



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2024021493

Datum 12 juni 2024
Betreft Advies sluisgeneesmiddel niraparib-abirateron (Akeega®)

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon



Onze referentie
2024021493

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over niraparib-abirateron (Akeega®) bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatcarcinoom (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties, bij wie chemotherapie niet geïndiceerd is. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van niraparib-abirateron in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Geregistreerde indicatie

Niraparib-abirateron is met prednison of prednisolon geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties (kiembaan en/of somatisch) bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie.

Claim registratiehouder

Niraparib-abirateron, voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling met abirateron of enzalutamide.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om niraparib-abirateron, voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties, niet op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat niraparib-abirateron bij genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit²,

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. In dit kader zijn ook belanghebbende partijen daarover geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021493

Aangezien niraparib-abirateron bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

Integrale weging pakketcriteria

Achtergrond

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 13.000 mannen de diagnose prostaatkanker. Prostaatkanker groeit meestal langzaam en geeft in het begin geen duidelijke symptomen en klachten. Wanneer er sprake is van uitgezaaide prostaatkanker, daalt de kans op overleven aanzienlijk. De 10-jaarsoverleving van Nederlandse patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker bij diagnose is meer dan 90%, maar bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom daalt de 10-jaarsoverleving naar 31%. In het begin van de behandeling, wanneer er nog sprake is van hormoongevoelig prostaatcarcinoom, wordt vaak hormoontherapie gegeven. Door afname van de testosteronspiegels, neemt de tumorgroei af. Als de tumor niet meer voldoende reageert op de hormoonbehandeling en de prostaat specifiek antigeen (PSA)-waarde stijgt, is er sprake van een castratieresistent prostaatcarcinoom (CRPC). Een deel van de patiënten met mCRPC heeft een mutatie in de *BRCA1/2* genen (BRCA-mutatie). Patiënten met een BRCA1/2-mutatie hebben over het algemeen een slechtere prognose.

Voor de behandeling van mCRPC zijn verschillende behandelopties in de eerste lijn mogelijk, namelijk hormonale therapie (abirateron, enzalutamide), chemotherapie (docetaxel), en (interne) bestraling (radium-223). Deze behandelingen hebben een vergelijkbaar overlevingsvoordeel en gunstige effecten op kwaliteit van leven laten zien in de eerste lijn. Wanneer er wordt verwacht dat patiënten chemotherapie niet goed zullen verdragen, of wanneer docetaxel in het hormoongevoelige stadium al is ingezet, heeft hormonale therapie doorgaans de voorkeur als eerstelijnsbehandeling. Abirateron en enzalutamide hebben een vergelijkbare effectiviteit. In Nederland bestaat momenteel een voorkeur voor abirateron, vanwege de lagere prijs dan enzalutamide doordat het uit patent is. Abirateron wordt gegeven in combinatie met prednison of prednisolon.

Niraparib-abirateron is een combinatiepreparaat van niraparib (als tosylaatmonohydraat) en abirateronacetaat. Niraparib is een remmer van poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP)-enzymen, welke een rol spelen bij DNA-herstel. Abirateron remt het CYP-17 enzym wat een rol speelt in de productie van androgenen, zoals testosteron.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

In april 2024 heeft de commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een positief advies gegeven voor niraparib-abirateron bij mCRPC patiënten met BRCA1/2-mutaties. Dit advies is gebaseerd op resultaten van de radiografische progressievrije overleving (rPFS) na een mediane follow-up van 18,6 maanden in de MAGNITUDE-studie. De verkregen resultaten voldoen volgens de cieBOM aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de controlegroep langer dan 12 maanden is.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021493

Effectiviteit

De effectiviteit en veiligheid van niraparib-abirateron in combinatie met prednison of prednisolon is onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III studie (MAGNITUDE) bij patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties, waarin direct vergeleken is met abirateron in combinatie met prednison of prednisolon.

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties die behandeld waren met de combinatiebehandeling niraparib-abirateron een langere rPFS hadden ten opzichte van patiënten die behandeld waren met abirateron monotherapie. De mediane rPFS in niraparib-abirateron-arm was 16,6 maanden ten opzichte van 10,9 maanden in de abirateron-arm, wat resulteert in een hazard ratio (HR) van 0,53 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,36 – 0,79). Dit effect op de surrogaatuitkomst rPFS was statistisch significant en klinisch relevant volgens de PASKWIL2023-criteria. In de literatuur wordt een *redelijke* correlatie beschreven tussen rPFS en algehele overleving (OS). Hiermee is dus niet met zekerheid te stellen dat het voordeel op rPFS zich zal vertalen naar een overlevingsvoordeel. Dit wordt zowel bevestigd door de OS-data van de interimanalyse (mediane follow-up duur: 18,6 maanden), als die van de finale analyse (mediane follow-up duur: 35,9 maanden). Uit de interimanalyse blijkt dat de OS 29,3 maanden was in de niraparib-abirateron-arm ten opzichte van 28,6 maanden in de abirateron-arm, wat resulteert in een HR van 0,88 (95% BI: 0,58 – 1,34). Uit de finale analyse blijkt dat de OS 30,4 maanden was in de niraparib-abirateron-arm ten opzichte van 28,6 maanden in de abirateron-arm, wat resulteert in een HR van 0,79 (95% BI: 0,55 – 1,12). Op basis van deze data heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties die behandeld waren met de combinatiebehandeling niraparib-abirateron niet klinisch relevant langer leefden dan patiënten die behandeld waren met alleen abirateron.

Kwaliteit van leven en ongunstige effecten

Het effect van niraparib-abirateron op de kwaliteit van leven is zeer onzeker. Wel is evident dat het veiligheidsprofiel van niraparib-abirateron slechter is dan dat van abirateron monotherapie. De toevoeging van niraparib aan behandeling met abirateron resulteerde in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten en een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten.

Combinatiebehandeling

Wanneer een nieuwe behandeling wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling in de vorm van een combinatiebehandeling (nieuw + standaardbehandeling), moet er sprake zijn van aantoonbare meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling wil er sprake zijn van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. De conclusie gelijke waarde is in dat geval niet

voldoende.

Budgetimpact

Omdat niraparib-abirateron niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is geen budgetimpactanalyse uitgevoerd.

Conclusie

Alles tezamen genomen resulteert niraparib-abirateron niet in een klinisch relevant langere overleving of een klinisch relevante verbetering in de kwaliteit van leven. De toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege deze bijwerkingen nam wel klinisch relevant toe. Bij gebrek aan een klinisch relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel.

Het Zorginstituut concludeert dat niraparib-abirateron geen aangetoonde meerwaarde heeft ten opzichte van abirateron en enzalutamide en daarmee niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut adviseert u om niraparib-abirateron, voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties, niet op te nemen in het basispakket.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021493



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport niraparib-
abirateron (Akeega®) bij de behandeling van
gemetastaseerd castratieresistent
prostaatcarcinoom (mCRPC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 30 mei 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023028974
Volgnummer	2023050954
	secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)
Auteur(s)	
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1	Inleiding 9
1.1	Aanleiding 9
1.2	Achtergronden 9
1.3	Vraagstelling 14
1.4	Zoekstrategie 15
1.5	Selectiecriteria 16

2	Resultaten 17
2.1	Resultaten literatuursearch 17
2.2	Kenmerken geïncludeerde studies 18
2.3	Gunstige effecten interventie 20
2.4	Ongunstige effecten 25
2.5	Ervaring 27
2.6	Toepasbaarheid 27
2.7	Gebruiksgemak 28

3	Eindbeoordeling 31
3.1	Bespreking relevante aspecten 31
3.2	Eindconclusie 32

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41

Bijlage 5: Baseline tabel 43

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 45

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 47

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AAP	Abirateronacetaat met prednison of prednisolon
ADT	Androgeendeprivatietherapie
ALP	Alkalische fosfatase
ARSi	Androgen-receptor signaling inhibitor
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BICR	Geblindeerde onafhankelijke centrale review
BPI-SF	Brief Pain Inventory Short-Form
BRCA	BReast CAncer
cieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSR	Clinical study report
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicine Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European public assessment reports
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FU	Follow-up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRR	Homologous recombination repair
LDH	Lactodehydrogenase
MID	Minimaal relevant verschil (minimal important difference)
mCRPC	Gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom
mHSPC	Gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatcarcinoom
NHA	New Hormonal Agent
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NVU	Nederlandse Vereniging voor Urologie
OS	Algehele overleving
PARP	Poly(ADP-ribose)-polymerase
PFS	Progressievrije overleving
PRES	Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom
PSA	Prostaat specifiek antigeen
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
rPFS	Radiografische progressievrije overleving
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SAE	Ernstige ongunstige effecten
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
VAS	Visual Analogue Scale
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van niraparib-abirateron (Akeega®) bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatacarcinoom (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties, bij wie chemotherapie niet geïndiceerd is. Niraparib-abirateron is daarbij vergeleken met abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon, op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.¹ Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Op basis van de resultaten van de internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III studie (MAGNITUDE), zijn er geen aanwijzingen dat niraparib-abirateron resulteert in een klinisch relevante langere overleving dan abirateron bij volwassen patiënten met mCRPC en een BRCA1/2-mutatie, bij wie chemotherapie niet geïndiceerd is. Ten tijde van de tweede interim analyse bedroeg de mediane follow-up duur in de BRCA1/2-subgroep 24,8 maanden. De precieze maturiteit van de data met betrekking tot algehele overleving (OS)-data voor deze subgroep is niet te beoordelen, omdat het beoogd aantal OS-events niet vooraf was gespecificeerd. De geschatte mediane OS in de niraparib-abirateron-arm was 29,3 maanden t.o.v. 28,6 maanden in de abirateron-arm. Het relatieve effect op OS bedroeg HR 0,88 [95% BI: 0,58 – 1,34]; $p = 0,55$). Dit effect is niet statistisch significant en voldoet zowel in absolute als relatieve termen niet aan de klinische relevantiegrenzen van de cieBOM (HR < 0,70 en 16 weken verschil). De finale analyse, waarvan de resultaten nog niet zijn gepubliceerd, bevestigt het uitblijven van een effect op OS. Behandeling met niraparib-abirateron resulteerde in een klinisch relevante verlenging van de radiografische progressievrije overleving (rPFS) t.o.v. abirateron (HR 0,53 [95% BI 0,36 – 0,79]; $p = 0,0014$). Het effect van niraparib-abirateron op de kwaliteit van leven is zeer onzeker. De behandeling met niraparib-abirateron resulteerde in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten (RR 1,45 [95% BI: 1,08 – 1,95]) en een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten (RR 2,36 [95% BI: 1,06 – 5,28]).

Een belangrijk gegeven is dat het hier gaat om een combinatiebehandeling van twee producten waarbij vergeleken is met één van deze producten. Wanneer een nieuwe behandeling wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling in de vorm van een combinatiebehandeling moet er sprake zijn van aantoonbare meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling wil er sprake zijn van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. De conclusie gelijke waarde is in dat geval geen optie.

Tezamen genomen is het zeer onzeker welk effect niraparib-abirateron heeft op de overleving, terwijl de toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege de bijwerkingen klinisch relevant toeneemt. Hierbij gaat het met name hematologische bijwerkingen waarvoor dosisaanpassing vereist is. Daarbij is het effect van niraparib-abirateron op de kwaliteit van leven zeer onzeker. Bij gebrek aan een klinische relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel.

¹ Niraparib-abirateron en abirateron worden dus beide gebruikt in combinatie met prednison of prednisolon. In dit rapport zal naar niraparib-abirateron en abirateron verwezen worden als zijnde inclusief deze combinaties, tenzij anders aangegeven.

