënten te bepalen die starten met de therapie in elke cyclus van het model.
3) Data over de tijd van randomisering tot discontinuering (time from randomisation to discontinuation = TTD) van olaparib is bepaald aan de hand van de SOLO2 studie (figuur 5).(57) Deze data is gebruikt om te bepalen welk percentage van de patiënte in elke cyclus PARP remmers gebruikt.

Figuur 5: Tijd tot stoppen vervolgbehandeling PARP remmer



Het combineren van stap 2 en stap 3 maakt het mogelijk om een schatting te maken per cycli van het gemiddelde aantal patiënt die PARP remmers gebruiken in de vervolgbehandeling. De maandelijkse kosten van PARP remmers in de vervolgbehandeling zijn te vinden in tabel 16. De dagelijkse dosering van olaparib en niraparib is gebaseerd op de SmPCs.

Tabel 16: Maandelijkse kosten van PARP remmers in de vervolgbehandeling

	Kosten per tablet (44)	*Kosten per mg*	*Dosis per maand*	*Kosten per maand (inclusief kosten uitgifte)*	*Proportie patiënten (17)*	*Totale kosten, per maand*
Olaparib tabletten, 150 mg	€ 44,46	€ 0,30	18.262 mg	€5.419,81	50%	€ 7.687,72
Niraparib tabletten, 100 mg	€ 108,96	€ 1,09	9.131 mg	€9.955,62	50%	

In de aangeleverde budget impact analyse en het FE model zijn verschillende percentages gebruikt voor patiënten die een vervolgbehandeling krijgen met een PARP remmer. In de door de registratiehouder aangeleverde budget impact analyse is het percentage bepaald in overleg met klinisch experts, zijnde 47%. In het FE model is het percentage gebaseerd op de SOLO1 studie, zijnde 37,4%. De registratiehouder geeft aan dat in de budget impact analyse er uitgegaan is van het

voor Nederland meest realistische scenario. In het FE model is er voor gekozen om de SOLO1 studie te volgen, de registratiehouder geeft aan dat het hierbij gaat om een conservatieve aanname. Het Zorginstituut ziet graag het gebruik van percentages die overeenkomen met de Nederlandse situatie en consistentie tussen de budget impact analyse en het FE model.

Patiënt en familiekosten

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

Reiskosten zijn berekend voor de toediening van PARP remmers, chemotherapie, ziekenhuisbezoeken/opnames en dagbehandelingen. Patiënten die PARP remmers krijgen worden op het moment behandeld in 26 gespecialiseerde centra in Nederland. De registratiehouder heeft, gebaseerd op een eerdere beoordeling door het Zorginstituut, de aanname gedaan dat de gemiddelde afstand tot deze ziekenhuizen 50% hoger ligt.(34) De gemiddelde afstand is dan 9,8 km. Patiënten die chemotherapie ondergaan ontvangen dit in een willekeurig ziekenhuis. De patiënten die behandeld werden met PARP remmer gingen ook voor alle andere ziekenhuisbezoeken naar de gespecialiseerde centra. De kosten staan samengevat in tabel 17 en tabel 18.

Tabel 17: Totale reiskosten als gevolg van medicijn uitgifte en toediening

Therapie	*Reiskosten*
Olaparib	€ 3,88 per maand
Vervolgbehandeling met PARP remmers	€ 3,88 per maand
Vervolgbehandeling met platinabevattende chemotherapie	€ 34,36 per lijn
Vervolgbehandeling met bevacizumab bevattende therapie (platina-resistente patiënten)	€ 57,26 per lijn
Vervolgbehandeling met bevacizumab bevattende therapie (platina-gevoelige patiënten)	€ 103,07 per lijn
Vervolgbehandeling met niet-platinabevattende chemotherapie	€ 34,36 per lijn

Tabel 18: Totale reiskosten geassocieerd met follow up bezoeken en diagnostische procedures

Gezondheidstoestand	*Reiskosten per maand*	
	Olaparib	*Actief volgen*
PF gedurende behandeling (2 jaren)	€ 10,53	€ 1,26
PF gedurende follow-up (≤ 5 jaren na behandeling)	€ 3,15	€ 1,26
PD	€ 3,78	€ 3,78

Voor de mantelzorgkosten (€14,64 per uur) wordt onderscheid gemaakt in gezondheidstoestand en behandelarm (tabel 19). De uren zijn bepaald in overleg met klinisch experts.

Tabel 19: Uren en kosten voor mantelzorg

	PF	*PD*	*PF*	*PD*
Olaparib	6 uren/week	11 uren/week	€87,93	€161,20
Actief volgen	6 uren/week	11 uren/week	€87,93	€161,20

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

De aanvrager maakt gebruik van de frictiekostenmethode, en gebruikt daarvoor de volgende informatie en aannames:

1) De pensioenleeftijd is 68 jaar en 3 maanden.(22)
2) Ongeveer 76,9% van de Nederlanders in de relevante leeftijdscategorie heeft een baan van minimaal 12 uur per week, waarbij het gemiddelde aantal uren per week op 27,84 ligt.(58)
3) De frictieperiode is ongeveer 14,5 weken.(58)
4) Het gemiddelde uurloon voor vrouwen is €33,08.(41)
5) 70% van de patiënten stopt met werken bij de diagnose gevorderd ovarium carcinoom.
6) Alle patiënten stoppen met werken wanneer ziekteprogressie optreedt.
7) Patiënten die gestopt zijn met werken zullen niet opnieuw daarmee starten.
8) De frictieperiode is hetzelfde voor patiënten die parttime gaan werken en patiënten die stoppen met werken.

Zie tabel 20 voor de toegepaste productiviteitskosten.

Tabel 20: Kosten als gevolg van productiviteitsverliezen

Gezondheidsstadium	*Kosten per frictieperiode (€)*	*Opmerking*
PF	€ 7.183	70% van de patiënten stopt met werken bij de diagnose gevorderd ovarium carcinoom. De kosten van productiviteitsverliezen worden eenmalig in cyclus 1 meegenomen.
PD	€ 3.078	In de vervolg cycli van het model worden de kosten voor productiviteitsverliezen meegenomen wanneer patiënten progressie hebben.

In een scenarioanalyse zijn de medische kosten door gewonnen levensjaren meegenomen in het model. Hiervoor is gebruikt gemaakt van de Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool.(59) In de lijst met ziektes die worden meegenomen in de PAID tool is ovarium carcinoom uitgesloten. Verder zijn de kosten in het laatste levensjaar niet meegenomen aangezien het model al kosten voor het levenseinde meeneemt. Het Zorginstituut merkt op dat de kosten die in het model zijn meegenomen rondom het levenseinde gerelateerd zijn aan de ziekte en bij de kosten uit de PAID tool gaat het om niet-gerelateerde kosten.. De registratiehouder heeft aan de hand van enkele scenario's uitgezocht hoe deze kosten zich tot elkaar verhouden.

Discussie kosten:
De kosten voor de chemotherapie vervolgbehandeling worden als eenmalige kosten

berekend voor patiënten die van PF naar PD gaan, mogelijk geeft dit een vertekend beeld van de kosten. De kosten in de vervolgbehandeling komen voornamelijk door het gebruik van PARP remmers, mogelijk is het effect van de kosten van chemotherapie dan ook beperkt. De registratiehouder geeft aan dat het toevoegen van deze kosten per cycli het model erg complex maakt en dat deze aanpak consistent is met eerdere beoordelingen door het Zorginstituut.

Conclusie kosten:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de gebruikte kosten.

