



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

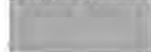
Aan van Volksgezondheid, Welzijn & Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

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



2024035903

Datum 10 oktober 2024
Betreft Pakketadvies olaparib (Lynparza®) bij prostaatacarcinoom

Onze referentie:
2024035903

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over olaparib (Lynparza®) in combinatie met abirateron bij de behandeling van bepaalde patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatacarcinoom (mCRPC). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van olaparib in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

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 prostaatacarcinoom daalt de 10-jaarsoverleving naar 31%. In het begin van de behandeling, wanneer er nog sprake is van hormoongevoelig prostaatacarcinoom, 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 prostaatacarcinoom (CRPC). Een deel van de patiënten met mCRPC heeft een mutatie in de HRR-genen. Patiënten met een HRR-mutatie hebben over het algemeen een slechtere prognose.

Geregistreerde indicatie

Olaparib is in combinatie met abirateron en met prednison of prednisolon geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie.

Claim registratiehouder

Olaparib, voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en een mutatie in de *homologous recombination repair* (HRR) genen, heeft een meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling met abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om olaparib, voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en HRR-mutaties, niet op te nemen in het basispakket. Het

Zorginstituut heeft vastgesteld dat olaparib bij genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Er bestaat namelijk onvoldoende bewijs dat toevoeging van olaparib aan de standaardbehandeling bij de genoemde populatie een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving, terwijl de ongunstige effecten waarschijnlijk toenemen. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

Zorginstituut Nederland

Datum

10 oktober 2024

Onze referentie

2024035903

Algemeen

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

Aangezien olaparib 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

Stand van de wetenschap en praktijk

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.

Olaparib is een zogenaamde PARP-remmer met een ander werkingsmechanisme dan hormonale therapie. Verondersteld wordt dat olaparib en abirateron een synergistisch antitumor-effect kunnen hebben.

In april 2024 heeft de commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) een positief advies gegeven voor olaparib bij mCRPC patiënten, ongeacht mutatie in HRR-genen. Dit betreft dus een bredere

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

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

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

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst 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).

populatie dan de populatie waar vergoeding voor wordt gevraagd. Het cieBOM-advies is gebaseerd op resultaten van de primaire uitkomstmaat radiografische progressievrije overleving (rPFS) na een mediane follow-up van bijna 2 jaar in de PROpel-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

Datum

10 oktober 2024

Onze referentie

2024035903

De effectiviteit en veiligheid van olaparib in combinatie met abirateron is onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III studie (PROpel) bij patiënten met mCRPC, waarin direct vergeleken is met abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon. Omdat de resultaten van de finale analyse van de algehele overleving (OS) beschikbaar zijn, gaat het Zorginstituut in de beoordeling primair uit van OS-data en niet van PFS-data, aangezien PFS een surrogaatuitkomstmaat voor overleving betreft. OS was een secundaire uitkomstmaat in de PROpel studie. Uit de finale analyse van de gehele studiepopulatie (ongeacht HRR-mutatie) blijkt dat de mediane OS in de olaparib-abirateron-arm 42,1 maanden was en 34,7 maanden in de abirateron-arm, wat resulteert in een *hazard ratio* (HR) van 0,81 (95% BI: 0,67-1,00). Dit effect op OS is niet statistisch significant en niet klinisch relevant volgens de PASKWIL2023-criteria. Ongeveer een derde van de patiënten uit de studie had een HRR-mutatie, wat de populatie betreft waarvoor vergoeding wordt gevraagd. Uit de finale analyse van deze subgroep van patiënten met een HRR-mutatie blijkt dat de mediane OS nog niet bereikt was in de olaparib-arm ten opzichte van 28,5 maanden in de abirateron-arm in de subgroep met HRR-mutatie. Dit resulteert in een HR van 0,66 (95% BI: 0,45 – 0,95). Het Zorginstituut is echter van mening dat deze subgroepanalyse als exploratief moeten worden beschouwd en dat er geen harde conclusies aan deze uitkomst kunnen worden verbonden. Het was mogelijk geweest om een beter opgezet onderzoek uit te voeren. Het Europees Medicijnagentschap (EMA) had namelijk aanbevolen om de studie te stratificeren op basis van HRR-mutatiestatus en de subgroepanalyse met voldoende power op te zetten. Dit advies is echter niet opgevolgd door de registratiehouder. Op basis van de huidige data is het onvoldoende bewezen dat toevoeging van olaparib aan abirateron resulteert in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving. De toevoeging van olaparib aan abirateron resulteert waarschijnlijk niet in een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Wel is duidelijk dat het veiligheidsprofiel van olaparib in combinatie met abirateron slechter is dan dat van abirateron alleen. De toevoeging van olaparib aan behandeling met abirateron resulteert waarschijnlijk 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 olaparib bij de genoemde indicatie niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is geen budgetimpactanalyse uitgevoerd.

Conclusie

Alles tezamen genomen bestaat er onvoldoende bewijs dat toevoeging van olaparib aan abirateron in combinatie met prednison of prednisolon een klinisch relevant effect heeft op de algehele overleving bij patiënten met mCRPC en HRR-mutaties, terwijl de toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staken vanwege de bijwerkingen waarschijnlijk toenemen. Daarbij heeft toevoeging van olaparib waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Bij gebrek aan een klinisch relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel. Het Zorginstituut concludeert dat olaparib in combinatie met abirateron geen aangetoonde meerwaarde heeft ten opzichte van abirateron en daarmee niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut adviseert u om olaparib, voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en HRR-mutaties, niet op te nemen in het basispakket.



Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport olaparib (Lynparza®) in combinatie met abirateron bij de behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief

September 2024

Colofon

Zaaknummer 2023033884
Volgnummer 2024015542
Contactpersoon [REDACTED]
Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen
(WAR-CG)
[REDACTED]

Auteur(s) [REDACTED]

Afdeling Team Sector Zorg, afdeling Pakket
Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	10
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	11
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	13
2.1	Vraagstelling	13
2.1.1	PICO	13
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	13
2.2	Zoekstrategie	14
2.3	Selectiecriteria	15
3	Resultaten	16
3.1	Resultaten literatuursearch	16
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	16
3.3	Gunstige effecten interventie	19
3.3.1	Overige overwegingen	20
3.4	Ongunstige effecten	22
3.4.1	Overige overwegingen	23
3.5	Ervaring	24
3.6	Toepasbaarheid	24
3.7	Gebruiksgemak	25
4	Eindbeoordeling	26
4.1	Bespreking relevante aspecten	26
4.2	Eindconclusie	27
5	Farmacotherapeutisch Kompas	28
5.1	Oud advies	28
5.2	Nieuw advies	28
	Bijlage 1: Zoekstrategie	29
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	30
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	31
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	32
	Bijlage 5: Baseline tabel	33
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	35
	Bijlage 7: GRADE evidence profiel	36

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ADT	Androgeendeprivatietherapie
ALP	Alkalische fosfatase
AML	Acute myeloïde leukemie
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
ITT	Intention-to-treat
LDH	Lactodehydrogenase
MID	Minimaal relevant verschil (minimal important difference)
mCRPC	Gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom
MDS	Myelodysplastisch syndroom
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
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 olaparib (Lynparza®) in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC) en een mutatie in de *Homologous recombination repair* (HRR) genen, die niet zijn behandeld met een *New Hormonal Agent* (NHA) tot ziekteprogressie en bij wie chemotherapie klinisch niet geïndiceerd is. Olaparib in combinatie met 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, placebogecontroleerde fase III studie (PROpel), zijn er geen aanwijzingen dat de toevoeging van olaparib aan abirateron resulteert in een klinisch relevante langere overleving bij volwassen patiënten met mCRPC en een HRR-mutatie die niet zijn behandeld met een NHA tot ziekteprogressie en bij wie chemotherapie niet geïndiceerd is.

Ongeveer een derde van de patiënten uit de gehele ITT-populatie van de PROpel-studie had een HRR-mutatie. Ten tijde van de finale OS-analyse was in de olaparib-arm van deze HRR-subgroep de mediane OS niet bereikt, en bedroeg 28,5 maanden in de abirateron-arm. Een absoluut verschil in mediane overleving kan in deze subgroep dus niet worden bepaald. Het relatieve effect op de algehele overleving bedroeg HR 0,66 (95% BI: 0,45 – 0,95). De effectiviteit van olaparib toegevoegd aan abirateron werd in de HRR-subgroep echter bepaald middels een subgroepanalyse waarbij niet gestratificeerd was op HRR-mutatiestatus en ook geen statistisch analyseplan voor de HRR-subgroep met daarin een formele powerberekening en een aangepast statistisch significantieniveau was. De EMA had in haar wetenschappelijk advies echter wél aanbevolen om te stratificeren op basis van HRR-mutatiestatus en de subgroepanalyse met voldoende power op te zetten. Dit advies werd niet opgevolgd door de registratiehouder. De EMA benadrukt dan ook dat de resultaten van deze subgroepanalyse voorzichtig geïnterpreteerd dienen te worden, gezien de analyse als zijnde exploratief wordt beschouwd in vergelijking tot de primaire analyse in de ITT-populatie. Ook het Zorginstituut is van mening dat de analyses als exploratief moeten worden beschouwd en benadrukt dat beter onderzoek mogelijk was geweest. Dit tezamen genomen maakt de uitkomst zeer onzeker. Op basis van deze data is het onvoldoende bewezen dat toevoeging van olaparib resulteert in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving.

De toevoeging van olaparib aan abirateron resulteert waarschijnlijk niet in een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Het verschil in FACT-P totaalscore tussen de behandelarmen bedroeg -0,54 (95% BI: -3,00 tot 1,92). Het veiligheidsprofiel van olaparib toegevoegd aan abirateron is slechter dan dat van abirateron alleen. De toevoeging van olaparib resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten (RR 1,27 [95% BI: 1,05 – 1,53]; door het Zorginstituut berekend) en in een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten (RR 2,02 [95% BI: 1,37 – 2,97]; door het Zorginstituut berekend). Deze gegevens wijzen erop dat de toevoeging van olaparib aan abirateron waarschijnlijk voor een hogere toxiciteit van de behandeling zorgt.