Niraparib-abirateron heeft bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties geen aantoonbare meerwaarde ten opzichte van abirateron en enzalutamide en voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 mei 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van niraparib-abirateron bij gemetastaseerde castratieresistente prostaatscarcinoom (mCRPC) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>niraparib-abirateron (Akeega®) 100/500 mg of 50/500 mg filmomhulde tabletten</i>
<i>Geregistreeerde indicatie:</i> Niraparib-abirateron is met prednison of prednisolon geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatscarcinoom (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties (kiembaan en/of somatisch) bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie. ^[1, 2]
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Niraparib-abirateron heeft een meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling met abirateron of enzalutamide bij de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie. ^a
<i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen startdosering van niraparib-abirateron is 200 mg/1.000 mg (twee tabletten van 100 mg niraparib/500 mg abirateronacetaat), als eenmalige dagelijkse dosis op ongeveer hetzelfde tijdstip. De 50 mg/500 mg-tablet is beschikbaar voor dosisvermindering. Niraparib-abirateron wordt gebruikt met 10 mg prednison of prednisolon per dag. ^[2]
<i>Samenstelling:</i> Niraparib-abirateron is beschikbaar in twee soorten film omhulde tabletten: <ul style="list-style-type: none">• 50 mg/500 mg of 100 mg/500 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat niraparib-tosylaatomonohydraat, equivalent aan 50 of 100 mg niraparib en 500 mg abirateronacetaat equivalent aan 446 mg abirateron.^[2]
<i>Werkingsmechanisme:</i> Niraparib-abirateron is een combinatie van niraparib (als tosylaatmonohydraat) en abirateronacetaat. Niraparib is een remmer van poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP)-enzymen, welke een rol spelen bij DNA-herstel. Abirateronacetaat wordt <i>in vivo</i> omgezet in abirateron, een remmer van het CYP-17 enzym die twee oncogene afhankelijkheden aanpakt bij patiënten met mCRPC en mutaties in homologe recombinitie reparatie (HRR) genen. ^[2]
<i>Bijzonderheden:</i> Niraparib (Zejula®) is als monotherapie reeds door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) geregistreerd en wordt in Nederland vergoed voor de onderhoudsbehandeling van volwassenen patiënten met gevorderde, epitheliale, hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker zonder bewezen BRCA1/2-mutatie. ^[3] Echter is niraparib al dan niet in combinatie met abirateron, (nog) niet geregistreerd voor toepassing bij prostaatkanker. Tevens is abirateron (Zytiga®) met prednison of prednisolon is geregistreerd voor zowel mCRPC als gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatkanker (mHSPC) en wordt reeds in Nederland vergoed voor deze indicaties. ^[4, 5]

^a Niraparib-abirateron en abirateron worden beide gebruikt in combinatie met prednison of prednisolon. In dit rapport zal naar niraparib-abirateron en abirateron verwezen worden als zijnde inclusief deze combinaties, tenzij anders aangegeven.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Prostaatscarcinoom ontstaat wanneer cellen in de klierbuisjes van de prostaat zich ongeremd gaan delen. De prostaat is onderdeel van de voortplantingsorganen van de man en ligt onder de blaas, net voor de endeldarm. De klierbuisjes in de prostaat

maken prostaatvocht. Bij een zaadlozing komen de zaadcellen met dit prostaatvocht naar buiten via de plasbuis. Door de deling van kwaadaardige cellen verandert de structuur van de klierbuisjes. De prostaat kan vergroot zijn en harder aanvoelen.^[6]

Bij een gemetastaseerd prostaatkarcinoom is er sprake van uitzaaiingen in de lymfeklieren en/of in andere lichaamsdelen, zoals de botten of de onderbuik. Een hormoongevoelig prostaatkarcinoom heeft testosteron nodig om te groeien. In dit stadium van de ziekte worden met behulp van hormoontherapie, wat androgeendeprivatietherapie (ADT; chirurgische of chemische castratie) wordt genoemd, de testosteronspiegels gereduceerd, waardoor de tumorgroei afneemt. Als na enkele jaren de tumor niet meer reageert op de hormoonbehandeling en de prostaat specifiek antigeen (PSA)-waarde stijgt, is er sprake van een castratieresistent prostaatkarcinoom (CRPC).^[7]

Er wordt onderscheid gemaakt tussen *de novo* (nieuw gediagnosticeerd; synchroon) of *recurrent* (metachroon) prostaatkanker. Patiënten met *de novo* prostaatkanker zijn patiënten waarbij de kanker reeds gemetastaseerd is op het moment van diagnose. *Recurrent* prostaatkanker-patiënten zijn patiënten die eerder gediagnosticeerd zijn met gelokaliseerde of lokaalgevorderde prostaatkanker en door ziekteprogressie metastasen hebben ontwikkeld na eerdere lokale behandeling zoals chirurgie en/of radiotherapie.^[8, 9]

De oorzaak van prostaatkanker is niet bekend. Risicofactoren voor het ontwikkelen van prostaatkanker zijn onder andere een leeftijd (ouder dan 50 jaar), een Afrikaanse afkomst, een erfelijke aanleg en een ongezonde leefstijl.^[8]

1.2.2

Symptomen en ernst

Prostaatkanker groeit meestal langzaam en geeft in het begin geen duidelijke symptomen en klachten. Bij sommige mannen wordt prostaatkanker per toeval ontdekt, wanneer zij met mictie- of andere urologische klachten bij de huisarts komen. Soms wordt prostaatkanker pas ontdekt doordat uitzaaiingen op andere plaatsen, vaak de botten en de lymfeklieren, in het lichaam klachten geven. Bij mannen die een belaste familieanamnese hebben, kan vanaf 50 jaar vroegdiagnostiek worden ingezet. Dit gebeurt middels een PSA-test. Een verhoogde PSA-waarde kan duiden op prostaatkanker.^[10]

Specifiek voor patiënten met gemetastaseerd prostaatkarcinoom waren de meest gerapporteerde klachten op basis van een survey bij 927 mannen de volgende: vermoeidheid (73%), pijn tijdens het plassen (63%), seksuele disfunctie (62%) en botpijn (52%).^[11] Factoren die de ernst van de prostaatkanker bepalen zijn:

- TNM-classificatie: dit bepaalt de mate van uitgebreidheid van de ziekte.
- Gleason-score: dit geeft de mate van differentiatie van de tumorcellen aan (bepaald middels een biopsie).
- PSA-waarde: dit bepaalt het risico op of de groei van prostaatkanker (gemeten in het bloed).
- Ziektevolume² (hoog vs. laag) en het risico³ (hoog vs. laag): dit zijn twee verschillende definities om de ernst en uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte te bepalen.^[12, 13]

² Hoog ziektevolume kan worden gedefinieerd middels de CHAARTED-criteria: aanwezigheid van viscerale metastasen en/of 4 of meer botmetastasen waarvan minstens 1 buiten de wervels of bekken. Indien er niet wordt voldaan aan deze criteria is er sprake van laag volume ziekte.

³ Hoog risico kan worden gedefinieerd middels de LATITUDE-criteria: minstens twee van de volgende criteria a) Gleason score ≥ 8 , b) aanwezigheid van ≥ 3 laesies op botscan, en c) aanwezigheid van meetbare viscerale laesies.

De 10-jaarsoverleving van Nederlandse patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker bij diagnose is meer dan 90% (periode: 2011 tot 2020).^[14] Bij Nederlandse patiënten met een gemetastaseerd prostaatscarcinoom daalt de 10-jaarsoverleving naar 31%.^[14] Dit percentage is gebaseerd op zowel hormoongevoelige als castratieresistente patiënten.

In de CAPRI-registerstudie werden 3.600 Nederlandse therapie-naïeve mCRPC patiënten gevolgd van 2010 tot en met 2016.^[15] Ongeveer tweederde van deze patiënten kreeg een levensverlengende behandeling, waaronder hormonale therapie (abirateron, enzalutamide), chemotherapie (docetaxel), en (interne) bestraling (radium-223). De studie liet zien dat na een mediane follow-up van 25,1 maanden 68% van de patiënten was overleden.^[15] Daarbij rapporteerde de studie een mediane algehele overleving (OS) van 29,6 maanden. Prognostische factoren voor overleving waren o.a. leeftijd, Gleason-score, Eastern Cooperative Oncology (ECOG) performance score, viscerale metastasen, alkalische fosfatase (ALP)-, PSA-, hemoglobine-, en lactodehydrogenase (LDH)-waarde.

Een andere registerstudie, CAPTURE, bevat gegevens van mCRPC patiënten die tussen 2013 en 2020 deelnamen aan observationele studies waarin een taxaan of androgen-receptor signaling inhibitor (ARSi)⁴ als eerstelijnsbehandeling werd gegeven.^[16] In deze studie werd onderscheid gemaakt tussen mutatiestatus. Van de 729 mCRPC patiënten hadden 223 patiënten HRR-mutaties, waarvan 96 patiënten mutaties hadden in de *BRCA1/2* genen. Patiënten met een BRCA1/2-mutatie hadden een significant slechtere OS en liepen een tweemaal hoger risico op overlijden in vergelijking tot patiënten zonder een dergelijke mutatie (mediane OS: 19,4 vs. 27,9 maanden; HR 2,0 [95% BI: 1,6 – 2,5], $p < 0,001$). Patiënten met mCRPC en mutaties in de BRCA-genen hebben dus over het algemeen een slechtere prognose.

Gezonde cellen kunnen normaal gesproken gebruik maken van twee routes om DNA-schade te herstellen, namelijk het PARP- en HRR-*pathway*. Bij kankercellen met een HRR-mutatie is het HRR-*pathway* niet beschikbaar, waardoor cellen afhankelijk zijn van het PARP-*pathway* voor DNA-herstel. Wanneer een PARP-remmer wordt gebruikt zal ook de tweede herstelroute worden geblokkeerd en zal de kanker cel sterven.^[17, 18] Gezonde cellen houden bij het gebruik van een PARP-remmer wél het HRR-*pathway* over om DNA-schade te herstellen.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 13.000 mannen de diagnose prostaatkanker, wat zich bij diagnose in verschillende stadia kan bevinden. Ongeveer 27% (n= 3.510) heeft bij diagnose uitgezaaide ziekte (stadium IV): *de novo* gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatscarcinoom (mHSPC). Daarnaast wordt geschat dat 15% van de patiënten met prostaatkanker mHSPC ontwikkelt (n=1.424).^[19] Het totaal aantal incidentie patiënten per jaar met mHSPC wordt geschat op 4.934.

Na het mHSPC stadium overlijden patiënten of ontwikkelen ze mCRPC. In de literatuur is weinig informatie te vinden om hoeveel procent dit gaat. Het TripleAIM register is een Nederlandse, niet-interventionele, multicenter, prospectieve studie van patiënten met *de novo* mHSPC.^[20] Uit data van het TripleAIM register blijkt dat maximaal 87,5% naar het mCRPC stadium zal gaan. Wanneer wordt uitgegaan van deze aanname, wordt het totaal aantal mCRPC patiënten in Nederland geschat op

⁴ In de literatuur worden de termen ARSi en New Hormonal Agent (NHA) door elkaar heen gebruikt. Volgens de richtlijn van de Nederlandse vereniging voor Urologie zijn abirateron, enzalutamide, apalutamide en darolutamide ARSis. In de literatuur worden dezelfde producten gedefinieerd als NHAs.^[25] In dit rapport wordt dan ook aangenomen dat ARSi = NHA.

maximaal 4.317.

In het castratieresistente stadium heeft ongeveer 15-20% van de patiënten afwijkingen in een of meerdere Homologe Recombinatie Reparatie (HRR) genen.^[1] Deze genen zijn betrokken bij het herstellen van DNA schade. De meest voorkomende mutaties vinden plaats in de BReast CAncer susceptibility genes *BRCA1* en *BRCA2*.^[21] Het geschatte aantal mCRPC patiënten met BRCA1/2-mutaties is 8-15%.^[15, 21-24] Testen op HRR-mutaties, waaronder BRCA1/2, is momenteel (nog) niet gebruikelijk in Nederland.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Richtlijn Prostaatacarcinoom (Nederlandse Vereniging voor Urologie [NVU], 2016 – conceptherziening gepubliceerd in 2023) ^[9]

Patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom kunnen niet meer genezen worden, dus de behandeling is palliatief. Het doel van de behandeling is het remmen van de ziekteprogressie en het in stand houden van de kwaliteit van leven.

In het hormoongevoelige stadium betreft de behandeling van eerste keuze ADT, een hormonale behandeling met als doel om een reductie van de circulerende testosteronspiegels te bewerkstelligen waardoor de tumorgroei afremt. Bij een nieuw gediagnosticeerd (*de novo*) gemetastaseerd prostaatacarcinoom adviseert de richtlijncommissie tevens de toevoeging van docetaxel of een ARSi/NHA aan ADT, vanwege een duidelijk overlevingsvoordeel boven ADT alleen.

Voor de behandeling van mCRPC zijn verschillende behandelopties in de eerste lijn mogelijk, namelijk hormonale therapie (abirateron, enzalutamide) chemotherapie (docetaxel), en (interne) bestraling (radium-223). Deze behandelingen hebben een vergelijkbaar overlevingsvoordeel en gunstige effecten op kwaliteit van leven laten zien in de eerste lijn. Abirateron en enzalutamide zijn geregistreerd voor asymptomatisch/gering symptomatisch mCRPC, maar er is geen duidelijke voorkeur tussen de twee. De richtlijn beschrijft dat het bij fitte patiënten met een snel en agressief ziektebeloop voor de hand liggend is om primair voor chemotherapie te kiezen. Daarnaast wordt ook voor docetaxel gekozen wanneer patiënten in het hormoongevoelige stadium al met een ARSi/NHA zijn behandeld. De medische oncoloog zal moeten inschatten of patiënten in een later stadium ook nog fit genoeg zullen zijn om chemotherapie te verdragen. Wanneer er wordt verwacht dat patiënten chemotherapie niet goed zullen verdragen, of wanneer docetaxel in het hormoongevoelige stadium al is ingezet, hebben ARSis/NHAs doorgaans de voorkeur als eerstelijnsbehandeling. Tenslotte kan radium-223 in principe als eerstelijns behandeling overwogen worden, echter heeft de EMA geadviseerd om het gebruik van deze behandeling in de eerste lijn te beperken gezien de lagere kwaliteit en bewijskracht van de ERA223 studie.^[9] Hierdoor wordt radium-223 pas later in het behandeltraject ingezet.

