

Kenmerk: ZN-SWP- 2025-003
Betreft: Standpunt inzake vergoeding rucaparib als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie.
Datum: 19 juni 2025

=====



Onlangs heeft het Zorginstituut een rapport gepubliceerd naar aanleiding van de nieuw beschikbare data over de overleving voor de PARPi die reeds in het basispakket waren opgenomen.

Rucaparib is geregistreerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie. Rucaparib werd onbedoeld niet in de sluis geplaatst, daarom duidt CieBAG in dit geval de 'stand van wetenschap en praktijk', zoals bedoeld door het Zorginstituut Nederland (ZIN).¹

Historie registratie en vergoeding rucaparib

Rucaparib, een PARP-inhibitor, is begin 2020 op de Nederlandse markt beschikbaar gekomen voor:

1. Onderhoudsbehandeling bij patiënten met een gerecidiveerd ovariumcarcinoom onafhankelijk van een BRCA-mutatie of homologe-recombinatiedeficiëntie (HRD). Deze aanspraak is per 1 december 2022 vervallen vanwege het ontbreken van een effect op de algehele overleving in de ARIEL 3 studie. (1) De resultaten van de ARIEL 3 studie zijn nooit peer-reviewed gepubliceerd, wel zijn deze sinds 15 november 2023 opgenomen in de SMPC. (2)
2. Behandeling voor patiënten met platinagevoelige, gerecidiveerde of progressieve en BRCA-gemuteerde (kiembaan en/of somatisch) epitheliale eierstokkanker van een hoge graad, eileiderkanker of primaire buikvlieskanker, die zijn behandeld met twee of meer eerdere lijnen van op platina gebaseerde chemotherapie, en die niet in staat zijn om verdere op platina gebaseerde chemotherapie te verdragen.
Bij deze indicatie is vanwege een negatief effect op overleving in de rucaparib-arm de registratie door EMA teruggetrokken, de aanspraak is vervallen per november 2022. (3) Deze data is in februari 2025 gepubliceerd. (4)

In december 2023 heeft de Europese Commissie goedkeuring gegeven aan een indicatieuitbreiding van rucaparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom op basis van de ATHENA-MONO studie. (5) Deze indicatie is destijds niet in de sluis geplaatst ondanks dat deze wel voldoet aan de daarvoor gestelde criteria. (6)

Naar aanleiding van recent advies van cieBOM (7) en de ATHENA-MONO studie (5) heeft cieBAG deze indicatie beoordeeld.

¹ [Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023 | Publicatie | Zorginstituut Nederland](#)

Conclusie stand van wetenschap en praktijk:

Op dit moment is er onvoldoende bewijs om te concluderen dat rucaparib een klinisch relevante meerwaarde heeft als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie. Er zijn geen aanwijzingen voor langere overleving of een betere kwaliteit van leven. De kans op ernstige bijwerkingen is wel vergroot.

Daarmee voldoet rucaparib als monotherapie voor deze indicatie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Onderbouwing en overwegingen:

- **Conclusies op basis van bewijs:**
 - Er is enkel effect op progressievrije overleving (PFS) aangetoond, op basis van bewijs van zeer lage kwaliteit.
 - Er is geen bewezen correlatie tussen PFS en cruciale patiënt-relevante uitkomstmaten zoals algehele overleving (OS) en kwaliteit van leven (QoL). De relatie tussen PFS en OS bij behandeling met PARP-remmers (PARPi) is aantoonbaar zwak, zoals ook blijkt uit het rapport van Zorginstituut Nederland (ZIN).
 - De studie toont geen aanwijzingen voor een positief effect op overleving of op kwaliteit van leven.
 - De kans op ongunstige effecten (ernstige bijwerkingen) is klinisch relevant verhoogd.
- **Risico's en methodologische bezwaren:**
 - Er is sprake van risico op bias in de studie, wat het vertrouwen in de uitkomstmaat PFS verder verlaagt.
- **Beoordeling in lijn met ZIN-methodiek:**
 - cieBAG is gehouden aan de methodiek en redeneringen van ZIN in haar recente rapport 'herbeoordeling PARP-remmers'.

