

Kenmerk: ZN-SWP-2023-002
Betreft: Duiding aanspraakstatus olaparib als onderhoudsbehandeling van BRCA1/2-gemuteerd gemetastaseerd pancreascarcinoom, bij patiënten zonder ziekteprogressie na eerstelijns chemotherapie.
ID 2814
Datum: 22 augustus 2023

=====

Inleiding

Olaparib is per juli 2020 geregistreerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2-mutaties, met gemetastaseerd adenocarcinoom van de alvleesklier. Het gaat om patiënten welke geen progressie vertonen na een minimum van 16 weken platina-bevattende therapie binnen een eerstelijns chemotherapie regime.^[1]

De registratie van olaparib bij deze therapeutische indicatie is gebaseerd op de resultaten van de POLO-studie, een dubbelblind gerandomiseerd fase III onderzoek.^[2] De commissie BOM (CieBOM) heeft in september 2020 geconcludeerd dat het resultaat op de primaire uitkomstmaat (progression free survival; PFS) van de POLO-studie voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de destijds geldende PASKWIL-criteria.^[3] Belangrijke opmerking bij dit advies was dat het destijds nog te vroeg was om een overlevingsvoordeel aan te tonen.

Eind 2020 hebben de gezamenlijke zorgverzekeraars op basis van de toen beschikbare klinische gegevens en het positieve CieBOM advies geconcludeerd dat toepassing van olaparib bij deze geregistreerde indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' (SW&P). Vanaf december 2020 is de toepassing van olaparib bij deze geregistreerde indicatie declareerbaar via add-on code ID2814.

Sinds de initiële duiding van olaparib bij ID2814 in 2020 is relevante nieuwe informatie beschikbaar gekomen, waardoor gezamenlijke zorgverzekeraars (CieBAG) een herbeoordeling hiervan noodzakelijk achten. In dit document wordt de uitkomst van deze herbeoordeling gepresenteerd.

Nieuwe relevante informatie

In 2022 zijn de definitieve resultaten van de algehele overleving (overall survival; OS) uit de POLO studie gepubliceerd.^[4] Daarnaast is eerder gepubliceerde kritiek op de studie-opzet van de POLO-studie^[5] meegenomen bij deze herbeoordeling.

Toelichting en argumentatie

De CieBAG concludeert op basis van de nieuw beschikbare informatie dat toepassing van olaparib bij ID2814 niet meer voldoet aan het wettelijke criterium SW&P. Dit standpunt is voor publicatie aan de registratiehouder, NFK en NVMO voorgelegd.

Binnen bepaling van Stand van Wetenschap en Praktijk wordt uitgegaan van de richtlijnen van het Zorginstituut. Conform het Zorginstituut gaat de CieBAG primair uit van de gemeten algehele overleving (OS). Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd tot hetzij radiologische ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, kan mee worden gewogen indien gegevens over OS niet doorslaggevend zijn. Dit is bijvoorbeeld gebeurt in de originele beoordeling eind 2020. Naast de OS worden ook kwaliteit van leven en de ongunstige effecten meegewogen.

Dit oordeel van CieBAG is gebaseerd op de volgende bevindingen:

1. De prognose van patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom is slecht. Met FOLFIRINOX, de huidige standaardchemotherapie, bedraagt de mediane totale overleving (OS) 11 maanden, ongeacht de BRCA status. In de POLO studie werd een mediane overleving in de controlegroep gevonden van 19,2 maanden, dit betreft specifiek de BRCA-gemuteerde populatie.^[3-4] Conform het Zorginstituut gaat voor de CieBAG de voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS). Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd tot hetzij radiologische ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, kan mee worden gewogen indien gegevens over OS niet doorslaggevend zijn.^[3,5] Aangezien nieuwe OS data beschikbaar zijn, wordt een herbeoordeling uitgevoerd op basis van deze nieuw beschikbare data.
2. In de definitieve analyse van de POLO-studie werd tussen de behandelarmen geen klinisch relevant en statistisch significant verschil in OS waargenomen. Mediane OS in de olaparib arm was 19,0 maanden versus 19,2 maanden in de controle (placebo) arm (HR=0,83 CI_{95%} 0,56 – 1,22; p=0,3487).^[4]
3. In de POLO-studie werden patiënten welke na 16 weken geen progressie op FOLFIRINOX (of vergelijkbare chemotherapie) hadden overgezet op olaparib. Hierdoor zijn op dit moment feitelijk 3 opties voor patiënten waarbij optie a werd vergeleken met optie b in de POLO studie. Optie c was de Nederlandse standaardbehandeling tot introductie van olaparib en werd niet vergeleken met optie a en b. .
 - a. Na ≥ 16 weken FOLFIRINOX overstappen naar olaparib
 - b. Na ≥ 16 weken FOLFIRINOX stoppen met behandeling
 - c. Na ≥ 16 weken FOLFIRINOX doorgaan met behandeling tot onacceptabele bijwerkingen of tot 24 weken.