Docetaxel en abirateron zijn de goedkoopste behandelopties. Vanwege het recentelijk uit patent gaan van abirateron (september 2022), zijn er momenteel meerdere aanbieders van een generiek product en is abirateron momenteel de goedkoopste van de twee behandelopties. Daarom raadt de NVU-richtlijn Prostaatacarcinoom aan om te kiezen voor abirateron op het moment dat een ARSi/NHA is geïndiceerd en er geen zwaarwegende argumenten zijn om enzalutamide in te zetten. Tevens wordt bij het bepalen van de behandelvolgorde geadviseerd om de verschillende klassen van geneesmiddelen af te wisselen. Dus bijvoorbeeld in de eerste lijn een ARSi/NHA en in de tweede lijn chemotherapie, en

niet twee ARSis/NHAs achter elkaar. Dit geldt met name voor de ARSis/NHAs abirateron en enzalutamide, gezien deze middelen aanzienlijke kruisresistentie vertonen. De kans op respons op een tweede ARSi/NHAs direct na progressie op een eerste ARSi/NHA is dan ook minimaal.^[26]

In Nederland wordt er bij mCRPC patiënten niet standaard getest op de aanwezigheid van HRR-mutaties. In de Nederlandse richtlijnen wordt ook geen onderscheid gemaakt naar BRCA1/2-mutatiestatus, wat betekent dat deze groep patiënten niet anders wordt behandeld dan de patiënten zonder BRCA1/2-mutaties. De Klinisch Noodzakelijke Targets (KNT) lijst prostaatcarcinoom, opgesteld door de NVMO, zit momenteel in de conceptfase.^[27] Het doel van dergelijke KNT-lijsten is om de bekendheid van de noodzakelijk te testen targets onder behandelaren en pathologen te vergroten.^[28] Als BRCA1/2-mutaties op de definitieve KNT-lijst voor prostaatcarcinoom worden geplaatst, is het aannemelijk dat het testen op BRCA1/2-mutatiestatus vaker zal worden uitgevoerd.

Plaats in het behandelalgoritme

De behandeling met niraparib in combinatie met abirateron met prednison of prednisolon heeft op dit moment geen plaats in het behandelalgoritme van mCRPC volgens de herziene richtlijn. Echter is er in de richtlijn enkel literatuur meegenomen met een publicatiedatum vóór 26-07-2021, waardoor gegevens over niraparib-abirateron inherent ontbreken (de studie van Chi et al. over MAGNITUDE was in 2023 gepubliceerd).

Tijdens consultatie van de NVU is gekeken naar de plaats van niraparib-abirateron in de sequentie van behandelingen, en deze zal naar verwachting niet in de eerste lijn zijn bij mCRPC, maar in latere lijnen. In de klinische praktijk wordt in de eerste lijn namelijk veelal een ARSi/NHA of chemotherapie ingezet, afhankelijk van wat in de mHSPC fase is gegeven. PARP-remmers (e.g. niraparib, olaparib) kunnen dan ingezet worden in de tweede lijn bij BRCA1/2-positieve patiënten. Echter in de MAGNITUDE trial werden mCRPC patiënten in de eerste lijn behandeld, waardoor de positionering van een PARP-remmer zou kunnen opschuiven naar de eerste lijn.

Advies commissie BOM niraparib-abirateron

In april 2024 heeft de commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een positief advies gegeven voor niraparib-abirateron bij mCRPC patiënten met BRCA1/2-mutaties.^[29] Dit advies is gebaseerd op resultaten van de radiografische progressievrije overleving (rPFS) na een mediane follow-up van 18,6 maanden in de MAGNITUDE-studie. De verkregen resultaten voldoen volgens de cieBOM aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de controlegroep langer dan 12 maanden is.

Vergelijkende behandeling

Zoals hierboven beschreven zijn abirateron en enzalutamide de vergelijkende behandelingen volgens de plaatsbepaling van niraparib i.c.m. abirateron en prednison of prednisolon. De registratiehouder claimt een meerwaarde van niraparib-abirateron ten opzichte van abirateron en enzalutamide. In Nederland wordt de voorkeur gegeven aan abirateron, gezien dit uit patent is gegaan en daarmee goedkoper is dan enzalutamide. Omdat de effectiviteit van abirateron en enzalutamide volgens de richtlijn vergelijkbaar is, wordt in dit rapport vanuit pragmatisch oogpunt hoofdzakelijk vergeleken met abirateron. Abirateron wordt altijd in combinatie met prednison of prednisolon gegeven.

1.3 Vraagstelling

Voldoet niraparib-abirateron (Akeega®) bij volwassenen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties, bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie, aan de stand van de wetenschap en praktijk?

1.3.1 PICO

Tabel 1: PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie ^a
Interventie	Niraparib-abirateron ^b
Controle-interventie	Abirateron ^b
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Overlevingsduur• Kwaliteit van leven• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten• Stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minstens 2,5 jaar ^c
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde en geblindeerde studie wenselijk en haalbaar is. Blindering is van belang bij interpretatie van de kwaliteit van leven parameters.

^a De ESMO richtlijn geeft aan dat chemotherapie doorgaans (nog) niet is geïndiceerd bij chemotherapie-naïeve mCRPC patiënten die asymptomatisch of mild symptomatisch zijn.^[1, 30] Bij deze patiënten wordt de voorkeur gegeven aan behandeling met een ARSi/NHA. Patiënten die in een eerder ziektestadium zijn behandeld met chemotherapie, kunnen alsnog in aanmerking komen voor niraparib-abirateron. Bij mCRPC patiënten die symptomatisch zijn, snelle progressie vertonen of viscerale metastases hebben, kan eerstelijns behandeling met chemotherapie de voorkeur genieten. In alle gevallen is het belangrijk om rekening te houden met het advies om de verschillende klassen van geneesmiddelen af te wisselen, zoals ook beschreven in de Richtlijn Prostaatacarcinoom (zie ook hoofdstuk 1.2.4).^[9]

^b In combinatie met prednison of prednisolon.

^c De mediane overleving gemeten in de CAPRI-registerstudie met 3.600 Nederlandse mCRPC patiënten bedroeg 29,6 maanden;^[15] de CAPTURE-registerstudie rapporteerde een mediane overleving van respectievelijk 19,4 en 27,9 maanden voor mCRPC patiënten met (n=96) en zonder (n=633) BRCA1/2-mutaties.^[16]

1.3.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Overlevingsduur

Een cruciale uitkomst voor effectiviteit is de overleving. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS). Indien er onvoldoende vertrouwen is in het effect op OS (bijvoorbeeld vanwege immatuuriteit van data), kan aanvullend gekeken worden naar de progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd tot hetzij radiologische ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, als mogelijke surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST v1.1 criteria of de PCWG3 criteria.

Klinische relevantiegrens: de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling worden gehanteerd. De gehanteerde klinische relevantiegrens hangt af van de mediane OS in de controlegroep:

- Mediane OS ≤ 12 maanden: voor de winst op OS geldt een absoluut effect van meer dan 12 weken en een relatief effect van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7.
- Mediane OS > 12 maanden: voor de winst op OS of PFS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken en een HR lager dan 0,7.^[31]

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is tevens aangemerkt als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D, inclusief de visuele analoge schaal (VAS). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30) en specifiek voor prostaatacarcinoom de NCCN-FACT-FPSI-17 en Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) vragenlijst. De NCCN-FACT-FPSI-17 bestaat uit 17 items met elk een antwoordschaal van 0 tot 4, waardoor de totale score varieert tussen de 0 en 68.^[32] De FACT-P bestaat uit 39 items waarbij ook een antwoordschaal van 0 tot 4 wordt gebruikt, waardoor de totale score varieert tussen de 0 en 156.^[33]

Klinische relevantiegrens: De NCCN-FACT-FPSI-17 is gevalideerd onder mCRPC-patiënten. De studie, op basis waarvan deze validatie is gedaan, suggereert dat er een klinisch relevant verschil is bij 4-6 punten op de totaalscore.^[34] Voor de FACT-P wordt een verschil van 6-10 punten op de totaalscore gezien als klinisch relevant.^[34, 35]

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en stakers vanwege ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van ernstige ongunstige effecten (SAE) gerelateerd aan de interventie. Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

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

1.4 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over niraparib-abirateron in combinatie met prednison of prednisolon en publicaties waarin niraparib-abirateron is vergeleken met abirateron bij Gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC). 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).

1.5

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.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd onderzoek
- Netwerk meta-analyses
- Systematische review

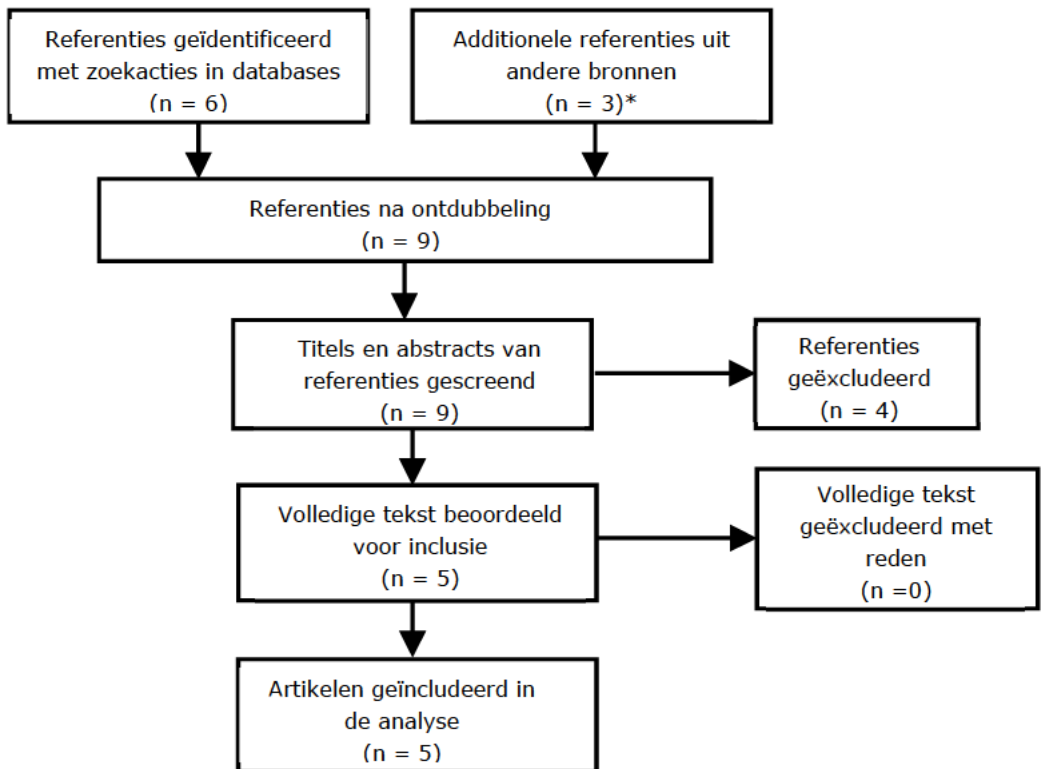
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Niet-systematische reviews
- Beschouwende artikelen

2 Resultaten

2.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 6 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



* EPAR/SmPC niraparib-abirateron (Akeega®) en *Clinical Study Report* (CSR)

De volgende referenties zijn geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- EPAR/SmPC van niraparib-abirateron (Akeega®);^[1, 2]
- MAGNITUDE-studie van Chi et al. (2023): de fase III registratiestudie waarin de werkzaamheid en veiligheid van niraparib-abirateron in combinatie met prednison of prednisolon is vergeleken met abirateronacetaat met prednison of prednisolon (AAP) bij volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties.^[36, 37]
- Tevens is het CSR van de MAGNITUDE-studie beschikbaar gesteld aan het Zorginstituut, waarin de resultaten van de finale analyse zijn gerapporteerd. Deze aanvullende data zijn enkel gebruikt voor de overige overwegingen van de beoordeling.

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.

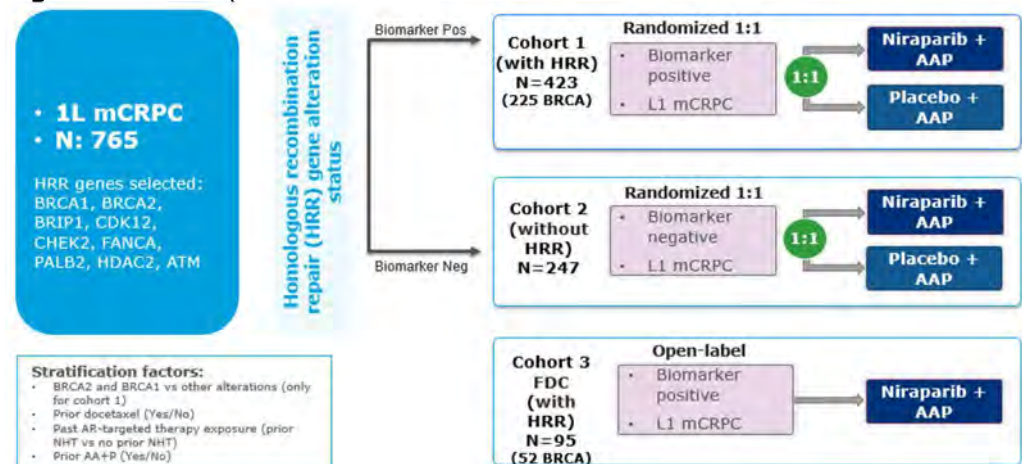
2.2 Kenmerken geïncludeerde studies

MAGNITUDE^[36, 37]

De werkzaamheid en veiligheid van niraparib-abirateron in combinatie met prednison of prednisolon voor de behandeling van patiënten met mCRPC is onderzocht in een lopende internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III studie (MAGNITUDE).

De belangrijkste inclusiecriteria waren: volwassen mannen, ECOG score 0-1, histologisch vastgestelde prostaatkanker, metastasen gedetecteerd op botscan/CT-scan/MRI-scan, castratieresistentie vastgesteld op basis van PSA of radiografische progressie, vastgestelde HRR-status, BPI-SF item 3 score ≤ 3 . Patiënten in de MAGNITUDE-studie mochten niet eerder zijn behandeld voor mCRPC, met uitzondering van ADT en maximaal 4 maanden abirateron met prednison of prednisolon. Het betreft dus de behandeling met niraparib-abirateron vs. abirateron als eerstelijnsbehandeling bij mCRPC.