Methode

Conform werkwijze van het Zorginstituut Nederland gaat bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk de voorkeur uit naar OS. Alleen als de gegevens over OS niet voldoende matuur zijn kan worden gekeken naar surrogaat uitkomstmaten zoals RFS. Verder kijkt CieBAG conform werkwijze van het Zorginstituut Nederland naar de kwaliteit van leven (QoL), ernstige ongunstige effecten en stakers vanwege ongunstige effecten. De volgende klinische relevantiegrenzen worden gehanteerd:

- Klinische relevantiegrens OS: de cieBOM hanteert voor adjuvante behandelingen een winst op OS na minstens 3 jaar mediane follow-up van $>5\%$ als grens voor een positief advies. Een winst op OS van $>3\%$ is ook klinisch relevant als de HR $<0,7$ is. Voor DFS (of EFS) hanteert de cieBOM als klinische relevantiegrens een HR van $<0,6$ voor een voorlopig positief advies met een herbeoordeling zodra gegevens over algehele overleving beschikbaar zijn, maar na een maximale mediane follow-up duur van 10 jaar.²
- Voor de QoL, ernstige ongunstige effecten en stakers: 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.³

Uitgangspunten bij deze beoordeling

Bij deze concept beoordeling wordt de lijn van redenering gevolgd van het ZIN rapport "Herbeoordeling PARP-remmers" en andere ZIN rapporten betreffende PARP-remmers.⁴

Een aantal uitgangspunten die in deze rapporten worden genoemd zijn bij deze beoordeling van belang:

- Voorwaarden om een surrogaatuitkomstmaat mee te nemen in de beoordeling is dat a) over de cruciale uitkomstmaat OS geen uitspraak te doen is, en b) de surrogaatuitkomstmaat een goede voorspeller is voor het effect op de cruciale uitkomst overleving.⁵
- De progressievrije overleving blijkt geen goede voorspeller voor het effect op overleving te zijn bij behandeling met PARP-remmers.⁴
- Een klinisch relevant effect op de progressievrije overleving blijkt zich bij behandeling met PARP-remmers in veel gevallen niet te vertalen in een klinisch relevant effect op de algehele overleving, wanneer naar de finale overlevingsdata wordt gekeken. Een van de redenen waardoor een langere progressievrije overleving zich niet vertaalt in een langere overleving is het feit dat ziekteprogressie arbitrair wordt gedefinieerd als een toename van 30% in de tumordiameters, zonder dat dit berust op een biologische rationale. De PASKWIL2023-criteria stellen dezelfde klinische relevantiegrens voor de progressievrije overleving als voor de overleving. De klinische relevantiegrenzen die worden gehanteerd voor de progressievrije overleving en de algehele overleving zijn hetzelfde (allebei HR $<0,70$). In de praktijk zien we vrijwel nooit een een-op-een-correlatie tussen de progressievrije overleving en de algehele overleving (oftewel: één maand langer progressievrij leven resulteert in één maand langer leven).

² <https://www.nvmo.org/bom/adjuvant-dabrafenib-in-combinatie-met-trametinib-bij-stadium-iii-melanoom/?meta>

³ [Pakketadvies sluisgeneesmiddel dabrafenib in combinatie met trametinib \(Tafinlar® en Mekinist®\) bij de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met stadium III melanoom \(herbeoordeling\)](#)

⁴ [Standpunt - Verandering vergoeding PARP-remmers voor de behandeling van eierstokkanker en borstkanker | Standpunt | Zorginstituut Nederland](#)

⁵ [Advies - niet vergoeden niraparib-abirateron \(Akeega®\) voor de behandeling van uitgezaaide prostaatkanker | Advies | Zorginstituut Nederland](#)

Dit betekent dat als een behandeling resulteert in een effect op de progressievrije overleving die deze lat nét haalt, dit vrijwel nooit zal resulteren in een effect op de overleving die ook deze lat haalt.⁴