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

¹ Olaparib wordt dus toegevoegd aan abirateron, wat op zijn beurt gebruikt wordt in combinatie met prednison of prednisolon. In dit rapport zal naar olaparib en abirateron verwezen worden als zijnde inclusief deze combinaties, tenzij anders aangegeven.

sprake zijn van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. De conclusie gelijke waarde is in dat geval geen optie.

Samenvattend gaat de toevoeging van olaparib aan abirateron gepaard met een onzeker effect op de algehele overleving, terwijl de toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege de bijwerkingen waarschijnlijk klinisch relevant toeneemt. Daarbij heeft toevoeging van olaparib waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Bij gebrek aan een klinische relevante verbetering op de gunstige effecten is een toename in ongunstige effecten onacceptabel.

Toevoeging van olaparib aan abirateron in combinatie met prednison of prednisolon heeft bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC) en een HRR-mutatie geen aantoonbare meerwaarde en voldoet daarom 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 16 september 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van olaparib in combinatie met abirateron bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

olaparib (Lynparza®) 100 mg of 150 mg filmomhulde tabletten

Geregistreerde indicatie: Olaparib is geïndiceerd in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC bij wie chemotherapie niet klinisch geïndiceerd is.^[1, 2]

Claim van de registratiehouder: Voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en een mutatie in de *Homologous recombination repair* (HRR) genen, die niet zijn behandeld met een *New Hormonal Agent* (NHA)^a tot ziekteprogressie en bij wie chemotherapie klinisch niet geïndiceerd is, heeft olaparib in combinatie met abirateron een therapeutische meerwaarde ten opzichte van abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon.^b Er wordt dus vergoeding aangevraagd voor een subpopulatie van de geregistreerde indicatie. Dit betekent dat de behandeling niet vergoed zou worden voor patiënten zonder HRR-mutatie.

Doseringsadvies: De aanbevolen dosis olaparib in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon is 300 mg (twee tabletten van 150 mg) tweemaal daags, wat equivalent is aan een totale dagelijkse dosis van 600 mg. De 100 mg tablet is beschikbaar voor dosisreductie. De dosis abirateron is eenmaal daags 1000 mg oraal. Olaparib in combinatie met abirateron dient te worden gebruikt met tweemaal daags 5 mg prednison of prednisolon oraal.^[2]

Samenstelling: Olaparib is beschikbaar in 100 mg of 150 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat respectievelijk 100 mg of 150 mg olaparib. Dit geneesmiddel bevat 0,24 mg natrium per 100 mg tablet en 0,35 mg natrium per 150 mg tablet.^[2]

Werkingsmechanisme: Olaparib is een sterke remmer van menselijke poly-(ADP-ribose)-polymerase-enzymen (PARP-1, PARP-2 en PARP-3) en het is aangetoond dat dit middel de groei van bepaalde tumorcellijnen *in vitro* en de groei van tumoren *in vivo* remt, ofwel als op zichzelf staande behandeling of in combinatie met gevestigde chemotherapieën of NHAs. Abirateron is een remmer van het CYP-17 enzym die twee oncogene afhankelijkheden aanpakt bij patiënten met mCRPC en mutaties in de HRR-genen.^[2]

Bijzonderheden:

Lynparza® is ook geïndiceerd als:

- monotherapie voor de behandeling van bepaalde vormen van prostaatkanker.
- monotherapie of in combinatie met endocriene therapie voor de behandeling van bepaalde vormen van borstkanker.
- monotherapie voor de behandeling van adenocarcinoom van de alvleesklier.
- monotherapie of in combinatie met bevacizumab voor de behandeling van bepaalde vormen van ovariumcarcinoom.

^a abirateron, enzalutamide, apalutamide, darolutamide; ook wel bekend als *androgen-receptor signaling inhibitors* (ARSiS).

^b Olaparib wordt dus toegevoegd aan abirateron, wat op zijn beurt gebruikt wordt in combinatie met prednison of prednisolon. In dit rapport zal naar olaparib en abirateron verwezen worden als zijnde inclusief deze combinaties, tenzij anders aangegeven.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Prostaatkarcinoom 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.^[3]

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 antigen (PSA)-waarde stijgt, is er sprake van een castratieresistent prostaatkarcinoom (CRPC).^[4]

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* prostaatkankerpatiënten 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.^[5, 4]

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.^[5]

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.^[6]

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%).^[7] Factoren die de ernst van de prostaatkanker bepalen zijn:

- TNM-classificatie: dit bepaalt de mate van uitbreidheid van de ziekte.
- Gleason-score: dit geeft de mate van differentiatie van de tumorcellen aan (bepaald middels een biopt).
- 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 uitbreidheid van de gemetastaseerde ziekte te bepalen.^[8, 9]

² Hoog ziektevolume kan worden gedefinieerd middels de CHARTED-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. DEFINITIEF | SEPTEMBER 2024 | Farmacotherapeutisch rapport olaparib (Lynparza®) in combinatie met abirateron bij de behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom (mCRPC) 2024015542 Pagina 9 van 38

De 10-jaarsoverleving van Nederlandse patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker bij diagnose is meer dan 90% (periode: 2011 tot 2020).^[10] Bij Nederlandse patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom daalt de 10-jaarsoverleving naar 31%.^[10] 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.^[11] 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.^[11] 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; hetzelfde als een NHA)⁴ als eerstelijnsbehandeling werd gegeven.^[12] In deze studie werd onderscheid gemaakt tussen mutatiestatus. Van de 729 mCRPC patiënten hadden 223 patiënten (30,6%) mutaties in de HRR-genen, waarvan 96 patiënten (43,0%) mutaties hadden in de *BRCA1/2* (BRCA) genen. De overige 127 patiënten (57,0%) hadden andere HRR-mutaties, waarvan ATM, FANCA en HDAC2 het meest voorkwamen. Patiënten met een HRR-mutatie hadden een slechtere OS vergeleken met patiënten zonder HRR-mutatie (mediane OS: 20,3 vs. 28,8 maanden; HR 1,65 [95% BI: 1,38 – 1,97], $p < 0,001$). Patiënten met een BRCA1/2-mutatie hadden ook een significant slechtere OS in vergelijking tot patiënten zonder BRCA1/2-mutatie (mediane OS: 19,4 vs. 27,9 maanden; HR 1,95 [95% BI: 1,55 – 2,45], $p < 0,001$). Patiënten met mCRPC en mutaties in de HRR-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 HRR- en PARP-*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 kankercel sterven.^[13, 14] De aanwezigheid van een HRR-mutatie maakt tumoren dus gevoeliger voor PARP-remmers. 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 prostaatcarcinoom (mHSPC). Daarnaast wordt geschat dat 15% van de patiënten met prostaatkanker mHSPC ontwikkelt ($n = 1.424$). 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 TripleAiM1 register is een Nederlandse, niet-interventionele, multicenter, prospectieve studie van patiënten met *de novo* mHSPC.^[16] Uit data van het TripleAiM1 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 maximaal 4.317.

⁴ In de literatuur worden de termen ARSi en NHA door elkaar heen gebruikt. Volgens de richtlijn van de Nederlandse vereniging voor Urologie zijn abirateron, enzalutamide, apalutamide en darolutamide ARSis. In het ingediende dossier van de fabrikant worden dezelfde producten gedefinieerd als NHAs. Dit blijkt ook uit de literatuur.^[23] In dit rapport wordt dan ook aangenomen dat ARSi = NHA.
DEFINITIEF | SEPTEMBER 2024 | Farmacotherapeutisch rapport olaparib (Lynparza®) in combinatie met abirateron bij de behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC)
2024015542

In het castratieresistente stadium heeft ongeveer 15-20% van de patiënten afwijkingen in een of meerdere HRR-genen.^[17] Deze genen zijn betrokken bij het herstellen van DNA schade. De meest voorkomende mutaties zijn BRCA1 en BRCA2.^[18] Het geschatte aantal mCRPC patiënten met BRCA1/2-mutaties is 8-15%.^[19, 18, 20, 21, 11] Testen op HRR-mutaties, waaronder BRCA1/2, is momenteel (nog) niet gebruikelijk in Nederland.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*
Richtlijn Prostaatcarcinoom (Nederlandse Vereniging voor Urologie [NVU], 2016 –
concepttherziening gepubliceerd in 2023) ^[4]

Patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom 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. De NVU betreft in haar beoordelingen van therapieën voor mCRPC echter zowel progressievrije overleving (PFS) als algehele overleving (OS), kwaliteit van leven en toxiciteit.

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 prostaatcarcinoom 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. Ten slotte 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.^[4] 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 Prostaatcarcinoom 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/NHA direct na progressie op een eerste ARSi/NHA is dan ook minimaal.^[23]

In Nederland wordt erbij mCRPC patiënten niet standaard getest op de aanwezigheid van HRR-mutaties. De Klinisch Noodzakelijke Targets (KNT) lijst prostaatcarcinoom, opgesteld door de NVMO, is in juni 2024 gepubliceerd.^[24, 25] Het doel van dergelijke KNT-lijsten is om de bekendheid van de noodzakelijk te testen targets onder behandelaren en pathologen te vergroten.^[26] Voor mCRPC zijn BRCA1/2-mutaties opgenomen in de KNT-lijst, en geen andere HRR-mutaties. Tevens is het niet duidelijk of er direct in de eerste lijn op deze mutaties getest

zou worden, of pas in een later stadium mCRPC. Mocht olaparib in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon vergoed worden voor mCRPC patiënten met een HRR-mutatie, dan zou er dus een verandering in het testlandschap nodig zijn om dit te accommoderen.

De behandeling met olaparib in combinatie met abirateron en 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.

Uit consultatie van de NVU blijkt dat de beroepsgroep een vergelijkbare plaats ziet voor olaparib in combinatie met abirateron als abirateron of enzalutamide. Olaparib wordt reeds vergoed als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC en BRCA1/2-mutaties (kiembaan en/of somatisch) die progressie vertonen na eerdere behandeling die een NHA bevat.