Figuur 1: Studieopzet MAGNITUDE-studie^[1]



AAP = abirateronacetaat met prednison of prednisolon

De studieopzet van de MAGNITUDE-studie is afgebeeld in Figuur 1. In de prescreening fase werden patiënten getest op de aanwezigheid van specifieke HRR-mutaties. Voorafgaand aan randomisatie vond stratificatie plaats op basis van de BRCA1/2-mutatiestatus (*BRCA1* of *BRCA2* versus alle andere HRR-afwijkingen; alleen in cohort 1), eerdere blootstelling aan docetaxel, eerdere blootstelling aan een ARSi/NHA en eerder abirateron gebruik tijdens de pre-screeningsfase. Vervolgens werden patiënten in de screening fase gerandomiseerd in twee verschillende cohorten met elk een specifiek analyseplan. Cohort 1 (HRR+) betrof patiënten met een of meer kiembaan- of somatische afwijkingen in een van de volgende HRR-genen: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *HDAC2* en *PALB2*. De primaire en secundaire uitkomstmaten werd sequentieel getoetst in cohort 1. De analyse begon in de BRCA1/2-subgroep. Indien de primaire uitkomstmaat in deze vooraf gespecificeerde subgroep statistisch significant was, werd het vervolgens getoetst in cohort 1 (alle HRR-mutaties). Indien de primaire uitkomstmaat ook in cohort 1 statistisch significant was, werden secundaire uitkomstmaten in cohort 1 getoetst. Uiteindelijk omvatte cohort 1 (HRR+) 423 patiënten, waarvan 225 met BRCA1/2-mutaties.

Patiënten die geen specifieke HRR-mutatie hadden werden in cohort 2 geïncludeerd.

In cohort 2 werd een futiliteitanalyse verricht na inclusie van circa 200 patiënten. Dit is een interim analyse die vroegtijdig toetst of de studieopzet in staat is om de primaire doelstelling(en) te behalen. Als er sprake is van statistische futiliteit, dan betekent het dat de studieopzet niet in staat is de primaire doelstelling te halen. In cohort 2 werd de grens voor futiliteit behaald en werd op advies van een onafhankelijke data monitoring commissie verdere inclusie van patiënten vroegtijdig gestaakt. De statistische analyse is in dit cohort verder niet uitgevoerd en zijn er derhalve geen gegevens over de primaire en secundaire uitkomstmaten in deze populatie.

Het primaire eindpunt van de studie was radiografische progressievrije overleving (rPFS), gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot het optreden van radiografische progressie of overlijden ongeacht oorzaak. Dit werd beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR). Progressie in weke delen werd vastgesteld aan de hand van CT of MRI op basis van de RECIST 1.1 criteria. Progressie van ossale laesies werd vastgesteld via een botscan van het gehele lichaam op basis van PCWG3 criteria. Beeldvorming vond plaats om de 8 weken gedurende de eerste 6 maanden van het onderzoek en om de 12 weken gedurende de rest van de studie. Belangrijke secundaire eindpunten waren algehele overleving en kwaliteit van leven. Algehele kwaliteit van leven werd in kaart gebracht middels de FACT-P en gerapporteerd als tijd tot verslechtering van FACT-P score (afname van ≥ 10 punten). Pijn werd in kaart gebracht met de BPI-SF en werd gerapporteerd als tijd tot pijnprogressie (toename van minimaal 2 punten vanaf de baseline in BPI-SF ergste pijnintensiteit [item 3], waargenomen bij twee opeenvolgende meetmomenten met ≥ 3 weken tussentijd).

De primaire analyse (interim analyse 1), tevens de finale analyse voor rPFS, werd uitgevoerd nadat circa 102 rPFS events voor de BRCA1/2-subgroep uit cohort 1 hadden plaatsgevonden om met 93% power en een tweezijdige alfa van 5% een HR van 0,5 vast te kunnen stellen. Sequentieel werd rPFS getoetst in cohort 1 bij circa 220 rPFS events om met 87% power en een tweezijdige alfa van 5% een HR van 0,65 voor rPFS vast te kunnen stellen. De tweede analyse (interim analyse 2) en finale analyse zouden plaatsvinden nadat respectievelijk 170 en 246 OS events in cohort 1 hadden plaatsgevonden. Het beoogd aantal OS-events in de BRCA1/2-subgroep was niet vooraf gespecificeerd.

De mediane follow-up duur ten tijde van de primaire analyse was 18,6 maanden in het gehele HRR+ cohort. Tijdens de tweede interim analyse bedroeg de mediane follow-up in het gehele HRR+ cohort 26,8 maanden en 24,8 maanden in de BRCA1/2-subgroep. De mediane follow-up duur ten tijde van de finale analyse was 35,9 maanden in de BRCA1/2-subgroep. De data van de finale analyse zijn nog niet gepubliceerd, maar wel beschikbaar gesteld aan het Zorginstituut in de vorm van een CSR. Daarom worden deze data enkel als *aanvullende* informatie beschouwd en opgenomen in de overige overwegingen van de beoordeling.

Naast cohort 1 en 2, is er nog een derde cohort gevormd in de MAGNITUDE-studie. De inclusie van patiënten in dit cohort vond plaats nadat de inclusie in cohort 1 en 2 voltooid was. Voor cohort 3 werden dezelfde in- en exclusiecriteria en studieprocedures gehanteerd als cohort 1, met uitzondering van de dubbelblinde gerandomiseerde setting (cohort 3 is een open-label single-arm cohort) In cohort 3 wordt niraparib-abirateron onderzocht in de vorm van een "fixed dose" formulering. Het primaire doel van cohort 3 is om ervaring op te doen met de fixed dose tabletten.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van cohort 1 uit de

MAGNITUDE-studie. De effectiviteit van niraparib-abirateron versus abirateron bij HRR+ patiënten werd bepaald middels resultaten van het gehele cohort 1. In totaal waren 423 patiënten geïncludeerd in dit cohort. Voor de toepassing bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie werd gekeken naar een subgroep van 225 BRCA1/2-patiënten binnen cohort 1. In de BRCA1/2-subgroep kwamen een paar patiëntkarakteristieken vaker voor ($\geq 10\%$ verschil) in de abirateron-arm vergeleken met de niraparib-abirateron-arm; M0 metastasen bij initiële diagnose (50,0% vs 33,6%), ECOG performance score van 0 (71,4% vs 61,1%), en voorgaande behandeling met dexamethason, estramustine, ipilimumab, prednison of prednisolon, sipuleucel-T of studiemedicatie. Ook waren er in de abirateron-arm meer patiënten met een Gleason score < 8 (21,4%) bij initiële diagnose t.o.v. de abirateron-arm (50,0% vs 31,2%). Hoewel in mindere mate, werden deze verschillen ook vastgesteld in het gehele cohort 1.

De volgende drie analyses van de MAGNITUDE-studie zijn meegenomen in de beoordeling:

- **Interim analyse 1** (mediane follow-up 18,6 maanden in HRR+ cohort): data cut-off op 8 oktober 2021, finale analyse voor PFS.^[36]
- **Interim analyse 2** (mediane follow-up 26,8 maanden in HRR+ cohort en 24,8 maanden in BRCA1/2-subgroep): data cut-off op 17 juni 2022.^[37]
- **Finale analyse** (mediane follow-up 35,9 maanden in BRCA1/2-subgroep): data cut-off op 15 mei 2023, finale analyse voor OS [aangeleverd als CSR].

Voor het beschrijven van de resultaten gebruikt het Zorginstituut primair de gepubliceerde gegevens van interim analyse 2. De data uit het CSR worden enkel gebruikt in de overige overwegingen van de beoordeling (hoofdstuk 2.3.1). Daarbij waren niet alle data uit het CSR bruikbaar gezien deze deels confidencieel waren. Tevens worden primair de gegevens van de geprespecificeerde subgroep patiënten uit cohort 1 besproken, i.e. mCRPC patiënten met BRCA1/2-mutaties, aangezien de vergoedingsaanvraag van niraparib-abirateron is toegespitst op deze subgroep.

2.3 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, redelijk, laag of zeer laag zijn.

Overleving

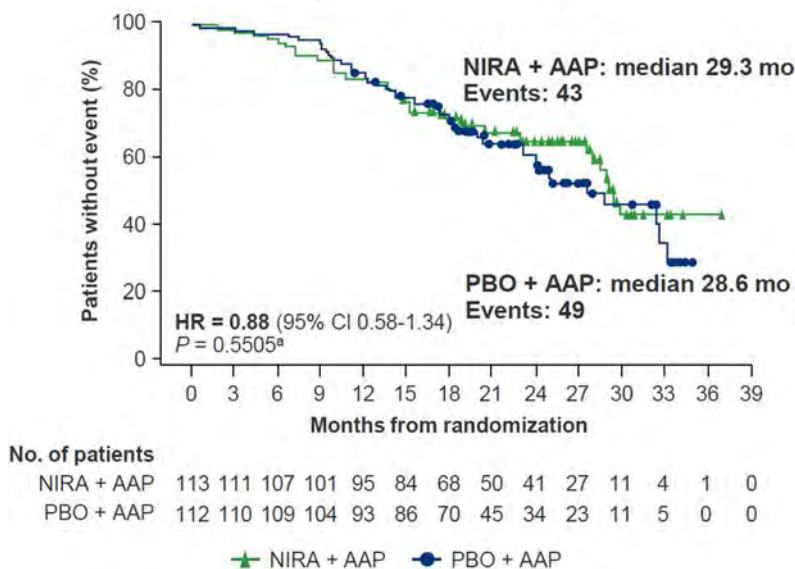
Gemeten door algehele overleving

Algehele overleving wordt gebaseerd op data uit de BRCA1/2-subgroep van cohort 1 (Figuur 2). Ten tijde van interim analyse 2 bedroeg de mediane follow-up duur in deze subgroep 24,8 maanden. De precieze maturiteit van de OS-data voor de BRCA1/2-subgroep is niet te beoordelen⁵. In de niraparib-abirateron-arm waren 43

⁵ De finale OS analyse was gepland bij 246 OS events voor cohort 1. De tweede interim analyse is uitgevoerd met 179 OS events (interventie-arm plus controle arm van cohort 1 van de

van de 113 patiënten (38%) overleden, en de geschatte mediane OS was 29,3 maanden. In de abirateron-arm waren 49 van de 112 patiënten (44%) overleden, met een geschatte mediane OS van 28,6 maanden. De puntschatter suggereert dat het risico op sterven 12% lager was in de niraparib-abirateron-arm vergeleken met de abirateron-arm (HR 0,88 [95% BI: 0,58 – 1,34]; $p = 0,55$). Er was geen sprake van een statistisch significante en klinisch relevante verbetering op de algehele overleving bij de behandeling met niraparib-abirateron. Het vertrouwen in het gevonden effect is zeer laag door het risico op bias en het zeer brede betrouwbaarheidsinterval.

Figuur 2: Algehele overleving in de BRCA1/2-subgroep uit cohort 1 van de MAGNITUDE-studie ten tijde van interim analyse 2.^[37]



Vanwege het zeer lage vertrouwen in de OS-gegevens, neemt het Zorginstituut ook rPFS mee in de analyse als surrogaatuitkomstmaat voor OS.

rPFS als surrogaatuitkomstmaat voor OS

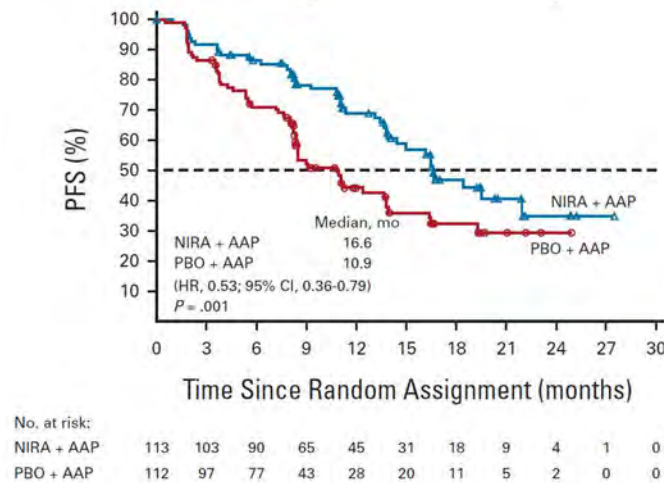
De MAGNITUDE-studie was gepowered op de primaire uitkomstmaat rPFS in zowel de gehele HRR+ populatie (cohort 1) als de BRCA1/2-subgroep. Interim analyse 1 was de finale analyse voor rPFS (Figuur 3). In de niraparib-abirateron-arm van de BRCA1/2-subgroep hadden 45 van de 113 (40%) patiënten progressie gekregen. De mediane PFS in deze arm was 16,6 maanden. In de abirateron-arm bedroeg dit 64 van de 112 (57%) patiënten progressie gekregen, en was de mediane PFS 10,9 maanden. Het risico op progressie was 47% lager in de niraparib-abirateron-arm vergeleken met de abirateron-arm (HR 0,53 [95% BI: 0,36 – 0,79]; $p = 0,0014$) en het absolute verschil in mediane rPFS was 5,7 maanden.