- Hoewel de puntschatter lager is dan 0,7, kan de absolute winst in OS van deze immature data nog niet berekend worden. Om deze reden kan er nog niet met veel zekerheid worden bepaald of de data voldoen aan de PASKWIL2023 criteria (absoluut effect van meer dan 16 weken en HR < 0,70).
- Cross-over is niet per definitie een reden om minder vertrouwen te hebben in het gevonden effect. In situaties waarin een bewezen effectieve behandeling in een eerdere lijn wordt onderzocht, is cross-over vanuit de controlegroep naar de interventie juist wenselijk aangezien dit de standaardbehandeling in de praktijk weerspiegelt.
- Een gebrek aan statistische power kan de kans op een type II fout (vals negatief) laten toenemen. Het Zorginstituut kan echter alleen tot een positief advies komen als met voldoende zekerheid kan worden geconcludeerd dat er sprake is van een klinisch relevant effect.
- Een te kleine steekproefgrootteomvang kan zich uiten in een breed 95%-BI. Als het 95%-BI hierdoor de klinische relevantiegrens doorkruist, wordt de kwaliteit van het bewijs over het gevonden effect op de overleving verlaagd. Het geeft namelijk onzekerheid over of er wel of niet sprake is van een klinisch relevant effect.
- Het is (nog) niet aangetoond dat de progressievrije overleving invloed heeft op de kwaliteit van leven van patiënten. In de (her)beoordelingen wordt kwaliteit van leven enkel wanneer het direct gemeten wordt meegenomen als cruciale uitkomst.

Uitkomsten literatuursearch

De ATHENA-MONO studie werd beoordeeld.

ATHENA-MONO studieopzet

De ATHENA-studie (GOG-3020/ENGOT-ov45) is een internationaal onderzoek, uitgevoerd in 200 centra verspreid over 24 landen. Deelnemers waren ≥ 18 jaar oud met nieuw gediagnosticeerde, histologisch bevestigde, gevorderde epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneale kanker (FIGO stadium III-IV). Patiënten toonden respons na behandeling met platinumhoudende chemotherapie. Patiënten in de studie hadden een ECOG-status van 0-1 en beschikbaar tumorweefsel.

Binnen 8 weken na de laatste chemotherapiedosis werden patiënten willekeurig toegewezen aan rucaparib (oraal) met placebo-infuus of orale placebo met placebo-infuus (verhouding 4:1). De stratificatie was gebaseerd op HRD-classificatie, ziektestatus en type chirurgie. Behandelaren en patiënten waren geblindeerd voor de toewijzing.

De HRD-status (inclusief BRCA-mutaties en loss of heterozygosity [LOH]) werd centraal getest. Beoordelingen van ziekteprogressie en veiligheid werden uitgevoerd volgens vaste schema's, inclusief beeldvorming en bijwerkingenrapportage.

Uitkomstmaten:

De primaire uitkomstmaat was progressievrije overleving (PFS) beoordeeld door onderzoekers volgens RECIST-criteria. Secundaire uitkomsten omvatten algehele overleving (OS), responspercentages (ORR) en duur van de respons (DOR). Exploratief werden subgroepanalyses en patiëntgerapporteerde uitkomsten onderzocht.

Statistische analyse:

De significantiedrempel werd vastgesteld op $P \leq .025$. De analyse volgde een hiërarchische volgorde, waarbij PFS in HRD-patiënten eerst werd beoordeeld.

Voor deze beoordeling werden relevante publicaties en de EPAR geraadpleegd.⁶

Samenvatting van de resultaten

Volgens de step-down multiple comparison procedure, werd de investigator-assessed PFS eerst geanalyseerd in de HRD populatie (185 [43,3%] patiënten in de rucaparib-groep en 49 [44,1%] patiënten in de placebogroep). De mediane PFS was 28,7 maanden (95% CI, 23,0 tot niet bereikt) in de rucaparib groep versus 11,3 maanden (95% CI, 9,1 tot 22,1) in de placebogroep (log-rank P 0.0004; HR, 0,47; 95% CI, 0,31 tot 0,72). In de ITT-populatie was de mediane PFS 20,2 maanden (95% CI, 15,2 tot 24,7) in de rucaparib groep versus 9,2 maanden (95% CI, 8,3 tot 12,2) in de placebogroep (log-rank P 0.0001; HR, 0,52; 95% CI, 0,40 tot 0,68]. Na 24 maanden was 45,1% van de met rucaparib behandelde patiënten in de ITT-populatie progressievrij versus 25,4% in de placebo-groep. De subgroepanalyses van de investigator-assessed PFS (invPFS) in de ITT-populatie toonden dat er een groter klinisch voordeel was met rucaparib versus placebo voor alle subgroepen, inclusief de HRD classificatie subgroepanalyses: BRCA-mutant, BRCA wild-type/LOH hoog, en BRCA wild-type/LOH laag.