2.8.4 *Modelaannames*

In Tabel 21 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Veel van de aannames zijn gevalideerd door klinisch experts.(17)

Tabel 21: Modelaannames

Model input	*Aanname*
Algemeen	• De SOLO1 studiepopulatie is representatief voor de Nederlandse patiënten.(17)
Model structuur	• MCM modellen zijn gebruikt om rekening te houden met patiënten die genezen. • De OS curve is geëxtrapoleerd tot deze de PFS curve kruiste waarna de OS curve de PFS curve volgde.
Vervolgbehandeling	• De vervolgbehandeling bestaat uit chemotherapie en PARP remmers. • De kosten voor de chemotherapie worden als eenmalige kosten berekend. • De kosten voor de PARP remmers worden berekend per cyclus. • In de derde vervolgbehandeling lijn zijn alle patiënten platina resistent. • Het percentage patiënten dat een vervolgbehandeling krijgt is gebaseerd op de SOLO1 studie en in overleg met klinisch experts. • Patiënten die binnen 6 maanden na de eerstelijns behandeling een terugval hebben zijn platina resistent, binnen 6 tot 12 maanden zijn patiënten platina gevoelig en als het langer dan 12 maanden duurt zijn patiënten volledig platina gevoelig.
Bijwerkingen	• De kosten voor het monitoren van de ziekte in de PD gezondheidsstaat omvat ook de kosten voor bijwerkingen in de vervolgbehandelingen. • De kosten en disutiliteiten van de bijwerkingen zijn meegenomen als een eenmalige event in de eerste modelcyclus. • Bijwerkingen met een grade ≥3 en een incidentie van >3% die substantiële kosten meebrachten zijn meegenomen in het model • AML/MDS is als bijwerking meegenomen ondanks een incidentie van <3%
Utiliteiten	• In de base case zijn geen behandeling specifiek utiliteiten gebruikt, maar een gemiddelde.
Kosten	• Patiënten die olaparib gebruiken hebben net zo veel mantelzorg nodig als patiënten die actief gevolgd worden. • Kosten voor het monitoren van de ziekte zijn meegenomen voor de eerste 24 maanden in het PF stadia, voor de periode

	24 maanden tot 5 jaar in het PF stadia en voor het PD stadia. • Reiskosten zijn meegenomen. • Kosten voor productiviteitsverliezen zijn meegenomen.

2.9 Validatie

2.9.1 Validatie van het conceptuele model

De registratiehouder rapporteert dat het conceptuele model is bediscussieerd tijdens een expert meeting in februari 2019. Het verslag is opgenomen in het dossier. Tijdens deze meeting zijn enkele aannames in het model (klinisch) gevalideerd voor de Nederlandse situatie.

2.9.2 Validatie van de input data

De registratiehouder heeft verschillende validatie stappen met betrekking tot de input data uitgevoerd. Zo heeft de registratiehouder gekeken of de patiëntkenmerken van de patiënten in de SOLO1 studies overeen komen met de Nederlandse patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met olaparib. De aanvrager heeft daarnaast een 'Advice board' (volgens de Delphi methode) samengesteld waaraan zowel klinische experts als gezondheidseconomen hebben deelgenomen. Tijdens deze bijeenkomst is ook aan de experts gevraagd of zij vinden dat de patiënten in de SOLO1 studie representatief zijn voor Nederlandse patiënten wat is bevestigd. De experts hebben ook bevestigd dat genezing in de patiëntpopulatie mogelijk is en dit is verder onderbouwd aan de hand van literatuur. (21-24) De 5 en 10 jaar overleving is gevalideerd aan de hand van observationele studies.(26-30)

2.9.3 Technische validatie

Een externe partij (INGRESS) heeft een technische validatie uitgevoerd.
Hierbij is onder andere gekeken naar:

- alle verwijzingen in het Excel model: er is gekeken of er geen codeerfouten in het model zitten
- of alle relevante variabelen wel onderzocht worden in de gevoeligheidsanalyses
- bronvermeldingen
- uitleg van de model-assumpties

2.9.4 Output validatie

De output van het model is gevalideerd door twee (klinisch) experts. Zij konden zich vinden in de voorspeelde cure rates en de PFS en OS extrapolatie. Gevoeligheids- en scenarioanalyses
In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld.

2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

2.10.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

In de univariate gevoeligheidsanalyses zijn de model parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Als het betrouwbaarheidsinterval niet bekend is dan werd 20% van de gemiddelde waarde gekozen als standaardfout.

In bijlage 1 zijn alle parameters opgenomen die zijn onderzocht in de univariate gevoeligheidsanalyses.

2.10.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

In de probabilistische gevoeligheidsanalyses zijn de model parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Als het betrouwbaarheidsinterval niet bekend is dan werd 20% van de gemiddelde waarde gekozen als standaard fout. Bij een PSA wordt gebruik gemaakt van distributies, deze moeten door de registratiehouder worden gerapporteerd en verantwoord.

Ondanks dat verantwoording voor de distributies bij de rest van de parameters mist kan het Zorginstituut zich vinden in de gekozen distributies.

Bijlage 2 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

2.10.3 *Scenarioanalyses*

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd door de registratiehouder zijn samengevat in tabel 22.

Tabel 22: Uitgevoerde scenarioanalyses

Parameter		*Base case*	*Scenario*
Settings	Tijdshorizon	50 jaar	30 jaar
	PFS	MCM	• Standaard parametrische curves met genezing na 5 of 7 jaar **met dit scenario zijn ook weer andere scenario's berekend, zie hieronder*
		MCM, log-logistic verdeling	• Weibull theta + scale • Lognormal theta + scale • Gompertz - theta + rate • Worst case log-logistic MCM (2,5% sampled parameter values) • Best case log-logistic MCM (97,5% sampled parameter values) • Worst case log-logistic MCM (2,5% sampled mean PFS) • Best case log-logistic MCM (97,5% sampled mean PFS)
		**Scenario base case: Parametrische extrapolatie met log-logistic distributie voor olaparib*	• Exponential (routine surveillance: gen.gamma) • Gompertz (routine surveillance: gen.gamma) • Lognormal (routine surveillance: gen.gamma) • Weibull (routine surveillance: gen.gamma) • Gen.gamma (routine surveillance: gen.gamma)
		**Scenario base case: Parametrische extrapolatie met generalized gamma voor actief volgen*	• Exponential (olaparib: log-log) • Gompertz (olaparib: log-log) • Lognormal (olaparib: log-log) • Weibull (olaparib: log-log) • Log-logistic (olaparib: log-log)
	OS	Gecombineerde fit parametrische extrapolatie, log-normaal	• Exponential (PFS: MCM, log-log) • Gompertz (PFS: MCM, log-log) • Loglogistic (PFS: MCM, log-log) • Weibul (PFS: MCM, log-log)

			• Generalized gamma (PFS: MCM, log-log)
Utiliteiten		Niet behandeling specifiek	• Behandeling specifiek
	Leeftijdsspecifieke utiliteiten	Gebaseerd op de studie van Ara et al. (2010). (UK studie) (32)	• Gebaseerd op de studie van Versteegh et al. (2016) (Nederlandse studie) (31) • Gebaseerd op de studie van Kind (1999) (UK studie) (33)
Kosten	Reiskosten	Meegenomen	• Uitgesloten
	Mantelzorg	Meegenomen	• Uitgesloten
	Productiviteitskosten	Meegenomen	• Uitgesloten
	Kosten van niet-gerelateerde ziekten in gewonnen levensjaren	Uitgesloten	• Meegenomen
	PARP dosering	SMPC dosering voor (1L olaparib: 600mg, 2L olaparib: 600mg, 2L niraparib: 300mg)	• Scenario 1: 1L olaparib: 558.8mg, 2L olaparib: 600mg, 2L niraparib: 300mg. • Scenario 2: 1L olaparib: 558.8mg, 2L olaparib: 575mg, 2L niraparib: 233.5mg.
	Kosten rondom het levenseinde	Alle patiënten ontvangen ovarium carcinoom EoL kosten inclusief comorbiditeiten (€12,337 (Wong (2008))	Exclusief kosten van niet-gerelateerde ziekten in gewonnen levensjaren (PAID): • Scenario 1: Ongenezen patiënten ontvangen ovarium carcinoom EoL kosten inclusief comorbiditeiten(€12,337 (Wong (2008)). Voor genezen patiënten zijn geen EoL kosten gebruikt. • Scenario 2: Ongenezen patiënten ontvangen ovarium carcinoom EoL kosten inclusief comorbiditeiten(€12,337 (Wong (2008)). Voor genezen patiënten zijn 26% van deze EoL kosten inclusief comorbiditeiten gebruikt, dit is in lijn met het hogere mortaliteit risico bij patiënten met een BRCA mutatie. Inclusief kosten van niet-gerelateerde ziekten in gewonnen levensjaren (PAID): • Scenario 3 Alle patiënten ontvangen ovarium carcinoom EoL kosten exclusief comorbiditeiten (€2,495 (Wong (2008))

2.10.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van olaparib. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren

gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele patiëntenpopulatie geschikt voor olaparib kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:
Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de gevoeligheids- en scenarioanalyses zoals die door de registratiehouder zijn uitgevoerd.

2.11 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft in mei 2018 gezocht in de databases van het Zorginstituut en de NICE naar eerdere relevante beoordelingen. De resultaten uit dit onderzoek zijn gebruikt om het gebruik van MCMs en van een 3-stadia partitioned survival model te onderbouwen. In augustus 2019 heeft de NICE nog een nieuwe, relevante beoordeling gepubliceerd. Namelijk TA598: "Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy". Opvallend is dat de ICER die de NICE rapporteert afwijkt van de ICER in de Nederlandse situatie. £17.480 in Engeland vs. €10.688 in Nederland. De registratiehouder heeft hier uitleg over gegeven en komt tot de conclusie dat de voornaamste oorzaak ligt in het gebruik van PARP remmers in de actief volgen arm in de vervolgbehandeling.