Het gevonden effect op rPFS voldoet in absolute en relatieve termen aan de klinische relevantiegrenzen (PASKWIL2023) van meer dan 16 weken progressievrije overlevingswinst én een relatief effect in de vorm van een HR < 0,7. Het vertrouwen in het gevonden effect is zeer laag omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens

MAGNITUDE-studie). Dit komt neer op een informatie fractie van ongeveer 73% (179/246) voor cohort 1. De informatiefractie voor de BRCA1/2-subgroep is niet te berekenen, omdat het beoogde aantal OS events niet vooraf was gespecificeerd. Hierdoor is er is geen uitspraak mogelijk over de maturiteit van de OS-gegevens in deze subgroep.

van klinische relevantie overschrijdt. Het is daarnaast onduidelijk hoe het gevonden effect zich vertaalt naar een effect op algehele overleving.

Figuur 3: Progressievrije overleving in de BRCA1/2-subgroep uit cohort 1 van de MAGNITUDE-studie ten tijde van interim analyse 1.^[36]



Voorwaarde om een surrogaatuitkomstmaat mee te nemen in de beoordeling is dat a) over de cruciale uitkomstmaat OS geen uitspraak te doen is, en b) de surrogaatuitkomstmaat een goede voorspeller is voor het effect op de cruciale uitkomst overleving. Het Zorginstituut definieert een *goede* correlatie tussen PFS en OS als een $R \geq 0.8$ of $R^2 \geq 0.65$, in overeenstemming met de publicatie van Ciani et al. (2016).^[38] Uit de literatuur komt naar voren dat een *redelijke* correlatie bestaat tussen de uitkomstmaat rPFS en OS in de mCRPC setting.^[39, 40] Zo rapporteert een studie van Woo et al. (2022) een R^2 van 0,57 (95% BI: 0,35 – 0,78), gebaseerd op 28 fase II-III gerandomiseerde trials (n=16.511 patiënten) in de mCRPC setting.^[39] Gezien het feit dat de correlatie tussen rPFS en OS *redelijk*, is het onzeker of het klinisch relevante voordeel op rPFS zich daadwerkelijk zal vertalen naar een klinisch relevant voordeel op OS. Uit de finale OS-data blijkt in dit geval niet dat het effect op PFS zich vertaalt naar een klinisch relevant effect op OS (zie hoofdstuk 2.3.1).

De mate van vertrouwen in de uitkomst overleving gemeten door de uitkomstmaten OS en rPFS zijn beide zeer laag. De conclusie over de gunstige effecten van niraparib-abirateron wordt derhalve gebaseerd op de OS-data, omdat dit geen surrogaatuitkomstmaat betreft.

Gradeconclusie:

Het effect van niraparib-abirateron vergeleken met abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon, op de kans op sterfte is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) bij patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties.

Kwaliteit van leven

Ten tijde van interim analyse 2 en de finale analyse van de MAGNITUDE-studie werd kwaliteit van leven geëvalueerd voor de BRCA1/2-subgroep. Algehele kwaliteit van leven werd gemeten middels de FACT-P en EQ-5D-5L. De gemiddelde score voor deze vragenlijsten en het absolute verschil in score t.o.v. baseline werden per cyclus voor de afzonderlijke behandelgroepen bepaald. Echter zijn gemiddelde

veranderingen in scores ten opzichte van baseline niet gepubliceerd. Deze data zijn wel opgenomen in het CSR die is voorgelegd aan het Zorginstituut, maar deze zijn confidentieel en mogen derhalve niet meegenomen worden in de beoordeling.

De mediane tijd tot verslechtering van FACT-P totaalscore is wel gepubliceerd (interim analyse 2), en werd gedefinieerd als het tijdsinterval tussen randomisatie en het moment waarop er voor het eerst sprake was van een klinisch relevante verslechtering van de FACT-P score (afname met ≥ 10 t.o.v. baseline). Dit bedroeg 5,5 maanden in de niraparib-abirateron-arm en 6,1 maanden in de abirateron-arm (HR 1,07 [95% BI: 0,76 – 1,50]; $p = 0,71$).^[37] Er is echter niet gerapporteerd bij hoeveel patiënten de FACT-P is afgenomen voor deze analyse.

Voor de GRADE conclusie is gekozen om alleen de FACT-P te beoordelen, aangezien deze specifiek is ontworpen om de algehele kwaliteit van leven bij patiënten met prostaatacarcinoom te meten. Hierbij heeft het Zorginstituut zich gebaseerd op bovengenoemde FACT-P data. Het vertrouwen in het gevonden effect is zeer laag, aangezien het onbekend is hoe de mediane tijd tot verslechtering van FACT-P totaalscore zich verhoudt tot de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven. Tevens doorkruist het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie en zijn de FACT-P uitkomsten slechts gedeeltelijk gerapporteerd (i.e. data omtrent het aantal patiënten en de veranderingen in scores t.o.v. baseline ontbreken).

Gradeconclusie:

Het effect van niraparib-abirateron vergeleken met abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon, op de kwaliteit van leven is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) bij patiënten met BRCA1/2-gemuteerd mCRPC.

2.3.1

Overige overwegingen

Finale data uit CSR

Ten tijde van de finale analyse, na een mediane follow-up van 35,9 maanden, waren de OS-data voor cohort 1 matuur⁶. In de BRCA1/2-subgroep waren 60 van de 113 patiënten (53%) uit de niraparib-abirateron-arm overleden, en de mediane OS bedroeg 30,4 maanden. In de abirateron-arm waren 70 van de 112 patiënten (63%) overleden, met een mediane OS van 28,6 maanden. De puntschatter suggereert dat het risico op sterven 21% lager was in de niraparib-abirateron-arm vergeleken met de abirateron-arm (HR 0,79 [95% BI: 0,55 – 1,12]; $p = 0,18$). Ook de finale OS-data laten zien dat er geen sprake was van een statistisch significante en klinisch relevante verbetering op de algehele overleving bij de behandeling met niraparib-abirateron. De finale data bevestigen dus de eerdere bevindingen wat betreft OS.

De finale data wat betreft kwaliteit van leven zijn grotendeels confidentieel. Zo werd de EQ-5D ook afgenomen, echter zijn deze uitkomsten volledig confidentieel en kunnen derhalve niet opgenomen worden in de beoordeling. De tijd tot pijnprogressie, gemeten met de BPI-SF, kan wel gerapporteerd worden. Hierbij werd gekeken naar het tijdsinterval tussen randomisatie en het moment waarop er voor het eerst sprake was van een klinisch relevante verslechtering in bepaalde BPI-SF pijnscores. De BPI-SF betreft echter een meting van een specifiek symptoom, namelijk pijn, en weerspiegelt dus niet de algehele kwaliteit van leven. Het is dan ook onduidelijk hoe de mediane tijd tot pijnprogressie zich verhoudt tot de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven. Ook op basis van de finale analyse blijkt dat het effect van niraparib-abirateron op de kwaliteit van leven erg onzeker is, en er zijn

⁶ Tijdens de finale analyse was er een informatiefractie van 98% in cohort 1 (240/246 events). De informatiefractie voor de BRCA1/2-subgroep is niet te berekenen, omdat het beoogde aantal OS events in deze subgroep niet vooraf was gespecificeerd. De precieze maturiteit van de OS-data voor de BRCA1/2-subgroep is dus niet te beoordelen.

hieruit dan ook geen aanwijzingen gevonden dat niraparib-abirateron een positief effect heeft op de kwaliteit van leven.

Disbalans prognostische factoren

In de BRCA1/2-subgroep van cohort 1 was sprake van een disbalans in de prognostische factoren tussen de interventie arm en de controle arm (zie hoofdstuk 2.2). Dit heeft in bepaalde mate invloed op het gevonden effect. Het aantal patiënten met ongunstige prognostische factoren was hoger in de niraparib arm, wat zou kunnen leiden tot een onderschatting van het gevonden effect. In de finale analyse werd een model van Halabi et al. (2014) gebruikt om te kijken of er inderdaad sprake was van een disbalans in prognostische factoren tussen de interventie arm en controle arm.^[41] Dit prognostische model is gebaseerd op 8 factoren waarvan bekend is dat zij de overleving beïnvloeden: opioïden-gebruik, locatie van de tumor/uitzaaiingen, ECOG performance score en lactaatdehydrogenase-, albumine-, hemoglobine-, alkalische fosfatase- en PSA-waarden. De uitkomst van het model bevestigde dat er sprake was van een disbalans in prognostische factoren tussen de behandelarmen.

Door middel van een multivariate analyse (MVA) werd er gecorrigeerd voor de disbalans in prognostische factoren. Voor deze benadering werden baseline karakteristieken eerst afzonderlijk getoetst op hun prognostische waarde ($p < 0.05$) op basis van een univariabel Cox regressiemodel. Het ging hierbij om de volgende factoren: PSA, lactaatdehydrogenase spiegel, alkalinefosfaat spiegel, leeftijd, pijnscore (BPI-SF), ECOG score (0 vs. 1), aantal botmetastasen (≤ 10 vs. > 10), aanwezigheid van viscerale metastasen (ja vs. nee), geografische regio (Noord-Amerika/EU vs. andere landen), Gleason score (≤ 7 vs 8-10), BRCA status (BRCA- vs. andere HRR-afwijkingen), eerdere behandeling met taxaan-bevattende chemotherapie (ja vs nee) en eerder gebruik van abirateron gedurende de run-in periode (ja vs. nee). De factoren die vervolgens geïdentificeerd werden als zijnde prognostisch, werden meegenomen in een Cox proportional hazard model om het effect van niraparib te bepalen na correctie voor deze factoren. Een MVA werd voor rPFS en OS uitgevoerd voor zowel de totale HRR+ populatie als de BRCA1/2-subgroep. De verkregen puntschatter ten tijde van interim analyse 2 suggereert dat het risico op sterven in de BRCA1/2-subgroep 32% lager was in de niraparib-abirateron-arm vergeleken met de abirateron-arm (HR 0,68 [95% BI: 0,45 - 1.05], $p = 0,0793$) na correctie voor disbalans in prognostische factoren.^[37] In het CSR wordt voor de MVA, uitgevoerd ten tijde van de finale analyse, een HR van 0,66 ([95% BI: 0,46 - 0,95], $p = 0,02$) gerapporteerd na correctie voor disbalans in prognostische factoren [data uit CSR].

Omdat met een MVA geen Kaplan-Meier gegenereerd kan worden, werd tijdens de finale analyse tevens *inverse probability of treatment weighting* (IPTW) toegepast om de absolute overlevingswinst te berekenen. IPTW is een methode waarmee het effect van een behandeling op een uitkomst kan worden geschat, terwijl gecorrigeerd wordt voor mogelijke confounders. De hierbij gegenereerde Kaplan-Meier duidt op een absolute overlevingswinst van 6,7 maanden in het voordeel van niraparib-abirateron (mediane OS: 34,1 vs. 27,4 maanden; HR 0,65 [95% BI: 0,46 - 0,93], $p = 0,017$) op basis van data uit de finale analyse [data uit CSR].

Bij de beoordeling van niraparib-abirateron zijn primair de ongecorrigeerde, gepubliceerde OS-gegevens uit interim analyse 2 meegewogen, zoals beschreven in hoofdstuk 2.3. Ten eerste zijn bovengenoemde analyses niet goed te beoordelen op inhoud omdat een precieze, duidelijke omschrijving ervan ontbreekt (e.g. het is onduidelijk hoeveel patiënten geïnccludeerd zijn in de analyse). Het Zorginstituut is hierdoor niet in staat om de robuustheid van de analyses te beoordelen.

Daarnaast was de MAGNITUDE-studie niet gepowered om uitspraken te doen over OS in de hier beoordeelde BRCA1/2-subgroep, wat op zichzelf al leidt tot onzekerheid. Het Zorginstituut benadrukt met klem dat de uitgevoerde additionele analyses (MVA/IPTW) dus zijn gebaseerd op gegevens waarin reeds onzekerheden bestaan. Dit introduceert vervolgens een extra mate van onzekerheid en vergroot de kans dat het waargenomen effect een toevalstreffer is.

Vanwege bovengenoemde redenen worden de aanvullende OS-analyses beschouwd als onvoldoende robuust, niet transparant en daarom zeer onzeker.

Klinisch relevant effect op PFS vertaalt zich niet in klinisch relevant effect op OS

De meest recente resultaten van de MAGNITUDE-studie laten geen statistisch significant noch klinisch relevant effect op de OS zien. In de MAGNITUDE-studie was overleving een secundair eindpunt waarbij de studie niet gepowered was om uitspraken te doen over OS in de hier beoordeelde BRCA1/2-subgroep. Dit draagt bij aan de onzekerheid over de OS puntschatter. Het Zorginstituut heeft tevens het effect van niraparib-abirateron op de surrogaatuitkomstmaat PFS beschreven. Echter is het onzeker of het klinisch relevante voordeel op rPFS zich daadwerkelijk zal vertalen naar een klinisch relevant voordeel op OS, gezien de redelijke correlatie tussen PFS en OS in deze setting. De mate van vertrouwen in de uitkomst overleving gemeten door de uitkomstmaten OS en rPFS zijn beide zeer laag. De conclusie over de gunstige effecten van niraparib-abirateron is derhalve gebaseerd op de OS-data, omdat deze uitkomstmaat geen surrogaat betreft.