Table 21 Summary of efficacy results

Analysis Population/Subgroup	Events/N (%)		Kaplan-Meier Analysis ^a Rucaparib vs Placebo	Cox Proportional Hazard ^b Rucaparib vs Placebo
PRIMARY ENDPOINT				
invPFS ^c	Rucaparib	Placebo	Medians (months) Log-rank p-value	Hazard Ratio (95% CI) p-value
HRD	80/185 (43.2)	31/49 (63.3)	28.7 vs 11.3 p = 0.0004	0.47 (0.31, 0.72) p = 0.0005
ITT	230/427 (53.9)	78/111 (70.3)	20.2 vs 9.2 p = <.0001	0.52 (0.40, 0.68) p = <.0001
tBRCA	30/91 (33.0)	14/24 (58.3)	NR vs 14.7 p = 0.0041	0.40 (0.21, 0.75) p = 0.0045
Non-tBRCA LOH ^{high}	50/94 (53.2)	17/25 (68.0)	20.3 vs 9.2 p = 0.0584	0.58 (0.33, 1.01) p = 0.0524
Non-tBRCA LOH ^{low}	120/189 (63.5)	35/49 (71.4)	12.1 vs 9.1 p = 0.0284	0.65 (0.45, 0.95) p = 0.0260
Non-tBRCA LOH ^{unknown}	30/53 (56.6)	12/13 (92.3)	17.5 vs 8.9 p = 0.0068	0.39 (0.20, 0.78) p = 0.0072
KEY SECONDARY AND EXPLORATORY ENDPOINTS				
bicrPFS ^c	Rucaparib	Placebo	Medians (months) Log-rank p-value	Hazard Ratio (95% CI) p-value
HRD	63/185 (34.1)	27/49 (55.1)	NR vs 9.9 p = 0.0004	0.44 (0.28, 0.70) p = 0.0005

Bijgewerkte OS-gegevens (data cut-off 9 maart 2023):

Bij de data cut-off van 9 maart 2023 was de maturiteit van de algehele overleving (OS) toegenomen tot 35% (186 van 538 patiënten), vergeleken met 25% (133 van 538 patiënten) bij de data cut-off van 23 maart 2022 voor de ITT-populatie.

⁶ Rubraca; INN-rucaparib

Beoordeling op relevante uitkomsten volgens GRADE

Overleving gemeten door algehele overleving (OS):

1. Bijgewerkte OS-gegevens (data cut-off 9 maart 2023):

Bij de data cut-off van 9 maart 2023 was de maturiteit van de algehele overleving (OS) toegenomen tot 35% (186 van 538 patiënten), vergeleken met 25% (133 van 538 patiënten) bij de data cut-off van 23 maart 2022 voor de ITT-populatie.

GRADE beoordeling:

a. Risk of bias:

- De gekozen block-randomisatie (blokken van 10) in combinatie met de 4:1 verhouding leidt tot mogelijk meer discrepanties in baseline karakteristieken. In dit geval zien we een mogelijk relevante disbalans met betrekking tot de volgende belangrijke prognostische karakteristieken:
 - Een verschil tussen het aantal patiënten met radiologische complete response na eerstelijns platinum (CR in 17,1% vs 9,9%) of 20,5 vs 8,2 in HRD groep. Radiologische restziekte na eerstelijns behandeling levert een verhoogde kans op progressie op.
 - Verschil in "prior bevacizumab" tijdens de eerste lijn chemo: 19.7% vs. 10.8%. Onderhoudsbehandeling met bevacizumab was niet toegestaan, maar gelijktijdige behandeling met eerstelijnschemotherapie wel. Onduidelijk is wat het effect hiervan is.
 - Mogelijk een relevante disbalans met betrekking tot het aantal patiënten met stadium IV ziekte (24.4% in de rucaparib- vs. 29.7% in de placebo-groep).

▪ Blinding: -

- Incomplete outcome data: interim analyse op 35% van de events (finale analyse van OS is gepland bij 70% van de events, informatiefraction = 50%).