Advies commissie BOM olaparib in combinatie met abirateron

De commissie BOM (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft een positief advies gegeven voor olaparib in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon bij mCRPC patiënten.^[27] In de PROpel-studie werd bij patiënten met mCRPC een klinisch relevant effect op radiografische PFS (rPFS) gezien na eerstelijns palliatieve behandeling met olaparib gecombineerd met abirateron en prednison vergeleken met behandeling met alleen abirateron en prednison (HR 0,66 [95% BI: 0,54 - 0,81]; $p < 0,001$). De mediane rPFS was 24,8 maanden in de olaparib-armen 16,6 maanden in de abirateron-arm (verschil van 8,2 maanden). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij een mediane overleving in de controlegroep langer dan 12 maanden.

Tenslotte benoemt de cieBOM in haar advies dat de meerwaarde van gelijktijdige toediening van een PARP-remmer met een ARSi, zoals onderzocht in de PROpel-studie, vergeleken met de reeds beschikbare sequentiële toediening van een PARP-remmer niet bekend is.

Vergelijkende behandeling

Zoals hierboven beschreven is abirateron de vergelijkende behandelingen volgens de plaatsbepaling van olaparib in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon. De registratiehouder claimt een meerwaarde van olaparib in combinatie met abirateron ten opzichte van abirateron. 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, en olaparib in combinatie met abirateron direct vergeleken is met abirateron in de PROpel-studie, wordt in dit rapport vanuit pragmatisch oogpunt hoofdzakelijk vergeleken met abirateron. Abirateron wordt altijd in combinatie met prednison of prednisolon gegeven.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet de toevoeging van olaparib (Lynparza®) aan abirateron in combinatie met prednison of prednisolon bij volwassen patiënten gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC) en een HRR-mutatie, die niet zijn behandeld met een NHA tot ziekteprogressie en bij wie chemotherapie klinisch niet is geïndiceerd, aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1: PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met mCRPC en een HRR-mutatie die niet zijn behandeld met een NHA tot ziekteprogressie en bij wie er geen klinische indicatie is voor chemotherapie ^a , die worden behandeld met abirateron ^b
Interventie	Olaparib
Controle-interventie	Placebo
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.^[17, 28] 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 olaparib. 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 Prostaatcarcinoom (zie ook hoofdstuk 1.2.4);^[4]

^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;^[11] de CAPTURE-registerstudie rapporteerde een mediane overleving van respectievelijk 20,3 en 28,8 maanden voor mCRPC patiënten met (n=223) en zonder (n=506) HRR-mutaties.^[12]

2.1.2 *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 immaturiteit van data), kan aanvullend gekeken worden naar de progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd tot hetzij radiografische ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, als mogelijke surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Ziekteprogressie dient radiografisch 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.^[29]

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.^[30] 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.^[31]

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.^[32] Voor de FACT-P wordt een verschil van 6-10 punten op de totaalscore gezien als klinisch relevant.^[32, 33]

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.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over olaparib en abirateron in combinatie met prednison of prednisolon 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, 2]

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd onderzoek
- Netwerk meta-analyses
- Systematische review

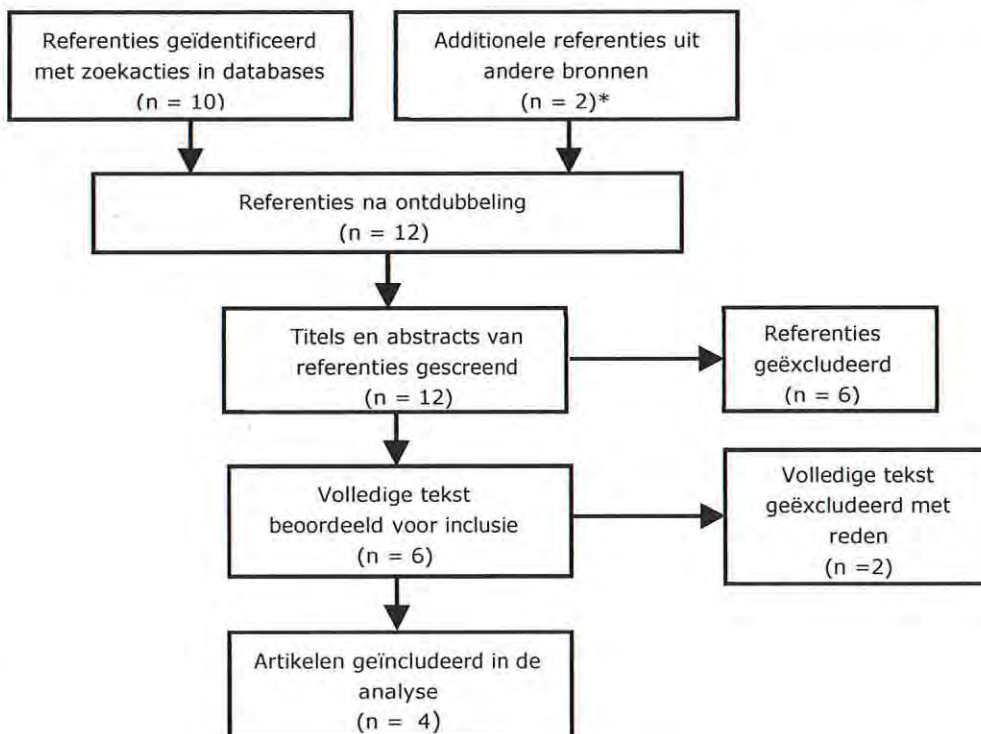
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Niet-systematische reviews
- Beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 12 referenties, waarvan 4 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



*EPAR/SmPC van olaparib (Lynparza®)

De volgende referenties zijn geïnccludeerd op basis van de literatuursearch:

- EPAR/SmPC van olaparib (Lynparza®)
- PROpel-studie gerapporteerd door Saad et al. (2023) en Clarke et al. (2022)

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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

PROpel^[34]

Studieopzet

PROpel is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie bij patiënten met mCRPC waarin de werkzaamheid en veiligheid van olaparib in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon versus abirateron en prednison of prednisolon onderzocht werd. De PROpel-studie begon op 31 oktober 2018, had een *primary completion date* op 30 juli 2021 en een *study completion date* op 30 oktober 2022. Saad et al. (2023) rapporteerden de finale OS-analyse.^[34] De finale analyse van het primaire eindpunt rPFS werd al eerder door Clarke et al. (2022) gerapporteerd.^[35]

Er waren ongeveer 200 onderzoeklocaties verspreid over 17 landen, waaronder Nederland. De belangrijkste inclusiecriteria waren: volwassen mannen, histologisch vastgestelde prostaatcarcinoom, metastasen gedetecteerd op botscan/CT-scan/MRI-scan, komen in aanmerking

voor abirateron-therapie met castratieresistentie vastgesteld op basis van PSA of radiografische progressie, ECOG-score 0-1. Voorafgaande systemische behandeling in de mCRPC eerstelijnssetting was met uitzondering van ADT niet toegestaan. NHAs waren in de mHSPC setting toegestaan als deze meer dan 12 maanden voor inclusie van de studie was gestaakt. Docetaxel tijdens neoadjuvante/adjuvante behandeling voor gelokaliseerde prostaatkanker en mHSPC was toegestaan. Het betreft dus de behandeling met olaparib in combinatie met abirateron vs. abirateron als eerstelijnsbehandeling bij mCRPC, beide in combinatie met prednison of prednisolon.

In totaal werden 796 patiënten 1:1 gerandomiseerd en deze kregen een orale behandeling met ofwel olaparib 300 mg tweemaal daags in combinatie met abirateron 1000 mg eenmaal daags (olaparib-arm), ofwel placebo tweemaal daags in combinatie met abirateron 1000 mg eenmaal daags (abirateron-arm). Patiënten in beide armen kregen ook tweemaal daags prednison of prednisolon 5 mg. Bij randomisatie werd er gestratificeerd op de volgende factoren: metastasen (alleen bot vs. visceraal vs. anders) en behandeling met docetaxel in mHSPC-stadium (ja vs. nee).

De randomisatie van patiënten was niet gebaseerd op de HRR-mutatiestatus, ondanks dat dit wél door de EMA werd geadviseerd: "However, the stratification according to HRR mutation status was recommended by CHMP (EMA/H/SA/1215/5/2018/II 20 September 2018)." Dit advies werd dus niet opgevolgd door de registratiehouder. Wel werden er subgroepen gevormd op basis van vooraf gespecificeerde factoren, inclusief HRR-mutatiestatus. Bij aanvang van de studie werden tumorweefsel en bloedmonsters verzameld bij meer dan 98% van de patiënten, zodat HRR-mutatiestatus retrospectief bepaald kon worden op basis van tumorweefseltesten (FoundationOne CDx), als een op circulerende tumor (ct) DNA gebaseerde test (FoundationOne Liquid CDx-test). De genen die hierbij werden beoordeeld om de biomarker status te bepalen waren *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* en *RAD54L*. Op basis van bovenstaande testmethodes werden vooraf gespecificeerde HRR-subgroepanalyses uitgevoerd. Hiervoor werden patiënten in drie groepen ingedeeld: *HRRm*, *non-HRRm* en *HRRm unknown*. De groep onbekende HRR-mutatie bestond uit patiënten bij wie geen mutatiestests uitgevoerd konden worden vanwege een gebrek aan/ontoereikende monsters, mislukte tests als gevolg van onvoldoende kwantiteit of kwaliteit van het monster, of wanneer een technisch defect optrad bij de analyse. Van de 796 gerandomiseerde patiënten in PROpel, hadden 782 patiënten (98%) weefsel afgestaan voor de tumorweefseltest. Hiervan hadden 535 patiënten (68%) een valide testresultaat, waarvan 118 patiënten (22%) als *HRRm* werden geclassificeerd. Een mislukt testresultaat werd verkregen voor 247 patiënten (32%). Dit is in lijn met de gerapporteerde *failure rate* van ongeveer 30% voor dergelijke testen.^[1] Met de ctDNA test werd een valide testresultaat verkregen voor 734 patiënten (92%), waarvan 198 patiënten (27%) werden geclassificeerd als *HRRm*. De *failure rate* van de ctDNA test bedroeg 8%.