In de studie was sprake van cross-over na het krijgen van progressie. Data uit interim analyse 2 laten zien dat een lager percentage van patiënten uit de niraparib-abirateron-arm een vervolgbehandeling kreeg t.o.v. de abirateron-arm (31,0% vs. 58,9%), waarbij de volgende vervolgbehandelingen het meest voorkwamen in de respectievelijke behandelarmen: chemotherapie (24,8% vs. 39,3%), enzalutamide (6,2% vs. 8,9%), en PARP-remmers (0,9% vs. 19,6%).^[37] Van de PARP-remmers werden patiënten voornamelijk behandeld met olaparib (0,9% vs. 16,1% in respectievelijk de niraparib-abirateron-arm en abirateron-arm). Het is hierbij belangrijk om op te merken dat olaparib ook in Nederland wordt ingezet bij latere behandelingslijnen van mCRPC.^[9] Door de aanwezigheid van cross-over in de MAGNITUDE-studie zijn de gevonden OS uitkomsten representatief voor de Nederlandse setting. Het Zorginstituut ziet dan ook geen reden om te corrigeren voor cross-over, aangezien dit de dagelijkse praktijk weerspiegelt waarbij patiënten ook een vervolgbehandeling met een PARP-remmer aangeboden krijgen.

Effectiviteit in gehele HRR+ cohort

Niraparib-abirateron is enkel geregistreerd voor mCRPC patiënten met BRCA1/2-mutaties. Ten tijde van interim analyse 2 van de MAGNITUDE-studie waren uit het gehele HRR+ cohort (cohort 1) 90 patiënten uit de niraparib-abirateron-arm overleden versus 89 patiënten uit de abirateron-arm, en bedroeg de HR voor OS 1,01 ([95% BI: 0,75 – 1,36]; p = 0,95).^[37] De finale analyse op PFS ten tijde van interim analyse 1 wees op een HR van 0,73 ([95% BI: 0,56 – 0,96]; p = 0,022).^[36] Het effect van niraparib-abirateron op de OS en rPFS lijkt dus zwakker te zijn in het gehele HRR+ cohort t.o.v. de BRCA1/2-subgroep.

2.4

Ongunstige effecten

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die het meest frequent voorkwamen tijdens behandeling met respectievelijk niraparib-abirateron en abirateron, evenals de ernstige (graad 3 of hoger) bijwerkingen.

Tabel 2: Ongunstige effecten van niraparib-abirateron vergeleken met abirateron bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatacarcinoom (mCRPC)^[2, 37, 42]

	niraparib-abirateron (MAGNITUDE cohort 1; n=212)	abirateron (n=onbekend)
meest frequent (≥10%)	Anemie, hypertensie, constipatie, vermoeidheid, nausea, trombocytopenie, dyspneu, rugpijn, verminderde eetlust, neutropenie, artralgie, braken, hypokaliëmie, duizeligheid, insomnia, hyperglykemie, urineweginfectie	Urineweginfectie, hypokaliëmie, hypertensie, diarree, ALAT/ASAT verhoogd, oedeem perifeer
ernstig (graad 3 of hoger)	Anemie, hypertensie, constipatie, misselijkheid, vermoeidheid, trombocytopenie, asthenie, rugpijn, verminderde eetlust, hyperglykemie, neutropenie, dyspneu, hoofdpijn, urineweginfectie, ALK verhoogd, lymfopenie, hypokalemie, duizeligheid, botpijn, artralgie, braken, leukopenie, gewichtsverlies, vallen	Hypokaliëmie, urineweginfectie, ALAT/ASAT verhoogd, hypertensie, botbreuken, perifeer oedeem, hartfalen, atriale fibrillatie, hypertriglyceridemie, angina pectoris

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten

Serious adverse events (SAEs) werden alleen voor het gehele HRR+ cohort gerapporteerd. Ten tijde van interim analyse 2 hadden 76 van de 212 patiënten (35,8%) uit de niraparib-abirateron-arm SAEs gerapporteerd gedurende de behandeling versus 52 patiënten van de 211 (24,6%) uit de abirateron-arm. Het Zorginstituut heeft hiervoor een relatief risico (RR) berekend van 1,45 (95% BI: 1,08 – 1,95). Er is sprake van onnauwkeurigheid in de schatting van het effect, aangezien het betrouwbaarheidsinterval de default MID van 1,25 overschrijdt. De meest gerapporteerde SEAs waren anemie (5,7% vs 0,9%), pneumonie (3,3% vs 1,9%) en COVID-19 (4,7% vs 1,4%) in respectievelijk de niraparib-abirateron-arm en abirateron-arm.^[1] Het is niet beoordeeld of deze SAEs zijn toe te wijzen aan de behandeling. De GRADE beoordeling is gebaseerd op de (gepubliceerde) data van interim analyse 2.

Gradeconclusie:

Niraparib-abirateron resulteert in vergelijking tot abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon, waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van SAEs bij patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Stakers werden alleen voor het gehele HRR+ cohort gerapporteerd. Uit interim analyse 2 blijkt dat uit de niraparib-abirateron-arm 19 patiënten (9,0%) gestopt waren met de *gehele* behandeling als gevolg van bijwerkingen versus 8 patiënten (3,8%) in de abirateron-arm.^[1] Het Zorginstituut heeft hiervoor een RR van 2,36 (95% BI: 1,06 – 5,28) berekend. Er is sprake van onnauwkeurigheid in de schatting van het effect, aangezien het betrouwbaarheidsinterval de default MID van 1,25 overschrijdt. De GRADE beoordeling is gebaseerd op de (gepubliceerde) data van interim analyse 2.

Gradeconclusie:

Niraparib-abirateron resulteert in vergelijking tot abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon, waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van stakers als gevolg van ongunstige effecten bij patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties.

2.4.1

Overige overwegingen

Finale data uit CSR

Ten tijde van de finale analyse hadden 100 van de 212 patiënten (47,2%) uit de niraparib-abirateron-arm SAEs gerapporteerd gedurende de behandeling versus 65 patiënten van de 211 (30,8%) uit de abirateron-arm. Dit komt overeen met een RR van 1,53 (95% BI: 1,20 – 1,96), vergelijkbaar met de resultaten van de eerdere interim analyse. Dit verschil is statistisch significant en waarschijnlijk klinisch relevant. De meest gerapporteerde SAEs waren vergelijkbaar met die van interim analyse 2 (zie hoofdstuk 2.4). Het percentage patiënten dat gestopt was met de gehele behandeling ten tijde van de finale analyse is niet gerapporteerd; wel is gerapporteerd dat 30 patiënten (18,4%) uit de niraparib-abirateron-arm gestopt waren met *een deel van de* behandeling (niraparib/abirateron/prednison) als gevolg van bijwerkingen versus 17 patiënten (8,1%) in de abirateron-arm. Dit komt overeen met een RR van 2,28 (95% BI: 1,33 – 3,91), vergelijkbaar met de resultaten van de eerdere interim analyse.

2.5

Ervaring

De ervaring met niraparib-abirateron is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met niraparib-abirateron vergeleken met abirateron.^[43]

	<i>niraparib-abirateron</i>	<i>abirateron</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2023)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (2011)

2.6

Toepasbaarheid

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

Contra-indicaties

Geen verschillen in contra-indicatie.

Specifieke groepen

Geen verschillen in specifieke groepen.

Interacties

Geen verschillen in interacties.

Waarschuwingen en voorzorgen

Hematologische bijwerkingen zoals trombocytopenie, bloedarmoede en neutropenie zijn gemeld bij het gebruik van niraparib-abirateron. Derhalve wordt wekelijks onderzoek met volledige vloedtelling aanbevolen gedurende de eerste maand, elke

twee weken gedurende de volgende twee maanden, gevolgd door maandelijkse controle gedurende het eerste jaar en vervolgens elke twee maanden gedurende de rest van de behandeling. Vanwege het risico op trombocytopenie moeten andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het aantal trombocyten verlagen, met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die niraparib-abirateron gebruiken. Bij hematologische toxiciteit van \geq graad 3 of een onverdraagbare hematologische toxiciteit ontwikkelen, moet de dosering met niraparib-abirateron worden onderbroken in plaats van gestaakt en moet ondersteunende behandeling worden overwogen. De behandeling moet definitief worden gestaakt als de hematologische toxiciteit niet binnen 28 dagen na de periode van dosisonderbreking tot een aanvaardbaar niveau is teruggekeerd

In de MAGNITUDE-studie werden gevallen van longembolie vaker gemeld bij patiënten die met niraparib-abirateron werden behandeld dan bij patiënten in de controlegroep. Patiënten met een voorgeschiedenis van longembolie of veneuze trombose kunnen een hoger risico hebben op een volgend optreden ervan. Patiënten dienen te worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van longembolie.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) is een zeldzame, reversibele neurologische aandoening die zich kan presenteren met snel evoluerende symptomen zoals insulden, hoofdpijn, veranderde mentale status, visusstoornissen of corticale blindheid, met of zonder geassocieerde hypertensie. De diagnose PRES moet worden bevestigd met beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur met MRI. Er zijn meldingen van PRES bij patiënten die 300 mg niraparib kregen als monotherapie bij eierstokkanker. In de MAGNITUDE-studie werden bij prostaatkankerpatiënten die met 200 mg niraparib werden behandeld geen gevallen van PRES gemeld. In geval van PRES moet de behandeling met niraparib-abirateron definitief worden gestaakt.

Overig

Niraparib-abirateron is niet onderzocht in combinatie met vaccins, immunosuppressiva of cytotoxische geneesmiddelen. Derhalve is voorzichtigheid geboden bij gebruik van deze middelen.

Conclusie toepasbaarheid: niraparib-abirateron kent additionele waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen ten opzichte van abirateron. Dit geldt vooral voor patiënten die hematologische bijwerkingen ervaren, waarvoor dosisonderbreking en in sommige gevallen staking van de behandeling vereist is.

2.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van niraparib-abirateron is weergegeven in tabel 4. Zowel niraparib-abirateron als abirateron worden eenmaal daags oraal toegediend (2 tabletten) in combinatie met eenmaal daags prednison of prednisolon (2 tabletten).

Tabel 4: Gebruiksgemak van niraparib-abirateron vergeleken met abirateron.^[2, 42]

	<i>niraparib-abirateron</i>	<i>abirateron</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	1 dd + 1 dd prednison of prednisolon	1 dd + 1 dd prednison of prednisolon

Niraparib-abirateron is een combinatiepreparaat van niraparib en abirateron. Beide geneesmiddelen zijn ook als losse preparaten beschikbaar. Niraparib als

monopreparaat is op zichzelfstaand niet geregistreerd voor mCRPC. Een andere PARP-remmer, olaparib, is recent wel als monopreparaat in combinatie met abirateron geregistreerd. Het is onduidelijk wat het voordeel is van het combinatiepreparaat van niraparib-abirateron vs. niraparib monopreparaat in combinatie met abirateron monopreparaat, behalve dat de patiënt hierdoor minder pillen zal moeten innemen.

3 Eindbeoordeling

3.1 Bespreking relevante aspecten

Niraparib-abirateron is een combinatiepreparaat wat samen met prednison of prednisolon geïndiceerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties (kiembaan en/of somatisch) bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie. Er zijn meerdere eerstelijns behandelopties voor patiënten met mCRPC. Voor het selecteren van de vergelijkende behandeling is gekeken naar de richtlijn van de Nederlandse beroepsgroep bij deze indicatie. Dit zijn abirateron en enzalutamide. De registratiehouder claimt een meerwaarde van niraparib-abirateron ten opzichte van abirateron en enzalutamide. Vanuit het perspectief van maatschappelijke verantwoordelijkheid wordt echter een voorkeur gegeven aan abirateron (vanwege de lagere prijs). Omdat de effectiviteit van deze twee behandelingen vergelijkbaar is, wordt vanuit pragmatisch oogpunt hoofdzakelijk vergeleken met abirateron in dit rapport.

Directe vergelijking met abirateron

De effectiviteit en veiligheid van niraparib-abirateron in combinatie met prednison of prednisolon is onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III studie (MAGNITUDE) bij patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties, waarin direct vergeleken is met abirateron in combinatie met prednison of prednisolon. De volgende conclusies worden op basis van de klinische studie getrokken:

- De precieze maturiteit van de OS-data voor de BRCA1/2-subgroep is niet te beoordelen, omdat het beoogd aantal OS-events in deze subgroep niet vooraf was gespecificeerd. Hierdoor is het niet mogelijk is om een uitspraak te doen over het vertrouwen in de absolute overlevingswinst. De geschatte mediane OS in de niraparib-abirateron-arm was 29,3 maanden t.o.v. 28,6 maanden in de abirateron-arm. Het relatieve effect op de algehele overleving bedroeg HR 0,88 [95% BI: 0,58 – 1,34]; $p = 0,55$. Het gevonden effect op OS is niet statistisch significant en niet klinisch relevant. Ook de finale OS-data bevestigen het uitblijven van een effect op OS. Op basis van deze data is het onvoldoende aannemelijk dat niraparib-abirateron resulteert in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving.
- MAGNITUDE-studie was gepowered op de primaire uitkomstmaat rPFS in zowel de gehele HRR+ populatie (cohort 1) als de BRCA1/2-subgroep. De toevoeging van niraparib aan de behandeling met abirateron en prednison of prednisolon resulteerde mogelijk in een klinisch relevante winst op rPFS. In de literatuur wordt een redelijke correlatie beschreven tussen rPFS en OS. Hiermee is dus niet met zekerheid te stellen dat het voordeel op rPFS zich zal vertalen naar een overlevingsvoordeel.
- Bovengenoemde resultaten zijn gebaseerd op een vooraf gespecificeerde subgroep van BRCA1/2-patiënten binnen cohort 1 van de MAGNITUDE-studie. De studie was gepowered om uitspraken toe doen over progressievrije overleving (primaire uitkomstmaat) bij de BRCA1/2-subgroep. De studie was niet gepowered om uitspraken te doen over OS in deze subgroep.
- Het effect van niraparib-abirateron op de kwaliteit van leven is zeer onzeker
- Het veiligheidsprofiel van niraparib-abirateron is slechter dan dat van abirateron. De toevoeging van niraparib resulteerde in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten (RR 1,45 [95% BI: 1,08 – 1,95]) en een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten (RR 2,36 [95% BI: 1,06 – 5,28]). Deze gegevens wijzen

erop dat de toevoeging van niraparib aan abirateron voor een hogere toxiciteit van de behandeling zorgt.