De registratiehouder heeft daarnaast ook een literatuuronderzoek uitgevoerd in klinische en gezondheid economische databases in het voorjaar van 2019. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

In tabel 23 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag.

Tabel 23. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1e auteur en jaar van publicatie [ref]	*onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT/PP]*	*patiënten*		*interventie en controle*	*follow-upduur*	*belangrijkste uitkomstmaten*
		aantal	*kenmerken*			
Moore, 2018 ('SOLO1') (16)	Multicenter RCT, dubbelblind, fase 3	N = 391 (2:1 gerandomiseerd)	Hoog risico gevorderd ovarium carcinoom (inclusief tuba-, of primair peritoneaal carcinoom) patiënten met een BRCA mutatie die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.	Olaparib 300 mg 2dd vs actief volgen	41 maanden (mediaan)	Het primaire eindpunt in de SOLO1 studie was de progressie-vrije overleving (progression-free survival, PFS). Secundaire uitkomst maten waren algehele overleving (overall survival, OS), kwaliteit van leven en data over de veiligheid

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is de ziektelast berekend (Tabel 24) voor de huidige patiëntengroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,41 en 0,7 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 24: Berekening ziektelast van de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie.

Resterende QALYs met standaard behandeling	9,08
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	25,61
Absoluut QALY verlies (fair innings)	16,53
Proportional shortfall	**0,65**

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met olaparib resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van actief volgen (zie tabel 25).

Tabel 25: Incrementele effecten van behandeling met olaparib versus Actief volgen, discontering 1,5%

	olaparib	*Actief volgen*	*incrementeel*
Gewonnen levensjaren (LYG)	12,35	10,39	1,96
QALYs	9,51	7,91	1,60

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met olaparib resulteert in €17.120 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 26 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Opvallend zijn de hoge kosten voor de vervolgbehandeling in de actief volgen arm. Het voornaamste deel van deze kosten, €93.519, komt door vervolgbehandeling met PARP remmers. Verder valt op het verschil in kosten voor de terminale fase, dit verschil is waarschijnlijk een gevolg van disconteren.

Tabel 26: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van olaparib versus Actief volgen, discontering 4%

	olaparib	*Actief volgen*	*incrementeel*
Kosten olaparib	€108.991	-	€108.991
Kosten vervolgbehandeling	€31.053	€121.634	-€90.582
Kosten monitoren ziekte	€2.407	€2.386	€21
Kosten terminale fase	€7.923	€8.473	-€550
Kosten van bijwerkingen	€1.614	€18	€1.596

Reiskosten	€444	€283	€161
Mantelzorg	€11.318	€12.938	-€1.620
Productiviteitskosten	€8.666	€9.565	-€899
Totale kosten	**€172.417**	**€155.297**	**€17.120**

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 4.436 per LYG en € 5.388 per QALY ten opzichte van Actief volgen (zie tabel 27).

Tabel 27: Incrementele kosteneffectiviteit van olaparib versus Actief volgen

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 8.737/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 10.688/QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

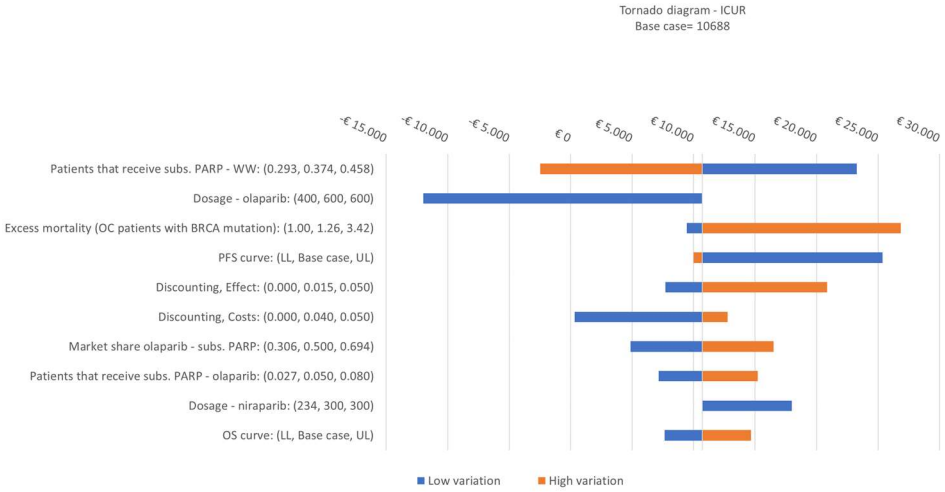
3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

In tabel 28 is een overzicht gegeven van die top 20 parameters met de meeste invloed. Figuur 6 weergeeft het tornadodiagram waarin de parameters met de meeste invloed op de ICER zijn opgenomen. Een parameter die veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is het percentage patiënten die in de vervolg behandeling een PARP remmer krijgt. Ook de dosering van olaparib heeft veel invloed.

Tabel 28: Univariate gevoeligheidsanalyse

Parameter	*Laag*	*Hoog*
Patients that receive subs. PARP - WW	€ 23.273	€ -2.466
Dosage - olaparib	€ -11.994	€ 10.688
Excess mortality (OC patients with BRCA mutation)	€ 9.433	€ 26.832
PFS curve	€ 25.372	€ 9.995
Discounting, Effect	€ 7.722	€ 20.864
Discounting, Costs	€ 331	€ 12.758
Market share olaparib - subs. PARP	€ 4.871	€ 16.506
Patients that receive subs. PARP - olaparib	€ 7.173	€ 15.200
Dosage - niraparib	€ 17.974	€ 10.688
OS curve	€ 7.634	€ 14.655
Proportion subs. beva - platinum-sensitive patients	€ 11.962	€ 9.091
Baseline weight	€ 11.868	€ 9.341
Number of treatment cycles - bevacizumab (platinum-sensitive)	€ 11.590	€ 9.593
HCRU - PD PF - Outpatient visit (consultant oncologist) - WW	€ 11.055	€ 9.588
Baseline age	€ 10.068	€ 11.449
Proportion subs. beva - platinum-resistant patients	€ 11.273	€ 9.994
HCRU cost - IV administration	€ 11.201	€ 10.065
Proportion subs. beva - ≥3rd subs line	€ 11.058	€ 9.972
Number of treatment cycles - bevacizumab (platinum-resistant)	€ 11.162	€ 10.112
HCRU - initial PF - Outpatient visit (consultant oncologist) - olaparib	€ 10.544	€ 11.569

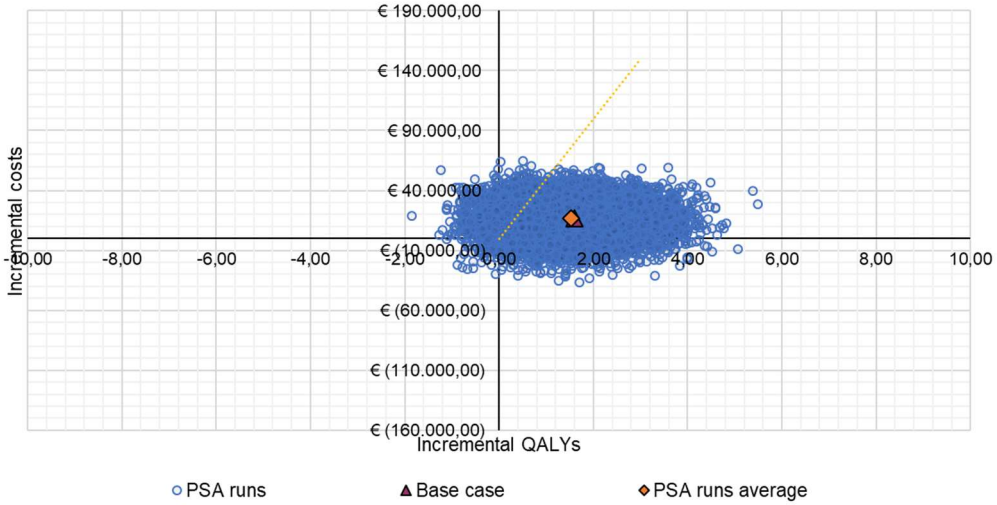
Figuur 6: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.