4. Er zijn een aantal kritische kanttekeningen te plaatsen bij de opzet van de POLO-studie. Naast de kritiek op de keuze voor PFS als primair eindpunt is er tevens kritiek op de vergelijkende behandelarm, welke als inferieur kan worden beschouwd ten opzichte van de huidige klinische praktijk. De eerstelijns therapie met 16 weken platina-bevattende chemotherapie als controle arm is een inferieure behandeling t.o.v. de standaardbehandeling, namelijk 24 weken FOLFIRINOX (of tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit).^[3] Grofweg 50% van de patiënten in beide behandelarmen werd langer dan 20 weken behandeld met eerstelijns chemotherapie.^[4-5]
5. In de olaparib arm werd meer toxiciteit gerapporteerd. Graad 3 bijwerkingen (49% vs 25%), ernstige bijwerkingen (serious adverse events; 31% vs. 16%), behandelinterruptie vanwege bijwerkingen (41% vs. 6%) en staken van de behandeling vanwege bijwerkingen (9% vs. 2%) werden allen aanzienlijk vaker gemeld in de olaparib arm.^[4]
6. Er werd tussen de beide behandelarmen van de POLO-studie geen verschil in kwaliteit van leven gerapporteerd.^[3]

Conclusie

Het is onvoldoende zeker of olaparib bij deze indicatie (ID 2814) een (meer)waarde heeft of een gelijke therapeutische waarde heeft t.o.v. de standaardbehandeling. De standaardbehandeling waarbij na 16 weken behandelen met FOLFIRINOX besloten wordt tot stoppen met behandelen of doorgaan tot maximaal 24 weken. Concluderend:

- Patiënten die na minimaal 16 weken FOLFIRINOX werden omgezet naar olaparib leefden niet klinisch relevant en statistisch significant langer dan de patiënten die placebo ontvangen.
- Verder hebben patiënten meer bijwerkingen door olaparib en is er geen betere kwaliteit van leven gemeten.

Om deze redenen kan geen meerwaarde t.o.v. placebo worden geconcludeerd. De behandeling voldoet daarmee niet aan stand van wetenschap en praktijk.

Wat betekent dit voor de vergoeding?

De aanspraakstatus van ID 2814 van olaparib; als onderhoudsbehandeling van BRCA1/2-gemuteerd gemetastaseerd pancreascarcinoom, bij patiënten zonder ziekteprogressie na eerstelijns chemotherapie (ID2814) zal per 1 oktober 2023 gewijzigd worden van Ja naar Nee. Bij aanspraak 'Nee' kan er altijd een individuele machtiging worden aangevraagd bij de zorgverzekeraar.

Voor patiënten die voor 1 oktober 2023 met deze behandeling gestart zijn adviseert de CieBAG de verzekeraars mee te gaan in verzoeken om de onderhoudstherapie te continueren/af te maken. Hiervoor bestaat de mogelijkheid om voor een individuele patiënt een persoonlijke machtiging bij de betreffende zorgverzekeraar aan te vragen. De prestatie kan dan, na toestemming van de zorgverzekeraar, vervolgens bij de verzekeraar gedeclareerd worden op code 9999995.

GRADE profiel

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Olaparib	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overall survival (follow up: range 19 maanden tot 19.2 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	61/92 (66.3%)	47/62 (75.8%)	HR 0.83 (0.56 tot 1.22)	66 minder per 1.000 (from 210 minder tot 65 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. 27% crossover from placebo to olaparib. This could underestimate the effect. Up to 24 weeks of FOLFIRINOX is standard treatment in the Netherlands, because of this the effect is probably overestimated.

Referenties

¹ Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Lynparza.

² Golan, *et al.* Maintenance olaparib for germline BRCA mutated metastatic pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2019;381(4):317-27.

³ <https://www.nvmo.org/bom/onderhoudsbehandeling-met-olaparib-bij-gemetastaseerd-pancreascarcinoom/?meta>

⁴ Kindler, *et al.* Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:3929-3939.

⁵ Nishikawa, *et al.* Olaparib for BRCA Mutant Pancreas Cancer: Should the POLO Trial Change Clinical Practice? *Cancer* 2020;126(18):4087-4088.