Tevens werd een post-hoc subgroepanalyse uitgevoerd op basis van geaggregeerde tumorweefsel- en ctDNA data om het aantal patiënten met een vastgestelde HRR-mutatie te vergroten. De groep *HRRm* bestond hierbij uit patiënten waarbij een schadelijke of vermoedelijk schadelijke HRR-mutatie werd gedetecteerd met ofwel de tumorweefseltest, ofwel de ctDNA test. Hiermee werden 226 patiënten geclassificeerd als *HRRm*, 552 patiënten als *non-HRRm*, en 18 patiënten als *HRRm unknown*. De analyses in de afzonderlijke HRR-subgroepen op basis van de tumorweefsel- en ctDNA data waren dus *prespecified*, terwijl de analyse op basis van geaggregeerde data post-hoc was. Tevens werd eenzelfde post-hoc subgroepanalyse uitgevoerd op basis van geaggregeerde tumorweefsel- en ctDNA data voor de BRCA1/2-subgroep (niet *prespecified*). De verdeling van de patiënten in beide behandelarmen van PROpel op basis van HRR- en BRCA-mutatiestatus met behulp van de twee testmethodes en de geaggregeerde aanpak is te vinden in bijlage 5.

Het primaire eindpunt van de PROpel-studie was *imaging-based radiographic progression-free survival* (rPFS), beoordeeld door een onderzoeker. Dit werd gedaan aan de hand van de RECIST

1.1 en PCWG-3 criteria. Er werd tevens een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd van rPFS zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) volgens RECIST 1.1 en PCWG-3-criteria. Belangrijke secundaire eindpunten waren o.a. *overall survival* (OS), *time to start of first subsequent anticancer therapy or death* (TFST), *health-related quality of life* (HRQoL, gemeten middels de FACT-P en BPI-SF), *time from randomisation to second progression or death* (PFS2). Figuur 1 laat de studieopzet van PROpel zien.



Figuur 1: Studieopzet van de PROpel-studie^[1]

Statistische analyses

De primaire analysepopulatie bestond uit alle gerandomiseerde patiënten (ITT-populatie). Diverse analyses werden uitgevoerd in vooraf gespecificeerde subgroepen gebaseerd op stratificatiefactoren, baseline patiëntkarakteristieken en HRR-mutatiestatus met behulp van de eerder genoemde testmethodes. Zoals eerder genoemd werd ook een post-hoc HRR-subgroepanalyse uitgevoerd op basis van geaggregeerde tumorweefsel- en ctDNA data. Er waren geen formele powerberekeningen of aangepaste statistische significantieniveaus voor deze analyses vastgesteld. Tevens is het belangrijk om op te merken dat de EMA in haar wetenschappelijk advies had aanbevolen om de studie zo op te zetten dat de HRR-subgroepen goed uit elkaar gehaald konden worden om met voldoende power een uitspraak te kunnen doen over het effect van olaparib gecombineerd met abirateron in deze subgroep. De registratiehouder heeft dit advies echter niet opgevolgd. In de EPAR wordt dan ook het volgende genoemd: "The study was not powered to assess efficacy within subgroups based on HRR gene mutations despite CHMP recommendations (2018), and the results of the subgroup studies should be taken with caution as they are exploratory." Tevens benoemen Saad et al. (2023) ook dat de subgroepanalyses exploratief zijn.^[34] Het Zorginstituut benadrukt dus met klem dat deze subgroepanalyses als **exploratief** beschouwd worden in vergelijking tot de primaire analyse in de ITT-populatie.^[1, 34]

Er zijn meerdere interim analyses uitgevoerd tijdens de PROpel-studie, maar in deze beoordeling zijn de gegevens uit de finale OS-analyse van de PROpel-studie meegenomen (data cut-off 12 oktober 2022), gerapporteerd door Saad et al. (2023).^[34] De mediane follow-up duur voor OS in de gehele ITT-populatie is niet gerapporteerd. De mediane follow-up duur in *censored patients* van de ITT-populatie werd wel gerapporteerd, en bedroeg 36,6 maanden in de olaparib-arm versus 36,5 maanden in de abirateron-arm. Tevens worden de resultaten besproken van de analyse in de subgroep patiënten met een HRR-mutatie (HRR-subgroep), gezien de vergoedingsaanvraag van olaparib in combinatie met abirateron is toegespitst op deze groep patiënten. De mediane follow-up van de HRR-subgroep is niet gespecificeerd.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies. Hierin zijn alleen de karakteristieken van de gehele ITT-populatie (n=796) beschreven. De karakteristieken van de HRR-subgroep (n=226) niet zijn gerapporteerd.

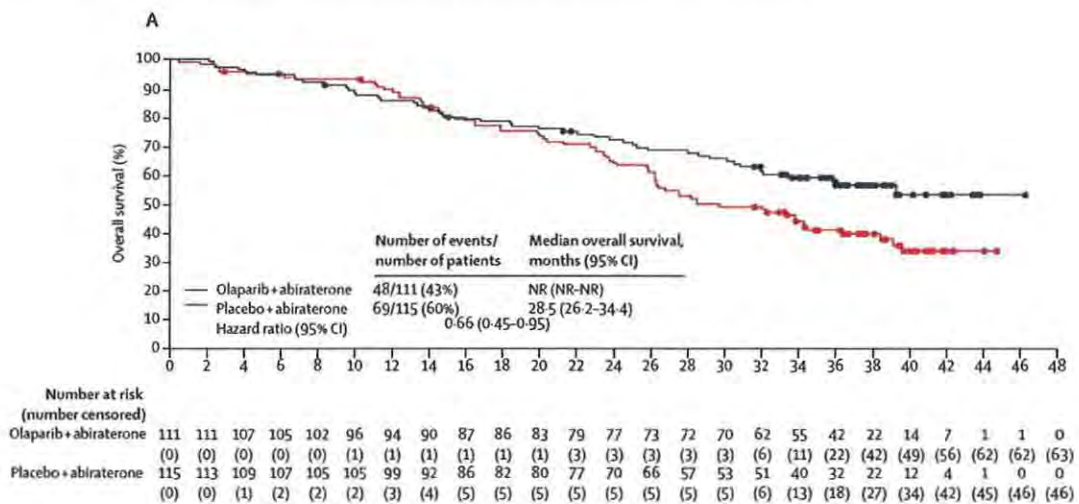
3.3 Gunstige effecten interventie

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

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de *GRADE*-methode. Bij *GRADE* wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Algehele overleving

De HRR-subgroepanalyse op basis van geaggregeerde tumorweefsel- en ctDNA data liet zien dat in de olaparib-arm 48 van de 111 patiënten (43%) waren overleden, terwijl in de abirateron-arm 69 van de 115 patiënten (60%) waren overleden (zie Figuur 2). De mediane OS was in de olaparib-arm niet bereikt, en bedroeg 28,5 maanden in de abirateron-arm. Een absoluut verschil in mediane overleving kan dus niet worden bepaald. De puntschatter suggereert dat het risico op sterven 34% lager was in de olaparib-arm vergeleken met de abirateron-arm (HR 0,66 [95% BI: 0,45 – 0,95]).^[34] Het gevonden effect voldoet aan de klinische relevantiegrens van HR < 0,70. Omdat het absolute verschil in mediane overleving nog niet kan worden bepaald, kan deze niet worden getoetst aan de klinische relevantiegrens van 16 weken.



Figuur 2: Kaplan-Meier curve van de algehele overleving in de geaggregeerde HRR-subgroep^[34]

De *GRADE* beoordeling is gebaseerd op de OS-data van de HRR-subgroep, welke verkregen zijn uit een subgroepanalyse. Er is sprake van een hoog risico op bias, omdat er geen statistisch analyseplan voor de HRR-subgroep bestaat met daarin een formele powerberekening en een aangepast statistisch significantieniveau. Er was niet gestratificeerd op HRR-mutatiestatus en de baseline patiëntkarakteristieken van de HRR-subgroep werden niet gerapporteerd. Hierdoor is het niet te beoordelen of er sprake was van een disbalans in prognostische factoren. Er is dus sprake van onzekerheid omtrent de gevonden puntschatter, ondanks dat deze voldoet aan de

klinische relevantiegrens van HR < 0,70. Tevens is er sprake van onnauwkeurigheid omdat het 95% BI de klinische relevantiegrens doorkruist.

rPFS was de primaire uitkomstmaat van de PROpel studie en dient als surrogaatuitkomstmaat voor de uitkomst overleving. Omdat de resultaten van de finale OS-analyse reeds beschikbaar zijn, waarin de uitkomst overleving direct is gemeten, wordt er bij de GRADE conclusie uitgegaan van OS. De rPFS-data zijn opgenomen in de overige overwegingen (hoofdstuk 3.3.1). Het is belangrijk om te benadrukken dat de rPFS-data van de HRR-subgroep ook zijn verkregen middels eenzelfde exploratieve subgroepenanalyse. Dit betekent dat voor de rPFS-resultaten van de HRR-subgroep grotendeels dezelfde onzekerheden gelden als voor de OS-resultaten, i.e. het ontbreken van een powerberekening en een aangepast statistisch significantieniveau.

GRADE-conclusie:

Het effect van olaparib in combinatie met abirateron op de kans op sterfte is ten opzichte van abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon, zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) bij patiënten met mCRPC en een HRR-mutatie.

Kwaliteit van leven

De analyse op kwaliteit van leven werd alleen uitgevoerd in de gehele ITT-populatie. Kwaliteit van leven werd gemeten aan de hand van de FACT-P. De FACT-P vragenlijst werd elke 4 weken afgenomen vanaf dag 1 t/m week 52, en daarna elke 8 weken tot ofwel het staken van de behandeling, ofwel 12 weken na progressie. De *least-square mean change* vanaf baseline in FACT-P totaalscore bedroeg -5,84 (95% BI: -7,86 tot -3,81) in de olaparib-arm versus -5,30 (95% BI: -7,38 tot -3,22) in de abirateron-arm. Dit komt neer op een verschil van -0,54 (95% BI: -3,00 tot 1,92).^[34] Voor de FACT-P wordt een verschil van 6-10 punten op de totaalscore gezien als klinisch relevant. Het gevonden verschil is dus niet klinisch relevant. Er is echter niet gerapporteerd bij hoeveel patiënten de FACT-P afgenomen is voor deze analyse.