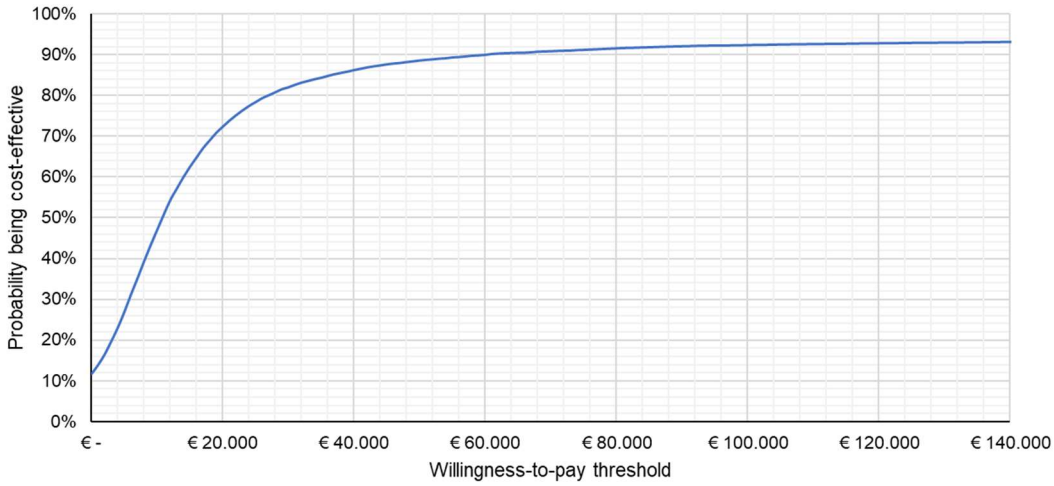
3.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

Figuur 7 en 8 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van Actief volgen weer. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is de kans dat olaparib kosteneffectief is ongeveer 89%.

Figuur 7: Incrementele kosten en effecten van olaparib ten opzichte van Actief volgen: PSA met 10.000 simulaties.



Figuur 8: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen olaparib en Actief volgen (gebaseerd op PSA met 10.000 simulaties).



3.5.3 *Scenarioanalyses*

In tabel 29 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Opvallend is de grote invloed van de kosten van niet-gerelateerde ziekten in gewonnen levensjaren op de ICER, dit zou betekenen dat olaparib veel effect heeft op de overleving. Verder valt op dat wanneer in het model gebruik gemaakt wordt van behandeling specifieke utiliteiten dit de ICER verhoogd. Als laatste valt op het effect van genezing en het gebruik van MCMs. Wanneer de aanname wordt gedaan dat genezing pas plaats vindt na 7 jaar (i.p.v. 5 jaar zoals in de base case) heeft dit een sterk effect op de ICER, ook het gebruik van standaard parametrische extrapolatie in plaats van MCMs verhoogt de ICER aanzienlijk. In extreme scenario's voor het modelleren van de MCM blijft de ICER onder de €50.000 per QALY. In een scenario waar de PFS de OS volgt in plaats van andersom zoals in de base case analyse blijft de ICER ook onder de €50.000 per QALY.

Tabel 29: Resultaten van de scenarioanalyses

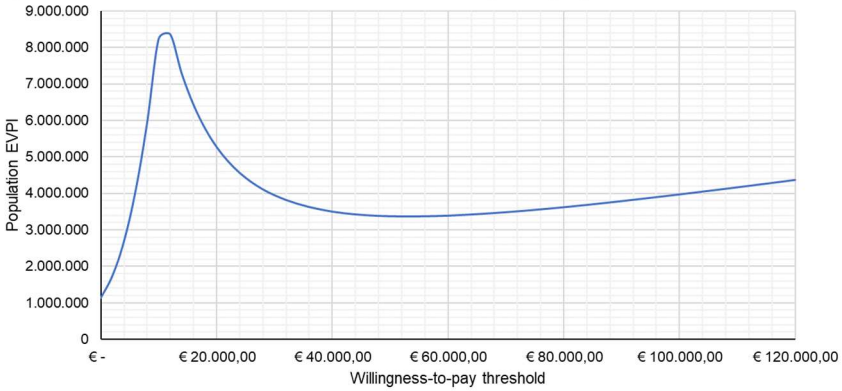
Scenario	*ICER (€/QALY)*
Base case	€ 10.688
Tijdshorizon 30 jaar	€ 12.797
PFS: MCM	
Weibull theta + scale	€ 9.535
Lognormal theta + scale	€ 13.446
Gompertz - theta + rate	€ 8.714
Worst case log-logistic MCM (2.5% sampled parameter values)	€ 25.372
Best case log-logistic MCM (97.5% sampled parameter values)	€ 9.995
Worst case log-logistic MCM (2.5% sampled mean PFS)	€ 40.011
Best case log-logistic MCM (97.5% sampled mean PFS)	€ 6.169
PFS: standaard parametrische extrapolatie met genezing	
Standaard parametrische extrapolatie met genezing na 5 jaar	€ 11.411
Standaard parametrische extrapolatie met genezing na 7 jaar	€ 18.155
PFS: standaard parametrische extrapolatie: olaparib	
Exponential (routine surveillance: gen.gamma)	€ 11.065
Weibull (actief volgen: gen.gamma)	€ 13.295
Log-logistic (scenario base case) (actief volgen: gen.gamma)	€ 11.411

Lognormal (actief volgen: gen.gamma)	€ 10.025
Gompertz (actief volgen: gen.gamma)	€ 13.004
Gen.gamma (actief volgen: gen.gamma)	€ 11.092
PFS: standaard parametrische extrapolatie: actief volgen	
Exponential (olaparib: log-log)	€ 10.029
Weibull (olaparib: log-log)	€ 10.074
Log-logistic (olaparib: log-log)	€ 10.524
Lognormal (olaparib: log-log)	€ 10.718
Gompertz (olaparib: log-log)	€ 10.338
Gen.gamma (scenario base case) (olaparib: log-log)	€ 11.411
OS: gecombineerde fits parametrische extrapolatie	
Exponential (PFS: MCM, log-log)	€ 16.833
Weibull (PFS: MCM, log-log)	€ 7.300
Log-logistic (PFS: MCM, log-log)	€ 8.375
Gompertz (PFS: MCM, log-log)	€ 6.703
Gen.gamma (PFS: MCM, log-log)	€ 21.502
OS olaparib = OS routine surveillance	€ 11.237
OS routine surveillance = OS olaparib	€ 12.088
PFS follows OS	€ 38.570
HSUV (behandeling specifiek)	€ 12.507
HSUV (leeftijdsafhankelijke utiliteit Versteegh et al.) (31)	€ 9.287
HSUV (leeftijdsafhankelijke utiliteit vermindering Kind) (33)	€ 10.847
Niet-medische kosten uitgesloten	€ 12.160
Kosten van niet-gerelateerde ziekten in gewonnen levensjaren meegenomen	€ 18.752
Dosages of PARPs	
1L olaparib: 558.8mg, 2L olaparib: 600mg, 2L niraparib: 300mg	€ 6.016
1L olaparib: 558.8mg, 2L olaparib: 575mg, 2L niraparib: 233.5mg	€ 14.047
EOL costs	
Excl. PAID - Uncured EOL: €12,337, cured EOL: €0	€ 11.585
Excl. PAID - Uncured EOL: €12,337, cured EOL: €3,208	€ 11.352
Incl. PAID – Uncured EOL: €2,495, cured EOL: €2,495	€ 19.026

3.5.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

De kans dat olaparib bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY kosteneffectief is 92% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. De VOI analyse is uitgevoerd met een tijdshorizon van tien jaar. Voor olaparib bedraagt de EVPI per patiënt €2.526,36. Voor de gehele patiëntenpopulatie (n=143) bedraagt de EVPI bij de referentiewaarde van €50.000 per QALY; €3.381.669 per jaar (Figuur 9). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY naar verwachting een klein risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is er namelijk weinig tot geen onzekerheid over de kosteneffectiviteit van olaparib. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid) en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige ICER, en dus de huidige prijs van olaparib in het model. Gezien de substantiële EVPI in verhouding tot de budget impact (€8,9 miljoen) is het relevant om onderzoek te blijven doen, in ieder geval om te kijken of het effect van olaparib op OS ook gerealiseerd gaat worden in de praktijk.

Figuur 9: Resultaten van de VOI analyse, populatie EVPI curve



4 Discussie en Conclusies

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van olaparib als onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met een gevorderd (FIGO III of IV) BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom die een volledige of partiele respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie van voldoende methodologische kwaliteit is.