- Er zijn geen grote verschillen in het gebruiksgemak tussen niraparib-abirateron en abirateron. Wel kent niraparib-abirateron additionele waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.

Waar de cieBOM haar beoordeling op de rPFS baseerde (mediane follow-up 18,6 maanden en), baseert het Zorginstituut zich voornamelijk op de OS. De mate van vertrouwen in de uitkomst overleving gemeten door de uitkomstmaten OS en rPFS zijn beide zeer laag. De conclusie over de gunstige effecten van niraparib-abirateron is derhalve gebaseerd op de OS-data, omdat deze uitkomstmaat geen surrogaat betreft. De OS-gegevens uit interim analyse 2 lieten geen effect zien op OS, wat bevestigd werd door de finale OS-analyse uit de CSR. Een klinisch relevant effect op de PFS lijkt zich dus niet te vertalen in een klinisch relevant effect op de OS. De cieBOM beschikte niet over deze aanvullende gegevens uit de finale analyse.

Er was sprake van cross-over in de MAGNITUDE-studie. Echter, hierdoor zijn de gevonden OS-uitkomsten hierdoor (meer) representatief voor de Nederlandse setting. Cross-over is in dit geval dan ook geen reden om te twijfelen aan het gevonden effect, aangezien het een goede afspiegeling is van de praktijk.

De additionele OS-analyses die zijn uitgevoerd, zijn niet goed te beoordelen op inhoud omdat een precieze omschrijving ervan ontbreekt. Tevens introduceren dergelijke analyses nieuwe onzekerheden, gezien ze gebaseerd zijn op data waarin reeds bestaande onzekerheid is met betrekking tot de niet-gepowerde subgroepanalyse. Vanwege bovengenoemde redenen worden de aanvullende OS-analyses beschouwd als onvoldoende robuust, niet transparant en daarom zeer onzeker. Daarom geeft dit geen redenen om de eindconclusie te wijzigen.

Een belangrijk gegeven is dat het hier gaat om een combinatiebehandeling van twee producten waarbij vergeleken is met één van deze producten. Wanneer een nieuwe behandeling wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling in de vorm van een combinatiebehandeling (nieuw + standaardbehandeling), moet er sprake zijn van aantoonbare meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling wil er sprake zijn van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk.^[44] De conclusie gelijke waarde is in dat geval geen optie.

Tezamen genomen is het zeer onzeker welk effect niraparib-abirateron heeft op de overleving, terwijl de toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege de bijwerkingen klinisch relevant toeneemt. Hierbij gaat het met name hematologische bijwerkingen waarvoor dosisaanpassing vereist is. Daarbij is het effect van niraparib-abirateron op de kwaliteit van leven zeer onzeker. Bij gebrek aan een klinische relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel.

3.2

Eindconclusie

Niraparib-abirateron heeft geen aantoonbare meerwaarde ten opzichte van abirateron en enzalutamide en voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatcarcinoom (mCRPC) en BRCA1/2-mutaties.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2024 met de volgende zoektermen:

Pubmed

("niraparib" AND "abiraterone") OR "Akeega") AND ("mCRPC" OR "metastatic castration-resistant prostate cancer") AND ("homologous" OR "BRCA" OR "HRR" OR "HRD" OR "DRD")

Filter: Clinical trial, Meta-analysis, Randomized controlled trial, Systematic review

Hits: 6

Cochrane

((niraparib AND abiraterone) OR Akeega) AND (mCRPC OR metastatic castration-resistant prostate cancer) AND (homologous OR BRCA OR HRR OR HRD OR DRD)

Relevante studies niet geïdentificeerd via Pubmed: 0

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
---	---	-------------------------	-------------------------	---	--------------------------------	---------------------------------

<p>Chi, 2023 (interim analyse 1)^[36]</p> <p>MAGNITUDE</p>	<p>Multinationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studie (<i>cohort 3 open label</i>)</p> <p>F/U duur: Cohort 1: 18,6 maanden</p> <p>Cohort 2: 16,8 maanden</p> <p>Cohort 3: 13,8 maanden</p>	<p>Cohort 1 (HRR+): 423 patiënten (1:1 gerandomiseerd) BRCA1/2-subgroep: 225 patiënten</p> <p>Cohort 2 (HRR-): 247 patiënten (1:1 gerandomiseerd)</p> <p>Cohort 3 (HRR+): 95 patiënten</p>	<p>Volwassen mannen, ECOG score 0-1, histologisch vastgestelde prostaatkanker, metastasen gedetecteerd op botscan/CT-scan/MRI-scan, castratieresistentie vastgesteld op basis van PSA of radiografische progressie, vastgestelde HRR status, BPI-SF item 3 score ≤ 3</p> <p>Belangrijkste exclusiecriteria: eerdere behandeling met PARP-remmer, behandeling met een ARSi/NHA of docetaxel voor mCRPC of >4 maanden AAP tijdens run-in, behandeling met abirateron buiten de mCRPC setting, ziekteprogressie op abirateron tijdens maand 2-4 van run-in, ongecontroleerde hypertensie.</p>	<p>Cohort 1 en 2: Eenmaaldaags niraparib 200 mg + abirateron 1000 mg + prednison 5 mg BID vs. eenmaaldaags placebo + abirateron 1000 mg + prednison 5 mg BID</p> <p>Cohort 3: 2x dual action tablet Akeega® (niraparib 100 mg + abirateronacetaat 500 mg) + prednison 10 mg BID</p>	<p>Primair: radiologische PFS</p> <p>Secundair: tijd tot cytotoxische chemotherapie, tijd tot symptomatische progressie, OS.</p> <p>Overig: tijd tot PSA-progressie, PFS2, tijd tot pijnprogressie, ORR, responsduur, PSA responspercentage en tijd tot eerstvolgende anti-kanker behandeling, patiënt-gerapporteerde uitkomsten, ervaring DAT (cohort 3).</p>	<p>De MAGNITUDE-studie omvat 3 cohorten, waarvan in cohort 1 en 2 sprake is van een dubbelblinde gerandomiseerde setting, terwijl cohort 3 een open-label single-arm cohort is. Het primaire doel van dit cohort is om ervaring op te doen met de dual action tabletten.</p>
--	---	--	---	---	--	--

<p>Chi, 2023 (interim analyse 2)^[37]</p> <p>MAGNITUDE</p>	<p>Multinationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studie</p> <p>F/U duur: Cohort 1: 26,8 maanden</p> <p>BRCA1/2-subgroep: 24,8 maanden</p>	<p>Cohort 1 (HRR+): 423 patiënten (1:1 gerandomiseerd)</p> <p>BRCA1/2-subgroep: 225 patiënten (1:1 gerandomiseerd)</p>	<p>Volwassen mannen, ECOG score 0-1, histologisch vastgestelde prostaatkanker, metastasen gedetecteerd op botscan/CT-scan/MRI-scan, castratieresistentie vastgesteld op basis van PSA of radiografische progressie, vastgestelde HRR status, BPI-SF item 3 score ≤ 3</p> <p>Belangrijkste exclusiecriteria: eerdere behandeling met PARP-remmer, behandeling met een ARSi/NHA of docetaxel voor mCRPC of >4 maanden AAP tijdens run-in, behandeling met abirateron buiten de mCRPC setting, ziekteprogressie op abirateron tijdens maand 2-4 van run-in, ongecontroleerde hypertensie.</p>	<p>Cohort 1 en 2: Niraparib 200 mg + abirateron 1000 mg + prednison 5 mg vs. placebo + abirateron 1000 mg + prednison 5 mg</p>	<p>Tijd tot cytotoxische chemotherapie, tijd tot symptomatische progressie, OS.</p>	
--	--	--	---	--	---	--

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
n.v.t.	n.v.t.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[2]	2023	Samenvatting van de productkenmerken niraparib-abirateron
EMA / CBG ^[1]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) niraparib-abirateron
Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) ^[9]	2016 (concept herziene versie gepubliceerd in 2023)	Richtlijn prostaatacarcinoom

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	MAGNITUDE: BRCA1/2-subgroep ^[37]		MAGNITUDE: cohort 1 (HRR+) ^[37]	
	Niraparib+abirateron (n=113)	Abirateron (n=112)	Niraparib+abirateron (n=212)	Abirateron (n=211)
Mediane leeftijd (spreiding) – jaren	67 (45 – 100)	68 (43 – 88)	69 (45 – 100)	69 (43 – 88)
Stadium metastasen bij initiële diagnose – aantal (%)				
M0	38 (33,6%)	56 (50,0%)	76 (35,8%)	97 (46,0%)
M1	70 (61,9%)	50 (44,6%)	127 (59,9%)	106 (50,2%)
Onbekend	5 (4,4%)	6 (5,4%)	9 (4,2%)	8 (3,8%)
Gleason score bij initiële diagnose ^a – aantal (%)				
<8	24 (21,4%)	35 (31,2%)	57 (27%)	62 (29,5%)
≥8	83 (74,1%)	72 (64,3%)	144 (68,2%)	142 (67,6%)
Onbekend	5 (4,5%)	5 (4,5%)	10 (4,7%)	6 (2,9%)
ECOG performance status ^b – aantal (%)				
0	69 (61,1%)	80 (71,4%)	130 (61,3%)	146 (69,2%)
1	44 (38,9%)	32 (28,6%)	82 (38,7%)	65 (30,8%)
Locatie van metastasen op moment van studiedeelname ^c				
Bot	99 (87,6%)	93 (83,0%)	183 (86,3%)	170 (80,6%)
Visceraal	26 (23,0%)	22 (19,6%)	51 (24,1%)	39 (18,5%)
Lever	10 (8,8%)	7 (6,3%)	18 (8,5%)	13 (6,2%)
Long	12 (10,6%)	11 (9,8%)	27 (12,7%)	18 (8,5%)
Mediane PSA op moment van studiedeelname (spreiding) – ug/L	18,7 (0,1 – 2225,8)	14,1 (0,1 – 4400,0)	21,40 (0,4 – 4826,5)	17,4 (0,1 – 4400,0)
Voorgaande behandeling voor prostaatkanker – aantal (%)				
ARSi ^d	6 (5,3%)	5 (4,5%)	8 (3,8%)	5 (2,4%)
Taxaan-chemotherapie	26 (23,0%)	29 (25,9%)	41 (19,3%)	44 (20,9%)
AAP ^e	30 (26,5%)	29 (25,9%)	50 (23,6%)	48 (22,7%)
Anders ^f	26 (23,0%)	37 (33,0%)	51 (24,1%)	57 (27,0%)
Belangrijke labwaarde (spreiding)				
Alkaline fosfaat (U/L)	111 (36 – 5234)	97 (47 – 1892)	106 (36 – 5234)	100 (47 – 2651)
Hemoglobine (g/L)	128 (64 – 160)	131 (75 – 161)	129 (64 – 172)	131 (75 – 161)
Lactaat dehydrogenase (U/L)	204 (98 – 2959)	197 (98 – 1530)	194 (84 – 645)	202 (131 – 758)

* Percentages tellen mogelijk niet op tot 100 vanwege afronding.

^a Gleason-scores voor het histologisch patroon van het carcinoom variëren van 6 tot 10, waarbij hogere scores wijzen op een agressievere vorm van prostaatkanker;

^b ECOG performance status scores variëren van 0 tot 5, waarbij hogere scores duiden op grotere invaliditeit;

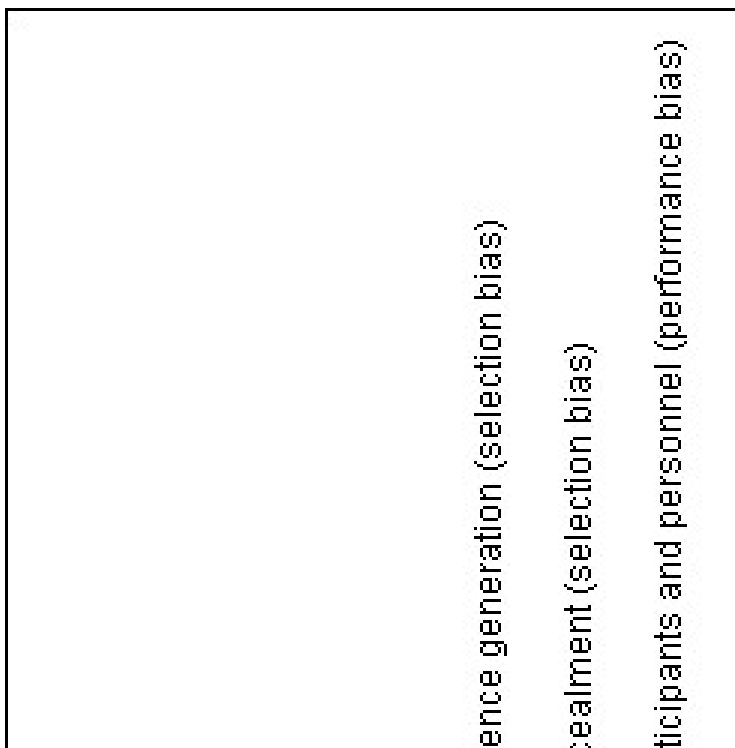
^c Patiënten kunnen op meerdere plekken metastasen hebben;

^d ARSi = abirateron, enzalutamide, apalutamide, darolutamide (ook bekend als NHAs);

^e Gebruik van AAP gedurende ≤ 4 maanden tijdens de pre-screeningsfase;

^f Andere prostaatkankerbehandelingen; dexamethason, estramustine, ipilimumab, prednison of prednisolon, sipuleucel-T of studiemedicatie.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias



Toelichting: MAGNITUDE is een gerandomiseerde, dubbel geblindeerde fase III studie. De primaire uitkomstmaat uit de MAGNITUDE-studie (rPFS) werd beoordeeld op basis van een onafhankelijke centrale geblindeerde review. In de BRCA1/2-subgroep waren 57,5% van de patiënten uit de niraparib-abirateron-arm gecensoreerd t.o.v. 42,0% in de abirateron-arm (*attrition bias*). Daarnaast was er ook sprake van verschillen in baseline patiëntkarakteristieken tussen beide behandelarmen (*other bias*).