Bij de GRADE beoordeling is er sprake van een hoog risico op bias vanwege de ontbrekende gegevens omtrent het aantal patiënten dat de FACT-P vragenlijst heeft ingevuld.

GRADE-conclusie:

Olaparib in combinatie met abirateron heeft bij patiënten met mCRPC en een HRR-mutatie waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect (d.w.z. geen verbetering noch verslechtering) op de kwaliteit van leven ten opzichte van abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon.

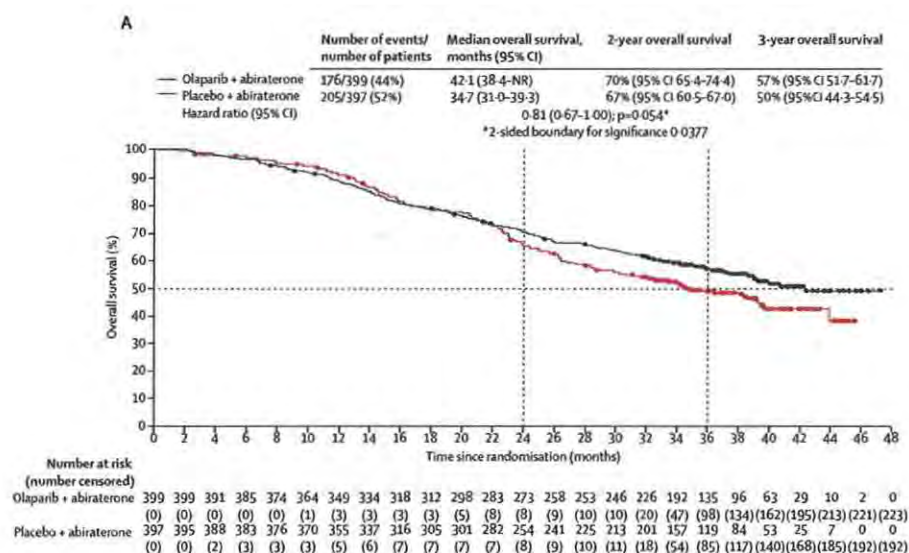
3.3.1 Overige overwegingen

HRR-subgroepenanalyses op basis van tumorweefsel en ctDNA

In de HRR-subgroepenanalyse op basis van de tumorweefseltest waren in de olaparib-arm 25 van de 62 patiënten (40%) overleden, versus 31 van de 56 patiënten (55%) in de abirateron-arm. Het relatieve effect bedroeg HR 0,63 (95% BI: 0,37 – 1,06). In de HRR-subgroepenanalyse op basis van de ctDNA test waren in de olaparib-arm 48 van de 98 patiënten (49%) overleden, versus 60 van de 100 patiënten (60%) in de abirateron-arm. Het relatieve effect bedroeg HR 0,75 (95% BI: 0,51 – 1,10). De mediane overleving werd niet gerapporteerd. De HRR-subgroepenanalyses op OS op basis van de afzonderlijke testmethodes waren dus niet statistisch significant.

Algehele overleving in de ITT-populatie

De PROpel-studie was enkel gepowered om verschillen in OS in de ITT-populatie aan te tonen. In de olaparib-arm waren 176 van de 399 patiënten (44%) overleden, en de mediane OS was 42,1 maanden (zie Figuur 3). In de abirateron-arm waren 205 van de 397 patiënten (52%) overleden, met een mediane OS van 34,7 maanden. De puntschatter suggereert dat het risico op sterven 19% lager was in de olaparib-arm vergeleken met de abirateron-arm (HR 0,81 [95% BI: 0,67 – 1,00]; p = 0,054).^[34] Het gevonden effect op OS in de gehele ITT-populatie is echter niet statistisch significant noch klinisch relevant.



Figuur 3: Kaplan-Meier curve van de algehele overleving in de ITT-populatie^[34]

Progressievrije overleving in de ITT-populatie en HRR-subgroep

In de PROpel-studie was rPFS de primaire uitkomstmaat. De finale analyse voor rPFS vond plaats nadat er 394 rPFS events hadden plaatsgevonden (49,5% maturiteit, data cut-off 30 juli 2021), en diens resultaten werden gerapporteerd door Clarke et al. (2022).^[35] De mediane follow-up duur voor rPFS in de gehele ITT-populatie⁵ was ten tijde van deze analyse 16,5 maanden in de olaparib-arm versus 14,0 maanden in de abirateron-arm.^[1] In de olaparib-arm hadden 168 van de 399 patiënten (42,1%) progressie gekregen, en bedroeg de mediane rPFS 24,8 maanden. In de abirateron-arm hadden 226 van de 397 patiënten (56,9%) progressie gekregen, en bedroeg de mediane rPFS 16,6 maanden. Het risico op progressie was 34% lager in de olaparib-arm vergeleken met de abirateron-arm (HR 0,66 [95% BI: 0,54 – 0,81]; $p < 0,001$).

In de HRR-subgroep op basis van geaggregeerde tumorweefsel- en ctDNA data hadden 43 van de 111 patiënten (38,7%) uit de olaparib-arm progressie gekregen en was de mediane rPFS niet bereikt. In de abirateron arm hadden 73 van de 115 patiënten (63,5%) progressie gekregen, en bedroeg de mediane rPFS 13,9 maanden. Het relatieve effect bedroeg HR 0,50 (95% BI: 0,34 – 0,73).

PFS als surrogaat voor OS

Het Zorginstituut beschouwt de overleving als de meest cruciale, patiëntrelevante uitkomst. De voorkeur gaat daarbij uit van meting door middel van de uitkomstmaat OS. Omdat de resultaten van de finale OS-analyse reeds beschikbaar zijn, wordt er bij de GRADE conclusie uitgegaan van OS. Wanneer er sprake is van onzekerheid omtrent de uitkomstmaat OS, kan aanvullend worden gekeken naar PFS als mogelijke surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Het blijft echter een onzekerheid in hoeverre PFS ook daadwerkelijk een goede voorspeller is voor overleving, en in hoeverre een verlenging van de PFS relevant is voor patiënten. Het Zorginstituut beschouwt de correlatie tussen PFS en OS als *goed* wanneer er sprake is van een $R \geq 0.8$ of $R^2 \geq 0.65$, in overeenstemming met de publicatie van Ciani et al. (2016).^[36] Een studie van Woo et al. (2022) rapporteert 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.^[37] Derhalve wordt de

⁵ De mediane follow-up duur in *censored patients* van de ITT-populatie bedroeg 19,3 maanden in de olaparib-arm versus 19,4 maanden in de abirateron-arm.^[1]

correlatie tussen PFS en OS op basis van deze data als *redelijk* gezien. Het is dus onzeker of een klinisch relevant voordeel op PFS zich daadwerkelijk zal vertalen naar een klinisch relevant voordeel op OS. Uitgaande van de GRADE-methodiek zou je op basis van de rPFS-gegevens uit de PROpel studie maximaal op lage kwaliteit van bewijs uit kunnen komen vanwege de onzekerheid over de correlatie. Daarnaast geldt ook voor de rPFS-data dat deze zijn verkregen middels een exploratieve analyse in de HRR-subgroep, aangezien er niet was gestratificeerd op HRR-mutatiestatus en er geen statistisch analyseplan voor de HRR-subgroep met daarin een formele powerberekening en een aangepast statistisch significantieniveau was. Vanwege al deze onzekerheden is er volgens GRADE-methodiek dus ook sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs voor de uitkomst overleving gemeten met rPFS.

Tenslotte is het belangrijk op te merken dat PFS in deze setting ook geen aangetoonde surrogaatuitkomstmaat is voor kwaliteit van leven.^[38] Bovendien is kwaliteit van leven als directe uitkomst gemeten in de PROpel-studie.

Vervolgbehandelingen

In de PROpel-studie was de keuze voor een vervolgbehandeling na progressie aan de patiënt en de behandelaar. In totaal kregen 395 patiënten een vervolgbehandeling, waarvan 179 patiënten (45%) in de olaparib-arm en 216 patiënten (54%) in de abirateron-arm.^[34]

Vervolgbehandelingen waren vergelijkbaar in beide behandelarmen, en omvatten chemotherapie (123 vs. 167 patiënten), antihormonale therapie (67 vs. 75 patiënten), en immunotherapie (in beide armen 23 patiënten). PARP-remmers werden bij 2 patiënten in de olaparib-arm ingezet, en bij 5 patiënten in de abirateron-arm. Er was dus geen sprake van een disbalans in vervolgbehandelingen. Wel is het opvallend dat slechts 5 patiënten in de abirateron-arm een PARP-remmer als vervolgbehandeling kregen, terwijl bij 38 patiënten een BRCA1/2-mutatie was vastgesteld. Voor die patiënten worden PARP-remmers in latere lijnen mCRPC namelijk veelal ingezet in de Nederlandse praktijk.

3.4 Ongunstige effecten

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die het meest frequent voorkwamen tijdens behandeling met respectievelijk olaparib en abirateron, evenals de ernstige (graad 3 of hoger) bijwerkingen, zoals vermeld in de SmPC.