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

De kosteneffectiviteitsanalyse was volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten

- In de aangeleverde budget impact analyse en de FE analyse zijn verschillende percentages gebruikt voor patiënten die een vervolgbehandeling krijgen met een PARP remmer. In de door de registratiehouder aangeleverde budget impact analyse is het percentage bepaald in overleg met klinisch experts, zijnde 47%. De registratiehouder geeft aan dat in de budget impact analyse er uitgegaan is van het voor Nederland meest realistische scenario. In het FE model is er voor gekozen om de SOLO1 studie te volgen, de registratiehouder geeft aan dat het hierbij gaat om een conservatieve aanname. Het Zorginstituut ziet graag het gebruik van percentages die overeenkomen met de Nederlandse situatie en consistentie tussen de budget impact analyse en het FE model.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De door de registratiehouder gekozen manier van OS extrapolatie resulteert in een verbeterde OS in de olaparib arm vergeleken met de actief volgen arm. In de fase III studie wordt echter geen effect op de OS gevonden. In het farmacotherapeutisch rapport wordt geconcludeerd dat er onzekerheid is of olaparib überhaupt effect heeft op de OS, laat staan in klinisch relevante mate. De registratiehouder heeft uitgebreide gevoeligheidsanalyses uitgevoerd die laten zien dat zelfs in extreme scenario's de ICER onder de €50.000 per QALY blijft. Deze scenario's laten zien dat de assumpties rondom de OS en PFS erg invloedrijk zijn.

De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) voor de gehele patiëntenpopulatie (n=143) bedraagt bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY; €3,4 miljoen per jaar. Gezien de substantiële EVPI in verhouding tot de budget impact (€8,9 miljoen) is het relevant om onderzoek te blijven doen, in ieder geval om te kijken of het effect van olaparib op OS ook gerealiseerd gaat worden in de praktijk.

Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is olaparib kosteneffectief ten opzichte van Actief volgen. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan resulteert de ICER in ongeveer €18.752 per QALY.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 20-01-2020.

5 Referenties

1. Lynparza SmpC juni 2019.
2. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
4. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature [Internet]. 2011 17 oktober 2019; 474(7353):[609-15 pp.]. Available from: https://www.nature.com/articles/nature10166#Abs1.
5. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. Ann Oncol. 2019;30(5):672-705.
6. de Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, van der Stoep N, Nielsen M, Wijnen JT, et al. Validation and Implementation of BRCA1/2 Variant Screening in Ovarian Tumor Tissue. J Mol Diagn. 2018;20(5):600-11.
7. Vos JR, Fakkert IE, de Hullu JA, van Altena AM, Sie AS, Ouchene H, et al. Universal tumor DNA BRCA1/2 testing of ovarian cancer: prescreening PARPi treatment and genetic predisposition. J Natl Cancer Inst. 2019.
8. NVMO Commissie BOM. Olaparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom2019 17 oktober 2019. Available from: https://www.nvmo.org/bom/olaparib-als-onderhoudsbehandeling-na-primaire-behandeling-van-het-gevorderd-epitheliaal-ovariumcarcinoom/.
9. NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie). Epitheliaal Ovariumcarcinoom2012 15 oktober 2019. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/ovariumcarcinoom/epitheliaal_ovariumcarcinoom_-_startpagina.html.
10. Vencken PM, Reitsma W, Kriege M, Mourits MJ, de Bock GH, de Hullu JA, et al. Outcome of BRCA1- compared with BRCA2-associated ovarian cancer: a nationwide study in the Netherlands. Ann Oncol. 2013;24(8):2036-42.
11. IKNL. Prevalentie Eierstokkanker. 2018.
12. Kanker/IKNL Co. Zie voor cijfers: hoofdgroep 'vrouwelijke geslachtsorganen' en tumorgroep 'eierstok en eileider' bij tabblad prevalentie 2019.
13. Kanker.nl. Overlevingscijfers eierstokkanker. 2015.
14. de Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, van der Stoep N, Nielsen M, Wijnen JT, et al. Validation and Implementation of BRCA1/2 Variant Screening in Ovarian Tumor Tissue. The Journal of Molecular Diagnostics. 2018;20(5):600-11.
15. Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg ME, Hooning MJ, et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. Ann Oncol. 2011;22(6):1346-52.
16. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;Oct 21:[Epub ahead of print].
17. AstraZeneca. Consensus document. Advisory Board on the reimbursement dossier of olaparib. February 28th, 2019 in Utrecht. 2019.
18. Integraal Kankercentrum Nederland. Epitheliaal Ovariumcarcinoom. Behandeling hoog stadium 2018 [Available from:

https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=42291&richtlijn_id=1088.
19. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2015.
20. Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit. . 2011.
21. Cvancarova M, Aagnes B, Fossa SD, Lambert PC, Moller B, Bray F. Proportion cured models applied to 23 cancer sites in Norway. Int J Cancer. 2013;132(7):1700-10.
22. Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, Lengyel E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? Gynecol Oncol. 2018;148(1):204-12.
23. Lambert HE, Gregory WM, Nelstrop AE, Rustin GJ. Long-term survival in 463 women treated with platinum analogs for advanced epithelial carcinoma of the ovary: life expectancy compared to women of an age-matched normal population. Int J Gynecol Cancer. 2004;14(5):772-8.
24. Lambert PC, Thompson JR, Weston CL, Dickman PW. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. Biostatistics. 2007;8(3):576-94.
25. Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struewing JP, et al. Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. PLoS One. 2009;4(3):e4812.
26. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. Cancer. 2003;97(9):2187-95.
27. Gallagher DJ, Konner JA, Bell-McGuinn KM, Bhatia J, Sabbatini P, Aghajanian CA, et al. Survival in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity. Ann Oncol. 2011;22(5):1127-32.
28. Hyman DM, Zhou Q, Iasonos A, Grisham RN, Arnold AG, Phillips MF, et al. Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer. Cancer. 2012;118(15):3703-9.
29. Lacour RA, Westin SN, Meyer LA, Wingo SN, Schorge JO, Brooks R, et al. Improved survival in non-Ashkenazi Jewish ovarian cancer patients with BRCA1 and BRCA2 gene mutations. Gynecol Oncol. 2011;121(2):358-63.
30. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. N Engl J Med. 1996;335(19):1413-6.
31. Versteegh M, K V, S E, de Wit GA, Prenger R, E S. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. Value Health. 2016;19(4):343-52.
32. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010;13(5):509-18.
33. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D 1999 [Available from: https://www.york.ac.uk/che/pdf/DP172.pdf.
34. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies nivolumab (Opdivo®) bij gevorderde (plaveiselcel) niet-kleincellige longkanker. 2015.
35. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling van niet-kleincellig longkanker. 2016.
36. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel osimertinib (Tagrisso®) bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende EGFR-mutaties. 2018.
37. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. Curr Med Res Opin. 2010;26(5):1091-6.

38. NICE. TA411. Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. 2016.
39. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:84.
40. NICE. TA476. Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer. 2017.
41. Hakkaart–van Roijen L vdLN, Bouwmans C, Kanters T, Swan Tan S. Kostenhandleiding: methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2015.
42. Nederlandse Zorgautoriteit. Nederlandse Zorgautoriteit: zorgproducten. 2019.
43. Wong A, Kommer, G.J., Polder J.J. Levensloop en zorgkosten - achtergrondrapport. 2008.
44. Z-Index. Z-Index. 2019.
45. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol. 2012;23(10):2605-12.
46. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0. NIH publication 2017.
47. Wehler E, Zhao Z, Pinar Bilir S, Munakata J, Barber B. Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. Eur J Health Econ. 2017;18(1):49-58.
48. Leunis A, Blommestein HM, Huijgens PC, Blijlevens NM, Jongen-Lavrencic M, Uyl-de Groot CA. The costs of initial treatment for patients with acute myeloid leukemia in the Netherlands. Leuk Res. 2013;37(3):245-50.
49. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel durvalumab (Imfinzi®) voor volwassenen met lokaal gevorderd, irresectabel niet-kleincellig longcarcinoom. 2019.
50. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-505.
51. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Journal of clinical oncology. 2012;30(17):2039.
52. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. Obstetrical & Gynecological Survey. 2014;69(7):402-4.
53. Tan SS, Van Gils CW, Franken MG, Hakkaart-van Roijen L, Uyl-de Groot CA. The unit costs of inpatient hospital days, outpatient visits, and daycare treatments in the fields of oncology and hematology. Value Health. 2010;13(6):712-9.
54. Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer: a review. Springerplus. 2016;5(1):1197.
55. Tomao F, D'Incalci M, Biagioli E, Peccatori FA, Colombo N. Restoring platinum sensitivity in recurrent ovarian cancer by extending the platinum-free interval: Myth or reality? Cancer. 2017;123(18):3450-9.
56. Horizonscan Geneesmiddelen. Horizonscan Geneesmiddelen. Niraparib (tosylate monohydrate) [Available from: https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/niraparib-tosylate-monohydrate-oncologie-en-hematologie-eierstokkanker/versie2.
57. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(9):1274-84.

58. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Netto arbeidsparticipatie 2016 [Available from: https://www.cbs.nl/nl-nl/achtergrond/2018/07/arbeidsparticipatie-naar-leeftijd-en-geslacht.
59. van Baal PH, Wong, A.,Slobbe, L.J., Polder, J.J., Brouwer, W.B.,de Wit G.A. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. Pharmacoeconomics. 2011;29(3):175-87.
60. Zhong L, Tran AT, Tomasino T, Nugent E, Smith JA. Cost-Effectiveness of Niraparib and Olaparib as Maintenance Therapy for Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(12):1219-28.

6 Bijlage

Bijlage 1: Parameters van de univariate gevoeligheidsanalyse

Variable	*Base*	*Alternative*	*Alternative*	*Source of uncertainty estimates*
Discounting, Effect	1.5%	0.00%	5.00%	Assumption
Discounting, Costs	4.0%	0.00%	5.00%	Assumption
Excess mortality (OC patients with	1.26	1.00	3.42	Mai et al. (2009) (25)
PFS curve (Log-logistic - theta + scale)	Base	LL	UL	95% CI
OS curve (Lognormal)	Base	LL	UL	95% CI
Baseline age	53.50	52.56	54.44	95% CI SOLO1 trial
Baseline weight	67.20	40.86	93.54	95%CI based on ±20%
Baseline BSA	1.70	1.03	2.37	95%CI based on ±20%
Baseline GFR	93.00	56.54	129.46	95%CI based on ±20%
Utility PF	0.831	0.826	0.836	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PD	0.778	0.762	0.794	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PF - Olaparib	0.826	0.820	0.832	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PD - Olaparib	0.757	0.733	0.782	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PF - WW	0.845	0.836	0.853	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PD - WW	0.794	0.773	0.815	±95% CI SOLO1 (16)
AE utility decrement - anaemia	-0.119	-0.117	-0.120	Swinburn (2010) (37)
AE utility decrement - neutropenia	-0.090	-0.080	-0.096	Nafees (2008) (39)
AE utility decrement - AML/MDS	-1.00	0.00	-1.00	Assumption
AE utility decrement - diarrhea	-0.047	-0.044	-0.049	Nafees (2008) (39)
AE duration - anaemia	7.00	4.530	9.999	95%CI based on ±20%
AE duration - neutropenia	7.00	4.530	9.999	95%CI based on ±20%
AE duration - AML/MDS	365.25	0.00	365.25	Assumption
AE duration - diarrhea	5.53	3.579	7.899	95%CI based on ±20%
AE incidence - anaemia - olaparib	0.21	0.135	0.300	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - neutropenia - olaparib	0.05	0.032	0.071	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - AML/MDS - olaparib	1.2%	0.7%	1.6%	±95% CI SOLO1
AE incidence - diarrhea - olaparib	0.03	0.020	0.044	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - anaemia - WW	0.02	0.010	0.022	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - neutropenia - WW	0.03	0.020	0.044	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - AML/MDS - WW	0.0%	0.0%	0.0%	Fixed
AE incidence - diarrhea - WW	0.00	0.000	0.000	±95% CI SOLO1 (16)
HCRU cost - Outpatient visit	95.26	61.65	136.07	95%CI based on ±20%
HCRU cost - Blood count	11.67	7.55	16.67	95%CI based on ±20%
HCRU cost - Computer Tomography	144.46	93.49	206.35	95%CI based on ±20%
HCRU cost - IV administration	329.33	213.13	470.42	95%CI based on ±20%
HCRU cost - pharmacy dispencing	6.28	4.06	8.97	95%CI based on ±20%
AE cost - anaemia	979.79	634.068	1399.536	95%CI based on ±20%
AE cost - neutropenia	82.70	53.519	118.129	95%CI based on ±20%
AE cost - AML/MDS	117,495	76,037	167.830	95%CI based on ±20%
AE cost - diarrhea	1524.11	986.324	2177.045	95%CI based on ±20%
HCRU - initial PF - Outpatient visit	0.22	0.00	0.33	LL: Dutch clinical specialists'

HCRU - initial PF - Blood count - WW	0.22	0.00	0.33	LL: Dutch clinical specialists'
HCRU - initial PF - Outpatient visit	0.33	0.22	1.00	LL: assumption. UL: Dutch clinical
HCRU - initial PF - Blood count -	1.00	0.33	1.00	LL: Dutch clinical specialists'
HCRU - initial PF - Computer	0.17	0.00	0.33	Dutch clinical specialists' input.
HCRU - subsequent PF - Outpatient	0.22	0.00	0.33	LL: Dutch clinical specialists'
HCRU - subsequent PF - Outpatient	0.22	0.33	0.22	Dutch clinical specialists' input.
HCRU - subsequent PF - Blood count -	0.33	0.33	0.22	Dutch clinical specialists' input.
HCRU - PD PF - Outpatient visit	0.33	0.22	0.66	Assumption
HCRU - PD PF - Blood count - WW	0.33	0.22	0.66	Assumption
HCRU - PD PF - Outpatient visit	0.33	0.22	0.66	Assumption
HCRU - PD PF - Blood count - olaparib	0.33	0.22	0.66	Assumption
EoL costs	12,337	7,984	17,623	95%CI based on ±20%
Dosage - olaparib	558.80	400.00	600.00	LL: Dose reduction due to
Dosage - olaparib (subsequent)	600.00	575.00	600.00	LL: Dose reduction due to
Dosage - niraparib	300.00	233.50	300.00	LL: Dose reduction due to
Dosage - carboplatin	708.00	642.88	708.00	LL: 95%CI based on -20%; UL:
Dosage - cisplatin	127.50	115.77	127.50	LL: 95%CI based on -20%; UL:
Dosage - bevacizumab (platinum-	1008.00	610.19	672.00	LL: 95%CI based on -20%; UL:
Dosage - bevacizumab (platinum-	672.00	915.29	1008.00	LL: 95%CI based on -20%; UL:
Dosage - docetaxel	127.50	115.77	127.50	LL: 95%CI based on -20%; UL:
Dosage - doxorubicin	114.75	104.20	114.75	LL: 95%CI based on -20%; UL:
Dosage - paclitaxel	297.50	270.14	297.50	LL: 95%CI based on -20%; UL:
Proportion subs. platinum - platinum-	60.5%	44.8%	75.2%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. bevacizumab -	26.3%	13.8%	41.2%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. non-platinum -	39.5%	24.8%	55.2%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. platinum - platinum-	89.4%	79.2%	96.4%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. bevacizumab -	19.1%	9.4%	31.4%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. non-platinum -	6.4%	1.4%	14.8%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. platinum - platinum	95.5%	90.4%	98.7%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. bevacizumab -	20.2%	12.6%	29.1%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. non-platinum -	3.4%	0.7%	8.0%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. platinum - ≥3rd subs	53.8%	38.3%	69.0%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. bevacizumab - ≥3rd	5.1%	0.6%	13.8%	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. non-platinum - ≥3rd	41.0%	26.3%	56.6%	±95% CI SOLO1 (16)
Patients that receive subs. PARP -	5.0%	2.7%	8.0%	±95% CI SOLO1 (16)
Patients that receive subs. PARP - WW	37.4%	29.3%	45.8%	±95% CI SOLO1 (16)
Number of treatment cycles -	6.00	3.88	8.57	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles - cisplatin	6.00	3.88	8.57	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles -	10.00	6.47	14.28	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles -	18.00	11.65	25.71	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles -	6.00	3.88	8.57	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles -	6.00	3.88	8.57	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles -	6.00	3.88	8.57	95%CI based on ±20%
Market share olaparib - subs. PARP	50.0%	30.6%	69.4%	95%CI based on ±20%
Market share niraparib - subs. PARP	50.0%	69.4%	30.6%	95%CI based on ±20%
Proportion subs. plat - carboplatin	88.0%	35.8%	100.0%	95%CI based on ±20%