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking niraparib-abirateron versus abirateron bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC): GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	niraparib-abirateron	abirateron	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving: gemeten door overall survival (OS, BRCA1/2-subgroep; mediane follow up duur 24,8 maanden); klinische relevantiegrens: 12 weken en HR < 0,7												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	n.v.t.	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	43/113 (38.1%)	49/112 (43.8%)	HR 0.88 (0.58 tot 1.34)	40 minder per 1.000 (van 154 minder tot 100 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Overleving: gemeten door radiografische progressievrije overleving (rPFS, BRCA1/2-subgroep; mediane follow-up duur 18,6 maanden); klinische relevantiegrens: 16 weken en HR < 0,7												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	n.v.t.	zeer ernstig ^a	ernstig ^d	niet gevonden	45/113 (39.8%)	64/112 (57.1%)	HR 0.53 (0.36 tot 0.79)	162 minder per 1.000 (van 231 minder tot 68 minder)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven: gemeten door de mediane tijd tot verslechtering van FACT-P totaalscore (BRCA1/2-subgroep; mediane follow up duur 24,8 maanden); klinische relevantiegrens: default HR 0,75 – 1,25												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	n.v.t.	ernstig ^a	ernstig ^f	ernstig ^g	5,5 maanden	6,1 maanden	HR 1.07 (0.76 tot 1.50)	1 minder per 1000 (van 2 minder tot 1 minder)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Ernstige ongunstige effecten (SAEs, HRR+ cohort; mediane follow up duur 26,8 maanden); klinische relevantiegrens: default HR 0,75 – 1,25												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig ^h	ernstig ⁱ	niet gevonden	76/212 (35.8%)	52/211 (24.6%)	RR 1.45 ⁱ (1.08 tot 1.95)	111 meer per 1.000 (van 20 meer tot 234 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (HRR+ cohort; mediane follow up duur 26,8 maanden); klinische relevantiegrens: default HR 0,75 – 1,25

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	niraparib-abirateron	abirateron	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig ^a	ernstig ⁱ	niet gevonden	19/212 (9.0%)	8/211 (3.8%)	RR 2.36 ⁱ (1.06 tot 5.28)	52 meer per 1.000 (van 2 meer tot 162 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

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

Explanations

- a. Het statistische analyseplan beschrijft een beoogd aantal OS-events van 246 voor cohort 1 (HRR+ populatie). Het statistische analyseplan beschrijft niet wat het beoogd aantal OS events zijn in de BRCA1/2-subgroep van cohort 1. Hierdoor is niet te berekenen wat de informatiefractie van de interim analyse in de BRCA1/2-subgroep is en is geen uitspraak mogelijk over de maturiteit van de OS-gegevens. Dit resulteert in onzekerheid over de effectschatting. Tevens is niet te beoordelen wat de statistische significantie van de puntschatter is, omdat niet opgenomen staat wat het aangepaste statistische significantie niveau is van de analyse in de BRCA1/2-subgroep. Daarnaast was er sprake van verschillen in prognostische factoren tussen beide behandelarmen. Er wordt daarom afgewaardeerd met één niveau voor risico op bias.
- b. De ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van $HR < 0,7$. Er is met een extra niveau afgewaardeerd vanwege het zeer brede 95% betrouwbaarheidsinterval.
- c. Gegevens met betrekking tot algehele overleving (in cohort 1) waren ten tijde van interim analyse 2 nog immatuur (mate van maturiteit is in de BRCA1/2-subgroep niet te beoordelen). Ter benadering van de overleving wordt rPFS beoordeeld als surrogaatuitkomstmaat. Het is niet duidelijk hoe het effect op rPFS zich zal vertalen naar overleving. Volgens de GRADE methodiek moet het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat gepaard gaan met het afwaarderen van de kwaliteit van bewijs met 1 of 2 niveaus, afhankelijk van de sterkte van de correlatie tussen PFS en OS in de beoordeelde setting.^[49] Het Zorginstituut beschouwt de correlatie tussen PFS en OS goed wanneer er sprake is van een $R^2 \geq 0,8$ of $R^2 \geq 0,65$, in overeenstemming met de publicatie van Ciani et al. (2016).^[50] Uit de literatuur komt naar voren dat een redelijke correlatie bestaat tussen de uitkomstmaat rPFS en OS in de mCRPC setting.^[39] Zo rapporteert een studie van Woo et al. (2022) een R^2 van 0,57 (95% BI: 0,35 – 0,78), gebaseerd op 28 fase II-III gerandomiseerde trials (n=16.511 patiënten) in de mCRPC setting.^[39] Gezien het feit dat de correlatie tussen rPFS en OS redelijk, is het onzeker of het klinisch relevante voordeel op rPFS zich daadwerkelijk zal vertalen naar een klinisch relevant voordeel voor OS met langere follow-up. Hierdoor wordt er met twee niveaus afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- d. De bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van $HR < 0,7$.
- e. Gemiddelde verandering in kwaliteit van leven scores t.o.v. baseline voor de interventie en vergelijkende behandeling is niet gepubliceerd, enkel de mediane tijd tot verslechtering van FACT-P score. Het is echter onbekend hoe deze uitkomstmaat zich verhoudt tot de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven. Hierdoor wordt er afgewaardeerd met één niveau voor indirect bewijs.
- f. De bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de default grenswaarde van $HR > 1,25$.
- g. Er zijn meerdere kwaliteit van leven questionnaires afgenomen, maar de uitkomsten hiervan zijn slechts gedeeltelijk gepubliceerd. Met name de gegevens over het aantal patiënten dat de FACT-P heeft ingevuld en de gemiddelde verandering in scores t.o.v. baseline voor de interventie en vergelijkende behandeling zijn niet gepubliceerd. Dit resulteert in onzekerheid over de effectschatting. Hierdoor wordt met 1 niveau afgewaardeerd voor andere factoren (publicatiebias).
- h. Data omtrent ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten werd alleen gerapporteerd voor het gehele HRR+ cohort. Omdat het niet de verwachting is dat er verschillen bestaan in de incidentie ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten tussen het HRR+ cohort en de BRCA1/2-subgroep, wordt niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- i. De ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de default grenswaarde van $RR > 1,25$.
- j. Brekend door het Zorginstituut op basis van gepubliceerde incidenties.

Literatuur

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Akeega®. European Medicines Agency; 2023.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). SmPC Akeega®. 2023.
3. Zorginstituut Nederland (ZIN). Pakketadvies niraparib (Zejula®) bij eierstokkanker. 2021.
4. Zorginstituut Nederland (ZIN). Abirateron [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/abirateron>].
5. Zorginstituut Nederland (ZIN). CFH-rapport abirateron (Zytiga). 2012.
6. Prostaatkankerstichting. 14 februari 2023. Available from: <https://prostaatkankerstichting.nl/prostaatkanker/wat-is-prostaatkanker/>.
7. Nederlandse Vereniging voor Urologie Richtlijn Prostaatkarcinoom 2018 [Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatkarcinoom/prostaatkarcinoom_-_korte_beschrijving.html].
8. European Association of Urology. Prostate cancer2022 14 februari 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
9. Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). Richtlijn Prostaatkarcinoom2023 21 december 2023. Available from: <https://www.nvu.nl/kwaliteitsbeleid/richtlijnen/actuele-richtlijnen/>.
10. Antoni van Leeuwenhoek. Prostaatkanker14 februari 2023. Available from: <https://www.avl.nl/alles-over-kanker/kankersoorten/prostaatkanker/#symptomen-prostaatkanker>.
11. Drudge-Coates L, Oh WK, Tombal B, Delacruz A, Tomlinson B, Ripley AV, et al. Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. Clin Genitourin Cancer. 2018;16(2):e411-e9.
12. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):686-700.
13. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(8):737-46.
14. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). NKR cijfers: Overleving prostaatkanker14 februari 2023. Available from: https://applicatie.nkr-cijfers.nl/?fs%7Cepidemiologie_id=527&fs%7Ctumor_id=345&fs%7Coverlevingssort_id=531&fs%7Cklassificatie_stadium_id=639&fs%7Cstadium_id=685%2C684%2C683%2C682%2C687&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=688%2C689%2C690%2C691%2C692%2C693%2C694%2C695%2C696%2C697%2C698%2C699&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=jaren_na_diagnose_id&cs%7Cseries=stadium_id&ts%7CrownDimensions=stadium_id&ts%7CcolumnDimensions=jaren_na_diagnose_id&lang%7Clanguage=nl.
15. Westgeest HM, Kuppen MCP, van den Eertwegh AJM, de Wit R, Bergman AM, van Moorselaar RJA, et al. The effects of new life-prolonging drugs for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients in a real-world population. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021;24(3):871-9.
16. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate

- cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. *Annals of Oncology*. 2024.
17. Jang A, Sartor O, Barata PC, Paller CJ. Therapeutic Potential of PARP Inhibitors in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11).
 18. Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong N-S, et al. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1):51.
 19. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel darolutamide (Nubeqa®) voor de behandeling van uitgezaaide prostaatkanker. 2023 28-07-2023.
 20. N.V. JP. TripleAIM1 database. 2023.
 21. Bono dJS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu SK, Mehra N, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Annals of Oncology*. 2019;30.
 22. Annala M, Struss WJ, Warner EW, Beja K, Vandekerkhove G, Wong A, et al. Treatment Outcomes and Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;72(1):34-42.
 23. Nientiedt C, Heller M, Endris V, Volckmar AL, Zschabitz S, Tapia-Laliena MA, et al. Mutations in BRCA2 and taxane resistance in prostate cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):4574.
 24. van Dessel LF, van Riet J, Smits M, Zhu Y, Hamberg P, van der Heijden MS, et al. The genomic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancers reveals multiple distinct genotypes with potential clinical impact. *Nat Commun*. 2019;10(1):5251.
 25. Bungaro M, Buttigliero C, Tucci M. Overcoming the mechanisms of primary and acquired resistance to new generation hormonal therapies in advanced prostate cancer: focus on androgen receptor independent pathways. *Cancer Drug Resist*. 2020;3(4):726-41.
 26. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1730-9.
 27. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). Update (M)KNT-lijsten 2024 [Available from: <https://www.nvmo.org/2024/01/update-mknt-lijsten/>].
 28. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). Moleculaire diagnostiek 2024 [Available from: <https://www.nvmo.org/zorg/moleculaire-diagnostiek/>].
 29. Nederlandse Vereniging Medische Oncologie. Adviezen commissie BOM - Niraparib toegevoegd aan abirateron en prednison bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom 2024 [Available from: <https://www.nvmo.org/bom/niraparib-toegevoegd-aan-abirateron-en-prednison-bij-gemetastaseerd-castratieresistent-prostaatkarcinoom/?meta>].
 30. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1119-34.
 31. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). Over de adviezen [Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>].
 32. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). NFPSI-17 [Available from: <https://www.facit.org/measures/nfpsi-17>].
 33. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). FACT-P [Available from: <https://www.facit.org/measures/fact-p>].
 34. Beaumont JL, Butt Z, Li R, Cella D. Meaningful differences and validity for the

- NCCN/FACT-P Symptom Index: An analysis of the ALSYMPCA data. *Cancer*. 2019;125(11):1877-85.
35. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health*. 2009;12(1):124-9.
 36. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3339-51.
 37. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol*. 2023;34(9):772-82.
 38. Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Use of surrogate end points in healthcare policy: a proposal for adoption of a validation framework. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(7):516-.
 39. Woo S, Suh CH, Wibmer AG, Becker AS, Teo MY, Gönen M, et al. Correlation Between Imaging-Based Intermediate Endpoints and Overall Survival in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis of 28 Randomized Trials Using the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2) Criteria in 16,511 Patients. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(1):69-79.
 40. Halabi S, Roy A, Yang Q, Xie W, Kelly WK, Sweeney C. Radiographic progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):5057-.
 41. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB, et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):671-7.
 42. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). SmPC Zytiga®. 2016.
 43. Zorginstituut Nederland (ZIN). Farmacotherapeutisch rapport abirateron (Zytiga®) bij de indicatie 'gemetastaseerde prostaatkanker die hormoonresistent is geworden (HRPC) en progressief tijdens of na behandeling met docetaxel'. 2012.
 44. Zorginstituut Nederland (ZIN). Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2015 [Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>].
 45. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1303-10.