Tabel 2: Ongunstige effecten van olaparib vergeleken met abirateron.

	olaparib (n=4499) ^[2]	abirateron (n=onbekend) ^[39]
meest frequent (≥10%)	Nausea, vermoeidheid/asthenie, anemie, braken, diarree, verminderde eetlust, hoofdpijn, neutropenie, dysgeusie, hoest, leukopenie, duizeligheid, dyspneu, dyspepsie	Urineweginfectie, hypokaliëmie, hypertensie, diarree, ALAT/ASAT verhoogd, oedeem perifeer
ernstig (graad 3 of hoger)	Anemie, neutropenie, vermoeidheid/asthenie, leukopenie, trombocytopenie, myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie, lymfopenie, overgevoeligheid, verminderde eetlust, duizeligheid, hoofdpijn, dyspneu, hoest, braken, nausea, stomatitis, diarree, dyspepsie, bovenbuikpijn, rash, dermatitis, bloedcreatinine verhoogd, veneuze trombo-embolie	Hypokaliëmie, urineweginfectie, ALAT/ASAT verhoogd, hypertensie, botbreuken, perifeer oedeem, hartfalen, atriale fibrillatie, hypertriglyceridemie, angina pectoris

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Interventiegerelateerde ongunstige effecten werden niet onderzocht/gerapporteerd. Derhalve wordt in deze beoordeling gekeken naar de serious adverse events (SAEs), welke hiërarchisch gezien de voorkeur hebben ná interventiegerelateerde ongunstige effecten. SAEs werden alleen voor de gehele ITT-populatie gerapporteerd. Het is echter niet de verwachting dat er grote verschillen bestaan in SAEs tussen de ITT-populatie en de HRR-subgroep. In de olaparib-arm hadden 161 van de 398 patiënten (40%) SAEs gerapporteerd gedurende de behandeling, versus 126 van de 396 patiënten (32%) in de abirateron-arm. Het Zorginstituut heeft hiervoor een relatief risico (RR) berekend van 1,27 (95% BI: 1,05 – 1,53). De meest gerapporteerde SAE was anemie (6% vs. 1%) in respectievelijk de olaparib en abirateron-arm.^[34]

De mediane behandelduur was 18,5 maanden met olaparib en 20,1 maanden met abirateron in de olaparib-arm, en 15,7 maanden met zowel placebo als abirateron in de abirateron-arm.^[27] De langere behandelduur in de olaparib-arm kan een rol hebben gespeeld in de hogere incidentie SAEs.

Bij de GRADE beoordeling is sprake van onnauwkeurigheid gezien het betrouwbaarheidsinterval de default MID van 1,25 overschrijdt.

GRADE-conclusie:

Olaparib in combinatie met abirateron resulteert bij patiënten met mCRPC en een HRR-mutatie waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van SAEs ten opzichte van abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Stakers werden alleen voor de gehele ITT-populatie gerapporteerd. In de olaparib-arm 69 van de 398 patiënten (17%) gestopt met de behandeling (i.e. olaparib) als gevolg van bijwerkingen. In de abirateron-arm waren 34 van de 396 patiënten (9%) gestopt met de behandeling (i.e. placebo) als gevolg van bijwerkingen.^[34] Het Zorginstituut heeft hiervoor een RR van 2,02 (95% BI: 1,37 – 2,97) berekend. Gelet op de MID van 1,25 is dit klinisch relevant.

GRADE-conclusie:

Olaparib in combinatie met abirateron resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) bij patiënten met mCRPC en een HRR-mutatie in een klinisch relevante verhoging van stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon.

3.4.1 *Overige overwegingen*

Saad et al. (2024) tolerabiliteit olaparib in combinatie met abirateron in HRR-subgroep^[40]

In maart 2024 is een publicatie verschenen van Saad et al. (2024) over de tolerabiliteit van het PROpel-regime.^[41] Hierin wordt van de HRR-subgroep het aantal adverse events (AEs) en graad ≥ 3 AEs gerapporteerd. In de olaparib-arm hadden 109/111 patiënten (98,2%) een AE, waarvan 47 patiënten (42,3%) een graad ≥ 3 AE. In de abirateron-arm hadden 106/115 patiënten (92,2%) een adverse event, waarvan 43 patiënten (37,4%) een graad ≥ 3 AE. De meest voorkomende AEs in respectievelijk de olaparib- en abirateron-arm waren vermoeidheid/asthenie (41,4% vs. 22,6%), anemie (38,7% vs. 16,2%), en nausea (27,0% vs. 8,7%). De meest voorkomende graad ≥ 3 AEs waren anemie (n = 14 [12,6%] vs. n = 3 [2,6%]) en longembolie (n = 7 [6,3%] vs. n = 1 [0,9%]). Ook hier is het belangrijk om te benadrukken dat de verkregen resultaten voorzichtig geïnterpreteerd dienen te worden, gezien er niet was gestratificeerd op HRR-mutatiestatus en de baseline patiëntkarakteristieken van de HRR-subgroep niet werden gerapporteerd. Hierdoor is het niet te beoordelen of er sprake was van een disbalans in prognostische factoren. Bij de GRADE beoordeling is uitgegaan van de eerder gerapporteerde SAEs voor de gehele ITT-populatie, gezien de genoemde onzekerheden daar niet van toepassing zijn. Tevens is er geen biologische rationale voor een verschil in bijwerkingen tussen de ITT- en HRR-populatie.

3.5 Ervaring

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

Tabel 3: Ervaring met olaparib vergeleken met abirateron.

	olaparib	abirateron
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X (2014)	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (2011)

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[2] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Geen verschillen in contra-indicaties.

Specifieke groepen

Geen verschillen in specifieke groepen.

Interacties

Geen verschillen in interacties.

Waarschuwingen en voorzorgen

Er is hematologische toxiciteit, waaronder anemie, neutropenie, trombocytopenie en lymfopenie, gemeld bij patiënten die werden behandeld met olaparib. Patiënten mogen pas starten met de behandeling met olaparib nadat zij zijn hersteld van hematologische toxiciteit veroorzaakt door een eerdere antikankerbehandeling. In de PROpel-studie kwam anemie vaker voor in de olaparib-arm (198/398 patiënten [49,7%]) versus de abirateron-arm (70/396 patiënten [17,7%]).^[34]

Er zijn gevallen van myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML) bekend bij gebruik van olaparib. Als MDS/AML vermoed wordt, dient de patiënt doorverwezen te worden naar een hematoloog voor nader onderzoek, waaronder beenmerganalyse en bloedafname voor cytogenetica. Als na onderzoek naar langdurige hematologische toxiciteit MDS/AML wordt vastgesteld, dient de behandeling met olaparib stopgezet te worden en de patiënt op passende wijze te worden behandeld. In de PROpel-studie waren 2 gevallen van MDS (0,5%) gemeld bij patiënten die werden behandeld met olaparib in combinatie met abirateron.^[34]

Veneuze trombo-embolische voorvallen, voornamelijk voorvallen van longembolie, kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met olaparib. Er werd een hogere incidentie waargenomen bij patiënten met mCRPC die ook androgeendeprivatietherapie kregen, vergeleken met andere goedgekeurde indicaties van olaparib. Patiënten dienen gemonitord te worden op klinische tekenen en symptomen van veneuze trombose en longembolie en op passende wijze behandeld te worden. In de PROpel-studie waren er meer gevallen van longembolie bij patiënten die behandeld werden met olaparib in combinatie met abirateron vergeleken met de controlearm (29/398 patiënten [7,3%] vs. 9/396 patiënten [2,3%]).^[34]

Er is pneumonitis, inclusief gevallen met fatale afloop, gemeld bij < 1,0% van de patiënten die olaparib kregen tijdens klinische studies. Als wordt vastgesteld dat er sprake is van pneumonitis, dient de behandeling met olaparib te worden stopgezet en de patiënt op de juiste wijze te worden behandeld. In de PROpel-studie kwam pneumonitis even vaak voor in beide behandelarmen (3 patiënten [0,8%] uit de olaparib-arm vs. 2 patiënten [0,5%] uit de abirateron-arm).^[34]

Vanwege het werkingsmechanisme (PARP-remming) van olaparib, kan dit middel schade toebrengen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen.

Overig

Klinische onderzoeken naar olaparib in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, waaronder middelen die het DNA aantasten, duiden erop dat er een risico bestaat op versterking en verlenging van myelosuppressieve toxiciteit. De combinatie van olaparib met vaccins of immunosuppressieve middelen is niet onderzocht. Daarom dient de nodige voorzichtigheid in acht genomen te worden indien deze geneesmiddelen samen met olaparib toegediend worden en moeten de patiënten nauwgezet gecontroleerd worden.

Conclusie toepasbaarheid: olaparib in combinatie met abirateron kent enkele additionele waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen ten opzichte van abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van olaparib in combinatie met abirateron is weergegeven in tabel 4. De aanbevolen dagelijkse dosis olaparib is 600 mg (tweemaal daags twee tabletten van 150 mg). Olaparib wordt gebruikt in combinatie met 1000 mg abirateron (eenmaal daags vier tabletten van 250 mg) en 10 mg prednison of prednisolon (tweemaal daags een tablet van 5 mg). De aanbevolen dosis voor abirateron is 1000 mg (eenmaal daags vier tabletten van 250 mg) in combinatie met 10 mg prednison of prednisolon (eenmaal daags een tablet van 10 mg).^[2, 39]

Conclusie gebruiksgemak: Er zijn geen grote verschillen in gebruiksgemak tussen olaparib in combinatie met abirateron ten opzichte van abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon.

Tabel 4: Gebruiksgemak van olaparib in combinatie met abirateron vergeleken met abirateron.

	<i>olaparib + abirateron</i>	<i>abirateron</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	2 dd 600 mg olaparib i.c.m. 1 dd abirateron 1000 mg+ 2 dd 5 mg prednison of prednisolon	1 dd 1000 mg abirateron 10 mg + 1 dd 10 mg prednison of prednisolon

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Olaparib in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC bij wie chemotherapie niet klinisch geïndiceerd is. Er wordt vergoeding aangevraagd voor een subgroep patiënten, namelijk mCRPC patiënten met een HRR-mutatie die niet eerder zijn behandeld met een NHA tot ziekteprogressie. Er bestaat een biologische rationale voor het gebruik van een PARP-remmer zoals olaparib bij patiënten met een HRR-mutatie. 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. De beroepsgroep ziet een vergelijkbare plaats voor olaparib in combinatie met abirateron als abirateron of enzalutamide. De effectiviteit van deze twee behandelingen is vergelijkbaar. Vanuit het perspectief van maatschappelijke verantwoordelijkheid wordt echter een voorkeur gegeven aan abirateron (vanwege de lagere prijs). Tevens is olaparib in combinatie met abirateron en prednison of prednisolon direct vergeleken met abirateron in de PROpel-studie. Hierdoor is de vergelijkende behandeling in dit rapport abirateron. Gezien de vergelijkbare effectiviteit van abirateron en enzalutamide wordt er vanuit gegaan dat de hier besproken conclusies ook van toepassing zijn op enzalutamide als vergelijkende behandeling.