Proportion subs. plat – cisplatin	12.0%	64.2%	0.0%	95%CI based on ±20%
Proportion subs. non-plat – docetaxel	30.0%	28.3%	30.9%	95%CI based on ±20%
Proportion subs. non-plat –	50.0%	56.2%	46.4%	95%CI based on ±20%
Proportion subs. non-plat – paclitaxel	20.0%	15.6%	22.7%	95%CI based on ±20%
Travel - km to specialized hospital	9.75	8.85	10.32	95%CI based on ±20%
Travel - km to general hospital	6.50	5.90	6.88	95%CI based on ±20%
Travel cost per km	0.20	0.13	0.28	95%CI based on ±20%
Travel cost - parking	3.14	2.03	4.49	95%CI based on ±20%
Informal care cost - hour	14.65	9.48	20.93	95%CI based on ±20%
Informal care - hours per week - PF -	6.00	5.45	6.35	95%CI based on ±20%
Informal care - hours per week - PF -	6.00	5.45	6.35	95%CI based on ±20%
Informal care - hours per week - PD -	11.00	9.99	11.65	95%CI based on ±20%
Informal care - hours per week - PD -	11.00	9.99	11.65	95%CI based on ±20%
Productivity - employment rate	0.77	0.41	0.98	95%CI based on ±20%
Productivity - prop. working before	27.84	25.28	29.48	95%CI based on ±20%
Productivity - prop. continue working	0.30	0.19	0.42	95%CI based on ±20%
Productivity - productivity value	33.08	21.41	47.25	95%CI based on ±20%
Productivity - hours working - PF	27.84	25.28	29.48	95%CI based on ±20%

Bijlage 2: Parameters van de multivariate gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base value	Lower limit	Upper limit	Distribution	Source
Baseline weight	67.20	40.86	93.54	Normal	95%CI based on ±20%
Baseline BSA	1.70	1.03	2.37	Normal	95%CI based on ±20%
Baseline GFR	93.00	56.54	129.46	Normal	95%CI based on ±20%
KM TTD, olaparib	KM mean	KM lower limit	KM upper limit	Beta	95% CI
PFS - MCM parameters - olaparib	Mean parameter values	Lower limit sampled based on multivariate normal distribution	Upper limit sampled based on multivariate normal distribution	Multivariate normal	95% CI
PFS - MCM parameters - routine surveillance	Mean parameter values	Lower limit sampled based on multivariate normal distribution	Upper limit sampled based on multivariate normal distribution	Multivariate normal	95% CI
OS – lognormal parameters - olaparib	Mean parameter values	Lower limit sampled based on multivariate normal distribution	Upper limit sampled based on multivariate normal distribution	Multivariate normal	95% CI
OS – lognormal parameters – routine surveillance	Mean parameter values	Lower limit sampled based on multivariate normal distribution	Upper limit sampled based on multivariate normal distribution	Multivariate normal	95% CI
Utility PF	0.831	0.826	0.836	Lognormal	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PD	0.778	0.762	0.794	Lognormal	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PF - Olaparib	0.826	0.820	0.832	Lognormal	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PD - Olaparib	0.757	0.733	0.782	Lognormal	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PF - WW	0.845	0.836	0.853	Lognormal	±95% CI SOLO1 (16)
Utility PD - WW	0.794	0.773	0.815	Lognormal	±95% CI SOLO1 (16)
AE utility decrement - anaemia	-0.119	-0.117	-0.120	Lognormal	±95%CI Swinburn (2010) (37)
AE utility decrement - neutropenia	-0.090	-0.080	-0.096	Lognormal	±95%CI Nafees (2008) (39)
AE utility decrement - AML/MDS	-1.00	-1.00	-1.00	Fixed	Assumption (AML/MDS will result into death so -1.00 QALY (duration is 365.25 days and decrement is -1.00)
AE utility decrement - diarrhea	-0.047	-0.044	-0.049	Lognormal	±95%CI Nafees (2008) (39)
AE duration - anaemia	7.00	4.53	10.00	Gamma	95%CI based on ±20%

Parameter	Base value	Lower limit	Upper limit	Distribution	Source
AE duration - neutropenia	7.00	4.53	10.00	Gamma	95%CI based on ±20%
AE duration - AML/MDS	365.25	365.25	365.25	Fixed	Assumption (AML/MDS will result into death so -1.00 QALY (duration is 365.25 days and decrement is -1.00)
AE duration - diarrhea	5.53	3.58	7.90	Gamma	95%CI based on ±20%
AE incidence - anaemia - olaparib	0.21	0.13	0.30	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - neutropenia - olaparib	0.05	0.03	0.07	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - AML/MDS - olaparib	1.2%	0.7%	1.6%	Beta	±95% CI SOLO1
AE incidence - diarrhea - olaparib	0.03	0.02	0.04	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - anaemia - WW	0.02	0.01	0.02	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - neutropenia - WW	0.03	0.02	0.04	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
AE incidence - AML/MDS - WW	0%	0%	0%	Fixed	Fixed
AE incidence - diarrhea - WW	0.00	0.00	0.00	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
HCRU cost - Outpatient visit (consultant oncologist)	95.26	61.65	136.07	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU cost - Blood count	11.67	7.55	16.67	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU cost - Computer Tomography (CT) scan	144.46	93.49	206.35	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU cost - IV administration	329.33	213.13	470.42	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU cost - pharmacy dispencing	6.28	4.06	8.97	Gamma	95%CI based on ±20%
AE cost - anaemia	979.79	634.07	1399.54	Gamma	95%CI based on ±20%
AE cost - neutropenia	82.70	53.52	118.13	Gamma	95%CI based on ±20%
AE cost - AML/MDS	117,495	76,037	167.830	Gamma	95%CI based on ±20%
AE cost - diarrhea	1524.11	986.32	2177.04	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - initial PF - Outpatient visit (consultant oncologist) - WW	0.22	0.18	0.27	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - initial PF - Blood count - WW	0.00	0.00	0.00	Gamma	95%CI based on ±20%

Parameter	Base value	Lower limit	Upper limit	Distribution	Source
HCRU - initial PF - Computer Tomography (CT) scan - WW	0.00	0.00	0.00	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - initial PF - Outpatient visit (consultant oncologist) - olaparib	0.33	0.27	0.40	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - initial PF - Blood count - olaparib	1.00	0.81	1.21	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - initial PF - Computer Tomography (CT) scan - olaparib	0.17	0.14	0.20	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - subsequent PF - Outpatient visit (consultant oncologist) - WW	0.22	0.14	0.31	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - subsequent PF - Outpatient visit (consultant oncologist) - olaparib	0.22	0.14	0.31	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - subsequent PF - Blood count - olaparib	0.33	0.21	0.47	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - PD PF - Outpatient visit (consultant oncologist) - WW	0.33	0.21	0.47	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - PD PF - Blood count - WW	0.33	0.21	0.47	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - PD PF - Outpatient visit (consultant oncologist) - olaparib	0.33	0.21	0.47	Gamma	95%CI based on ±20%
HCRU - PD PF - Blood count - olaparib	0.33	0.21	0.47	Gamma	95%CI based on ±20%
EOL costs	12,337	7,984	17,623	Gamma	95%CI based on ±20%
Dosage - olaparib	558.80	507.41	591.73	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC
Dosage - olaparib (subsequent)	600.00	544.82	600.00	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC
Dosage - niraparib	300.00	272.41	300.00	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC
Dosage - carboplatin	708.00	642.88	708.00	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC
Dosage - cisplatin	127.50	115.77	127.50	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC

Parameter	Base value	Lower limit	Upper limit	Distribution	Source
Dosage - bevacizumab (platinum-resistant)	1008.00	610.19	672.00	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC
Dosage - bevacizumab (platinum-sensitive)	672.00	915.29	1008.00	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC
Dosage - docetaxel	127.50	115.77	127.50	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC
Dosage - doxorubicin	114.75	104.20	114.75	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC
Dosage - paclitaxel	297.50	270.14	297.50	Lognormal, restricted to dosage per SmPC	95%CI based on ±20% or maximum dose per SmPC
Proportion subs. platinum - platinum-resistant patients – up to 6 months	60.5%	44.8%	75.2%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. bevacizumab - platinum-resistant patients – up to 6 months	26.3%	13.8%	41.2%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. non-platinum - platinum-resistant patients – up to 6 months	39.5%	24.8%	55.2%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. platinum - platinum-sensitive patients – 6-12 months	93.4%	79.2%	96.4%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. bevacizumab - platinum-sensitive patients – 6-12 months	19.9%	9.4%	31.4%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. non-platinum - platinum-sensitive patients – 6-12 months	4.4%	1.4%	14.8%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. platinum - platinum fully sensitive patients - >12 months	95.5%	90.4%	98.7%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. bevacizumab - platinum fully sensitive patients - >12 months	20.2%	12.6%	29.1%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. non-platinum - platinum	3.4%	0.7%	8.0%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)