Directe vergelijking met abirateron

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

- Ongeveer een derde (n=226) van de patiënten uit de gehele ITT-populatie (n=796) van de PROpel-studie had een HRR-mutatie, wat werd vastgesteld aan de hand van geaggregeerde tumorweefsel- en ctDNA data. Ten tijde van de finale OS-analyse was de mediane OS in de olaparib-arm van deze geaggregeerde HRR-subgroep niet bereikt, en bedroeg deze 28,5 maanden in de abirateron-arm. Een absoluut verschil in mediane overleving kan dus niet worden bepaald. Het relatieve effect op de algehele overleving in deze HRR-subgroep bedroeg HR 0,66 (95% BI: 0,45 – 0,95).
- Er werden ook analyses uitgevoerd in de HRR-subgroepen die door de afzonderlijke testmethodes werden verkregen. Met behulp van de tumorweefseltest werden 118 patiënten geïdentificeerd als HRR-gemuteerd, versus 198 patiënten met de ctDNA test. In de subgroepanalyse op basis van tumorweefseldata werd een HR van 0,63 (95% BI: 0,37 – 1,06) gevonden, versus een HR van 0,75 (95% BI: 0,51 – 1,10) in de analyse op basis van ctDNA data. De afzonderlijke HRR-subgroepanalyses waren dus niet statistisch significant.
- Er was niet gestratificeerd op HRR-mutatiestatus en de baseline patiëntkarakteristieken van de HRR-subgroep werden niet gerapporteerd. Hierdoor is het niet te beoordelen of er sprake was van een disbalans in prognostische factoren. Dit zorgt voor onzekerheid over de effectschatting. Tevens was er geen statistisch analyseplan voor de HRR-subgroep met daarin een formele powerberekening en een aangepast statistisch significantieniveau. De EMA had in haar wetenschappelijk advies echter wél aanbevolen om te stratificeren op basis van HRR-mutatiestatus en de subgroepanalyse met voldoende power op te zetten. Dit advies werd niet opgevolgd door de registratiehouder. Beter bewijs was dus zeker mogelijk geweest. De EMA benadrukt dan ook dat de resultaten van deze subgroepanalyse voorzichtig geïnterpreteerd dienen te worden, gezien de analyse als zijnde exploratief wordt beschouwd in vergelijking tot de primaire analyse in de ITT-populatie. Ook het Zorginstituut is van mening dat deze analyses dus als exploratief moeten worden beschouwd en benadrukt dat beter onderzoek zeker mogelijk was geweest. Dit tezamen genomen maakt de uitkomst zeer onzeker. Op basis van deze data is het onvoldoende aannemelijk dat toevoeging van olaparib aan abirateron resulteert in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving.

- rPFS was de primaire uitkomstmaat van de PROpel-studie en dient als surrogaatuitkomstmaat voor de uitkomst overleving. Omdat de resultaten van de finale OS-analyse reeds beschikbaar zijn, waarin de uitkomst overleving direct is gemeten, wordt er bij de GRADE conclusie uitgegaan van OS. Daarnaast is de correlatie tussen PFS en OS, evenals tussen PFS en KvL, in deze setting onzeker. De toevoeging van olaparib aan abirateron resulteert waarschijnlijk niet in een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Het verschil in FACT-P totaalscore tussen de behandelarmen bedroeg -0,54 (95% BI: -3,00 tot 1,92).
- Het veiligheidsprofiel van olaparib in combinatie met abirateron is slechter dan dat van abirateron alleen. De toevoeging van olaparib resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten (RR 1,27 [95% BI: 1,05 – 1,53]; berekend door het Zorginstituut) en in een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten (RR 2,02 [95% BI: 1,37 – 2,97]; berekend door het Zorginstituut). Deze gegevens wijzen erop dat de toevoeging van olaparib aan abirateron waarschijnlijk voor een hogere toxiciteit van de behandeling zorgt.
- Er zijn geen grote verschillen in gebruiksgemak en toepasbaarheid van olaparib in combinatie met abirateron ten opzichte van abirateron. Wel kent olaparib additionele waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.

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.^[42] De conclusie gelijke waarde is in dat geval geen optie.

Samenvattend gaat de toevoeging van olaparib aan abirateron in combinatie met prednison of prednisolon gepaard met een onzeker effect op de algehele overleving, terwijl de toxiciteit en het aantal patiënten dat de behandeling staken vanwege de bijwerkingen waarschijnlijk toenemen. Daarbij heeft toevoeging van olaparib waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Bij gebrek aan een klinische relevante verbetering op de gunstige effecten is een klinisch relevante toename in ongunstige effecten onacceptabel.

4.2 Eindconclusie

Toevoeging van olaparib aan abirateron in combinatie met prednison of prednisolon heeft bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC) en een HRR-mutatie geen aantoonbare meerwaarde en voldoet daarom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies
n.v.t.

5.2 Nieuw advies
n.v.t.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

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

Pubmed

("olaparib" OR "lynparza") AND "abiraterone" AND ("mCRPC" OR "metastatic castration-resistant prostate cancer") AND ("homologous recombination repair" OR "HRR")

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

Hits: 8

Cochrane

((olaparib):ti,ab,kw OR (lynparza):ti,ab,kw) AND (abiraterone):ti,ab,kw AND ((mCRPC):ti,ab,kw OR (metastatic castration-resistant prostate cancer):ti,ab,kw) AND ((HRR):ti,ab,kw OR (homologous recombination repair):ti,ab,kw)

Hits: 54

Relevante studies niet geïdentificeerd via Pubmed: 2

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
Saad, 2023 ^[34] Finale OS-analyse PROpel	Multinationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studie Follow-up duur in <i>censored patients</i> van de ITT-populatie: Behandelarm 36,6 maanden Controle arm 36,5 maanden Follow-up duur in de gehele ITT-populatie en in de HRR-subgroep werd niet gerapporteerd.	796 patiënten HRR-subgroep: 226 patiënten	≥18 jaar, histologisch of cytologisch bevestigd prostaataденоcarcinoom met ≥gedocumenteerde metastatische laesie op een botscan of computertomografie (CT) of magnetische resonantie (MRI) scan	Olaparib i.c.m. abirateron + prednison of prednisolon vs abirateron i.c.m. prednison of prednisolon	Imaging-based radiographic progression-free survival (rPFS), overall survival (OS), health-related quality of life (HRQoL, gemeten middels de FACT-P en BPI-SF), safety	Er werd niet gestratificeerd op HRR-mutatiestatus. De baseline patiëntkarakteristieken van de HRR-subgroep zijn niet gerapporteerd. Middels een subgroepanalyse is de effectiviteit van olaparib in combinatie met abirateron in meerdere vooraf gespecificeerde subgroepen bepaald, waaronder de HRR-subgroep De finale analyse van het primaire eindpunt rPFS werd gerapporteerd door Clarke et al. (2022). ^[35]
Clarke, 2022 ^[35] Finale rPFS-analyse PROpel	Zie hierboven voor studieopzet. Follow-up duur in <i>censored patients</i> van de ITT-populatie: Behandelarm 19,3 maanden Controle arm 19,4 maanden	Zie hierboven	Zie hierboven	Zie hierboven	Zie hierboven	Zie hierboven

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Yang, 2023 ^[43]	Systematic review waarin resultaten van de finale analyse van PROpel gerapporteerd worden. Geëxcludeerd omdat deze data reeds zijn meegenomen in de publicatie van Saad et al. (2023) ^[34]
Ratta, 2020 ^[44]	Systematic review waarin resultaten van de finale analyse van PROpel gerapporteerd worden. Geëxcludeerd omdat deze data reeds zijn meegenomen in de publicatie van Saad et al. (2023) ^[34]

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[2]	2024	Samenvatting van de productkenmerken olaparib
EMA / CBG ^[1]	2022	European Public Assessment Report (EPAR) olaparib
Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) ^[4]	2016 (concept herziene versie gepubliceerd in 2023)	Richtlijn prostaatacarcinoom

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	olaparib + abirateron (n=399)	placebo + abirateron (n=397)
Mediane leeftijd (spreiding) - jaren	69,0 (43-91)	70,0 (46-88)
Gleason score ^a - aantal (%)		
≥8	265 (66,4)	258 (65,0)
Missing	13 (3,3)	5 (1,3)
ECOG performance status ^b - aantal (%)		
0	286 (71,7)	272 (68,5)
1	112 (28,1)	124 (31,2)
Missing	1 (0,3)	1 (0,3)
Voorgaande behandeling met docetaxel - aantal (%)		
Ja	97 (24,3)	98 (24,7)
In mHSPC stadium	90 (22,6)	89 (22,4)
Voorgaande behandeling met een NHA ^c		
Ja	1 (0,3)	0
Locatie van metastasen ^d		
Bot	349 (87,5)	339 (85,4)
Lymfeklieren (<i>distant</i>)	133 (33,3)	119 (30,0)
Lymfeklieren (<i>locoregional</i>)	82 (20,6)	89 (22,4)
Prostaat en aangrenzende gebieden	47 (11,8)	46 (11,6)
Respiratoir (inclusief longen)	40 (10,0)	42 (10,6)
Lever	15 (3,8)	18 (4,5)
HRR-mutatiestatus (tumorweefseltest)		
HRRm	62 (15,5)	56 (14,1)
Non-HRRm	207 (51,9)	210 (52,9)
HRRm onbekend	130 (32,6)	131 (33,0)
HRR-mutatiestatus (ctDNA test)		
HRRm	98 (24,6)	100 (25,2)

Non-HRRm	269 (67,4)	267 (67,3)
HRRm onbekend	32 (8,0)	30 (7,6)
HRR-mutatiestatus (geaggregeerd) ^e		
HRRm	111 (27,8)	115 (29,0)
Non-HRRm	279 (69,9)	273 (68,8)
HRRm onbekend	9 (2,3)	9 (2,3)
BRCAm-prevalentie (geaggregeerd) ^e		
BRCA1	9 (2,3)	3 (0,8)
BRCA2	38 (9,5)	35 (8,8)
Mediane baseline serum PSA (IQR) – ug/L	17,90 (6,09-67,00)	16,81 (6,26-53,30)

* 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 abirateron, enzalutamide, apalutamide, darolutamide

d Patiënten kunnen op meerdere plekken metastasen hebben;

e Post-hoc analyse van geaggregeerde tumorweefsel en ctDNA data.