Parameter	Base value	Lower limit	Upper limit	Distribution	Source
fully sensitive patients - >12 months					
Proportion subs. platinum - ≥3rd subs line	53.8%	38.3%	69.0%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. bevacizumab - ≥3rd subs line	5.1%	0.6%	13.8%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Proportion subs. non-platinum - ≥3rd subs line	41.0%	26.3%	56.6%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Patients that receive subs. PARP - olaparib	5.0%	2.7%	8.0%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Patients that receive subs. PARP - WW	37.4%	29.3%	45.8%	Beta	±95% CI SOLO1 (16)
Number of treatment cycles - carboplatin	6.00	3.88	8.57	Gamma	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles - cisplatin	6.00	3.88	8.57	Gamma	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles - bevacizumab (platinum-resistant)	10.00	6.47	14.28	Gamma	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles - bevacizumab (platinum-sensitive)	18.00	11.65	25.71	Gamma	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles - docetaxel	6.00	3.88	8.57	Gamma	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles - doxorubicin	6.00	3.88	8.57	Gamma	95%CI based on ±20%
Number of treatment cycles - paclitaxel	6.00	3.88	8.57	Gamma	95%CI based on ±20%
Market share olaparib - subs. PARP	50.0%	30.6%	69.4%	Beta	95%CI based on ±20%
Proportion subs. plat - carboplatin	88.0%	35.8%	100.0%	Beta	95%CI based on ±20%
Proportion subs. non-plat – docetaxel	30.0%	28.3%	30.9%	Dirichlet	95%CI based on ±20%
Proportion subs. non-plat – doxorubicin	50.0%	56.2%	46.4%	Dirichlet	95%CI based on ±20%
Proportion subs. non-plat – paclitaxel	20.0%	15.6%	22.7%	Dirichlet	±95%CI based on ±20%
KM TTSP Olaparib	KM mean	KM lower limit	KM upper limit	Beta	95%CI
KM TTSP Routine surveillance	KM mean	KM lower limit	KM upper limit	Beta	95%CI
Parameters survival curve SOLO2 TTD	Mean parameter values	Lower limit sampled based on multivariate normal distribution	Upper limit sampled based on multivariate normal distribution	Multivariate normal	±95%
Travel - km to specialized hospital	9.75	8.85	10.32	Lognormal	95%CI based on ±20%
Travel - km to general	6.50	5.90	6.88	Lognormal	95%CI based on

Parameter	Base value	Lower limit	Upper limit	Distribution	Source
hospital					±20%
Travel cost per km	0.20	0.13	0.28	Gamma	95%CI based on ±20%
Travel cost - parking	3.14	2.03	4.49	Gamma	95%CI based on ±20%
Informal care cost - hour	14.65	9.48	20.93	Gamma	95%CI based on ±20%
Informal care - hours per week - PF - WW	6.00	5.45	6.35	Lognormal	95%CI based on ±20%
Informal care - hours per week - PF - Olaparib	6.00	5.45	6.35	Lognormal	95%CI based on ±20%
Informal care - hours per week - PD - WW	11.00	9.99	11.65	Lognormal	95%CI based on ±20%
Informal care - hours per week - PD - Olaparib	11.00	9.99	11.65	Lognormal	95%CI based on ±20%
Productivity - employment rate	0.77	0.41	0.98	Beta	95%CI based on ±20%
Productivity - prop. working before diagnosis	27.84	25.28	29.48	Lognormal	95%CI based on ±20%
Productivity - prop. contunue working	0.30	0.19	0.42	Lognormal	95%CI based on ±20%
Productivity - productivity value	33.08	21.41	47.25	Gamma	95%CI based on ±20%
Productivity - hours working - PF	27.84	25.28	29.48	Lognormal	95%CI based on ±20%

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over olaparib (Lynparza®) (een PARP remmer) voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met eierstokkanker die een volledige of partiële respons vertonen op eerstelijns platinabevattende chemotherapie

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.
Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 7 februari 2020 gesproken over de vraag of olaparib bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Tijdens de vergadering is door de patiëntenvereniging gebruik gemaakt van de mogelijkheid tot inspreken, waarbij een patiënt heeft toegelicht dat door dit middel haar vooruitzichten veel beter zijn en ze gerede kans heeft dat de kanker 3 jaar of langer onder controle blijft. Ze lichtte ook toe wat de impact van de behandeling was. Doordat de bijwerkingen in haar geval meevallen, zeker in vergelijking met chemotherapie, kan zij, maar ook haar omgeving, een (vrijwel) normaal leven leiden. Ook de fabrikant Astra Zeneca heeft gebruik gemaakt van de mogelijkheid tot inspreken. De fabrikant heeft aangegeven dat er niet eerder zo'n grote winst in progressievrije overleving (PFS) is gevonden voor deze indicatie en dat het einde van de studie nog niet is bereikt. De verwachting is dat dit grote effect op PFS ook zal leiden tot een toename in de algehele overleving. Daarbij komt dat gezien de referentiewaarde van 50.000 euro per QALY, er sprake is van een kosteneffectieve behandeling (€10.688/QALY).

Het vertrekpunt van de discussie in de ACP was het feit dat deze behandeling, volgens het Zorginstituut na advies van de WAR, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zoals ook door de insprekers is aangegeven, is er sprake van een aanzienlijke winst in progressievrije overleving. Er kan nog geen uitspraak worden gedaan over het effect op algehele overleving omdat de duur van de studie daarvoor te kort is. De commissie acht het aannemelijk dat er ook sprake zal zijn van een winst in algehele overleving, maar zij wil hier op termijn wel gegevens over ontvangen. De EMA heeft de fabrikant gevraagd om in 2023 de overlevingsdata beschikbaar te stellen. De Commissie BOM[1] heeft om dezelfde reden ook een voorlopig positief advies uitgebracht.

De kosteneffectiviteit lijkt acceptabel te zijn. Als er van uitgegaan wordt dat de therapie inderdaad levensverlengend zou zijn, blijft deze beneden de referentiewaarde van 50.000 euro per QALY. Er is gediscussieerd over de vraag of prijsonderhandeling is aangewezen. Naast de onzekerheid over de winst in overleving zijn hierbij twee argumenten gewogen.
Het eerste argument dat is genoemd en dat wellicht aanleiding geeft toch tot prijsonderhandeling te adviseren, is dat dat dit geen populatie is waarvoor nog geen

[1] De commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) is in oktober 1999 door het NVMO-bestuur ingesteld met de opdracht 'de klinische waarde van nieuwe geregistreerde geneesmiddelen, behandelmethoden en behandelindicaties op het gebied van de medische oncologie te beoordelen, met het doel te komen tot een betere landelijke afstemming binnen de beroepsgroep aangaande het toepassen van nieuwe en vaak kostbare geneesmiddelen in de oncologische praktijk'.

behandeling beschikbaar is maar dat deze behandeling er extra bij komt voor deze populatie. Echter, gezien de grootte van het effect op PFS en het feit dat de kosteneffectiviteit beneden de referentiewaarde ligt, vindt de commissie dit argument in dit geval niet doorslaggevend om prijsonderhandeling te adviseren.
Het tweede argument dat is besproken betreft de onzekerheid over de budgetimpact die mogelijk aanleiding geeft tot prijsonderhandeling. De commissie is echter van mening dat met een budgetimpact van 8,9 miljoen ook dit geen zwaarwegend argument is om onderhandeling te adviseren. De commissie merkt wel op dat het de indicatie-uitbreidingen die verwacht worden zullen leiden tot een toename van de budgetimpact.

Alle argumenten overwegende komt de commissie tot de conclusie dat zij het belangrijk vindt dat het middel snel beschikbaar komt voor alle Nederlandse patiënten. Te meer omdat in het huidige compassionate use programma niet alle patiënten toegang hebben tot dit effectieve middel. Het is aan de minister om te besluiten of prijsonderhandelingen haalbaar zijn. Indien prijsonderhandeling snelle toegang niet in de weg staat, is de commissie van mening dat beschikbaarheid van dit middel voor een lagere prijs altijd maatschappelijk gewenst is.

Op het moment dat er meer inzicht is in de onzekerheden (overlevingswinst, duur van de behandeling en aantal patiënten dat als vervolgbehandeling ook een PARP remmer krijgt), er sprake is van indicatie-uitbreidingen of toelating tot de markt van andere PARP remmers zal de commissie opnieuw overwegen of een advies tot prijsonderhandeling is aangewezen.