BRCAm = BRCA mutation, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HRRm = homologous recombination repair gene mutation, IQR = interquartile range, mHSPC = metastatic hormone-sensitive prostate cancer; NHA = new hormonal agent; serum-PSA = Serum Prostate-Specific Antigen.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Clarke et al. (2022), Saad et al. (2023)	●	●	●	●	●	●	?

Toelichting:

- PROpel is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. De primaire uitkomstmaat (rPFS) werd beoordeeld door een geblindeerde onderzoeker; tevens werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd op basis van onafhankelijke centrale geblindeerde review (BICR), welke vergelijkbare resultaten genereerde als de primaire analyse. In de ITT-populatie waren 50% van de patiënten (n=200) uit de olaparib-arm gecensoreerd t.o.v. 35% (n=139) in de abirateron-arm (*attrition bias*).
- Daarnaast zijn de baseline patiëntkarakteristieken van de behandelarmen in de HRR-subgroep niet gespecificeerd, aangezien deze enkel voor de gehele ITT-populatie zijn gerapporteerd. Het is hierdoor niet te beoordelen of er sprake was van een disbalans in prognostische factoren (*other bias*).

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking olaparib in combinatie met abirateron versus abirateron, beide in combinatie met prednison of prednisolon, bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom (mCRPC): GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	olaparib + abirateron	placebo + abirateron	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving: gemeten door overall survival (OS, HRR-subgroep; mediane follow-up duur in subgroep onbekend); klinische relevantiegrens: 12 weken en HR <0,7												
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	n.v.t.	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	48/111 (43.2%)	69/115 (60.0%)	HR 0.66 (0.45 tot 0.95)	146 minder per 1,000 (van 262 minder tot 19 minder)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven: gemeten met FACT-P (ITT-populatie); klinische relevantiegrens: verschil van 6-10 punten op FACT-P totaalscore												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	n.v.t.	niet ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	-0.54 (-3.00 tot 1.92)	-5,84 t.o.v. baseline in olaparib-arm vs. -5,30 in abirateron-arm	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Ernstige ongunstige effecten (SAEs, ITT-populatie); klinische relevantiegrens: default HR 0,75 – 1,25												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig ^d	ernstig ^e	niet gevonden	161/398 (40.5%)	126/396 (31.8%)	RR 1.27* (1.05 tot 1.53)	86 meer per 1,000 (van 16 meer tot 169 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Stakers als gevolg van ongunstige effecten (ITT-populatie); klinische relevantiegrens: default HR 0,75 – 1,25												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	69/398 (17.3%)	34/396 (8.6%)	RR 2.02* (1.37 tot 2.97)	88 meer per 1,000 (van 32 meer tot 169 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL

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

* Door het Zorginstituut berekend

Explanations

- De effectiviteit van olaparib in combinatie met abirateron is in de HRR-subgroep bepaald middels een subgropanalyse. Er was geen statistisch analyseplan voor de HRR-subgroep met daarin een formele powerberekening en een aangepast statistisch significantieniveau. Dit resulteert in onzekerheid over de effectschatting. Ook is het niet te beoordelen of er sprake was van gelijke baseline patiëntkarakteristieken in de HRR-subgroep, gezien deze alleen voor de gehele ITT-populatie zijn gerapporteerd. Er wordt daarom met 2 niveaus afgewaardeerd voor risk of bias.
- Het 95% betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van HR < 0,7.
- Het aantal patiënten dat de FACT-P heeft ingevuld, is niet gerapporteerd. Dit resulteert in onzekerheid over de effectschatting. Er is daarom sprake van een ernstig risico op bias.
- De data omtrent kwaliteit van leven, SAEs en stakers als gevolg van ongunstige effecten zijn alleen gerapporteerd voor de gehele ITT-populatie. Het is bij deze uitkomsten echter niet de verwachting dat dit verschil tussen de HRR-subgroep en de ITT-populatie, gezien hier geen biologische rationale voor is. Er wordt hier niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- Het 95% betrouwbaarheidsinterval doorkruist de default klinische relevantiegrens van RR 1,25.

Literatuur

1. European Medicines Agency. Assessment report Lynparza 2022.
2. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken Lynparza 2022.
3. Prostaatkankerstichting. Geraadpleegd op 14 februari 2024 via <https://prostaatkankerstichting.nl/prostaatkanker/wat-is-prostaatkanker/>.
4. Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). Richtlijn Prostaatacarcinoom. 2023. Geraadpleegd op 21 december 2023 via <https://www.nvu.nl/kwaliteitsbeleid/richtlijnen/actuele-richtlijnen/>.
5. European Association of Urology. Prostate cancer. 2022. Geraadpleegd op 14 februari 2024 via <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
6. Antoni van Leeuwenhoek. Prostaatkanker. Geraadpleegd op 14 februari 2024 via <https://www.avl.nl/alles-over-kanker/kankersoorten/prostaatkanker/#symptomen-prostaatkanker>.
7. Drudge-Coates L, Oh WK, Tombal B, et al. Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. Clin Genitourin Cancer 2018; 16: e411-e9.
8. Fizazi K, Tran N, Fein L, 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: 686-700.
9. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373: 737-46.
10. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). NKR cijfers: Overleving prostaatkanker. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://iknl.nl/nkr/nkr-cijfers>.
11. Westgeest HM, Kuppen MCP, van den Eertwegh AJM, 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: 871-9.
12. Olmos D, Lorente D, Alameda D, 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.
13. Jang A, Sartor O, Barata PC, et al. Therapeutic Potential of PARP Inhibitors in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Cancers (Basel) 2020; 12.
14. Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, et al. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. Journal of Hematology & Oncology 2021; 14: 51.
15. Zorginstituut Nederland (ZIN). Pakketadvies sluisgeneesmiddel darolutamide (Nubeqa®) voor de behandeling van uitgezaaide prostaatkanker 2023.
16. Stichting DUOS. TRIPLE AIM1. Geraadpleegd op 14 februari 2024 via <https://stichtingduos.nl/triple-aim1-mhspc-dataregistratie/>.
17. European Medicines Agency. Assessment report Akeega® 2023.
18. Bono dJS, Fizazi K, Saad F, 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.
19. Annala M, Struss WJ, Warner EW, et al. Treatment Outcomes and Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer. Eur Urol 2017; 72: 34-42.
20. Nientiedt C, Heller M, Endris V, et al. Mutations in BRCA2 and taxane resistance in prostate cancer. Sci Rep 2017; 7: 4574.
21. van Dessel LF, van Riet J, Smits M, et al. The genomic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancers reveals multiple distinct genotypes with potential clinical impact. Nat Commun 2019; 10: 5251.
22. Bungaro M, Buttigliero C and 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: 726-41.
23. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, 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: 1730-9.
24. Nederlandse Vereniging Medische Oncologie (NVMO). KNT-lijst prostaatacarcinoom. 2024. Geraadpleegd op 26 augustus 2024 via <https://www.nvmo.org/wp-content/uploads/2024/07/KNT-lijst-Prostaatacarcinoom-v1-2024-06-11.pdf>.

25. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). Update (M)KNT-lijsten. 2024. Geraadpleegd op 8 april 2024 via <https://www.nvmo.org/2024/01/update-mknt-lijsten/>.
26. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). Moleculaire diagnostiek. 2024. Geraadpleegd op 15 april 2024 via <https://www.nvmo.org/zorg/moleculaire-diagnostiek/>.
27. Nederlandse Vereniging Medische Oncologie (NVMO). Olaparib toegevoegd aan abirateron en prednison bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom. 2024. Geraadpleegd op 25 april 2024 via <https://www.nvmo.org/bom/olaparib-toegevoegd-aan-abirateron-en-prednison-bij-gemetastaseerd-castratieresistent-prostaatcarcinoom/?meta>.
28. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020; 31: 1119-34.
29. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). Over de adviezen. Geraadpleegd op 8 april 2024 via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
30. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). NFPSI-17. Geraadpleegd op 8 april 2024 via <https://www.facit.org/measures/nfpsi-17>.
31. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). FACT-P. Geraadpleegd op 8 april 2024 via <https://www.facit.org/measures/fact-p>.
32. Beaumont JL, Butt Z, Li R, et al. Meaningful differences and validity for the NCCN/FACT-P Symptom Index: An analysis of the ALSYMPCA data. *Cancer* 2019; 125: 1877-85.
33. Cella D, Nichol MB, Eton D, et al. 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: 124-9.
34. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 1094-108.
35. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evidence* 2022; 1: EVIDoa2200043.
36. Ciani O, Buyse M, Drummond M, et al. Use of surrogate end points in healthcare policy: a proposal for adoption of a validation framework. *Nature Reviews Drug Discovery* 2016; 15: 516-.
37. Woo S, Suh CH, Wibmer AG, 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: 69-79.
38. Kovic B, Jin X, Kennedy SA, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 1586-96.
39. European Medicines Agency. SmPC Zytiga® 2016.
40. Saad F, Armstrong AJ, Oya M, et al. Tolerability of Olaparib Combined with Abiraterone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Further Results from the Phase 3 PROpel Trial. *Eur Urol Oncol* 2024.
41. Nederlandse Vereniging Medische Oncologie (NVMO). Olaparib bij gemetastaseerd castratieresistent BRCA-gemuteerd prostaatcarcinoom na eerdere behandeling met enzalutamide of abirateron. 2020. Geraadpleegd op 8 april 2024 via <https://www.nvmo.org/bom/olaparib-bij-gemetastaseerd-castratieresistent-brca-gemuteerd-prostaatcarcinoom-na-eerdere-behandeling-met-enzalutamide-of-abirateron/?meta>.
42. Zorginstituut Nederland (ZIN). Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. 2015. Geraadpleegd op 15 april 2024 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>.
43. Yang J, Xiong X, Zheng W, et al. Combining Novel Hormonal Therapies with a Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Emerging Evidence. *Curr Oncol* 2023; 30: 10311-24.
44. Ratta R, Guida A, Scotté F, et al. PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23: 549-60.