▪ Selective reporting: -

▪ Other sources:

Het effect van de beide behandelarmen is niet constant over de tijd. Dit is te zien aan de OS Kaplan-Meier curve van de ITT-populatie die meerdere malen kruist. Er wordt daarom niet voldaan aan de proportional hazards assumptie. De hazard ratio kan in een dergelijk geval een groter effect weerspiegelen terwijl er in werkelijkheid sprake is van een klein absoluut effect.

De in de EPAR genoemde cox-regressieanalyse met gerapporteerde HR van 0,83 is daarom niet informatief.^{7,8}

Op basis van het aantal events is het absolute verschil in events tussen beide armen -4.1%, met een 95% confidence interval van (-14.2% - 6.0%).

Overigens kruist de Kaplan-Meier curve ook in de HRD populatie.

Conclusie: eenmaal afwaarderen vanwege disbalans tussen behandelarmen en vanwege het feit dat dit een interim analyse betreft met een informatiefraction van 50%.

b. Inconsistentie:

Op uitkomst (OS) is er sprake van een serious inconsistentie, vanwege:

- In de voorlopige OS data in de BRCam groep, is het percentage OS events in de rucaparib groep hoger, zo blijkt uit de EPAR (HR 1.51 [0.47 – 4.86]). Dat zou men niet verwachten op basis van biologische werking. Van de 24 placebo patiënten

⁷ Royston P and Parmar MKB. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. BMC Medical Research Methodology 2013; 13: 152. via 10.1186/1471-2288-13-152.

⁸ Han K and Jung I. Restricted Mean Survival Time for Survival Analysis: A Quick Guide for Clinical Researchers. Korean J Radiol 2022; 23: 495-9. via 10.3348/kjr.2022.0061

hebben er 13 nog subsequente therapie gehad. Slechts 4 patiënten daarvan kregen PARPi in de tweede lijn. Het is opmerkelijk dat er meer OS events zijn in de BRCAm groep die behandeld zijn met eerstelijns rucaparib. In deze groep zou je het grootste effect verwachten. Dat geeft een inconsistent effect weer.

- Rucaparib liet ondanks verschil in PFS geen OS winst zien in de latere lijnen: in 2022 de registratie voor rucaparib voor patiënten met platinum-sensitieve gemetastaseerd/relapsed ovariumcarcinoom met somatische/germline BRCAm in Europa reeds teruggetrokken op basis van negatieve OS data in de ARIEL4 studie: (HR = 1.31 [95% CI: 1.00, 1.73]). Rucaparib in de recidief setting (ARIEL3 trial) liet tevens geen OS winst zien.
- c. Indirect bewijs:
 - Slechts 13 patiënten in de placebo-arm (16%) zijn na recidief behandeld met platinum-bevattende chemotherapie en een PARPi. Gezien de design van de studie zou men meer cross-over verwachten, en is deze groep dus mogelijk onderbehandeld.
- d. Onnauwkeurigheid: 95% BHI gaat over HR <0,70 en 1,0 heen
Conclusie: eenmaal afwaarden.

GRADE conclusie: er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat maintenance rucaparib voor patiënten met stadium III/IV hooggradig sereus of endometroid ovariumcarcinoom na primaire of intervaldebulking en minstens partiële respons op chemotherapie resulteert in een klinisch relevant effect op overleving voor de totale populatie.

Progressie-vrije overleving als surrogaat uitkomstmaat voor OS

1. In de ITT-populatie was de mediane PFS 20,2 maanden (95% CI, 15,2 tot 24,7) in de rucaparib groep versus 9,2 maanden (95% CI, 8,3 tot 12,2) in de placebogroep (log-rank P 0.0001; HR, 0,52; 95% CI, 0,40 tot 0,68]. Na 24 maanden was 45,1% van de met rucaparib behandelde patiënten in de ITT-populatie progressievrij versus 25,4% met placebo.

GRADE beoordeling:

- a. Risk of bias:
 - De gekozen block-randomisatie (blokken van 10) in combinatie met de 4:1 verhouding leidt tot mogelijk meer discrepanties in baseline karakteristieken. In dit geval zien we een mogelijk relevante disbalans met betrekking tot de volgende belangrijke prognostische karakteristieken:
 - Een verschil tussen het aantal patiënten met radiologische complete response na eerstelijns platinum (CR in 17,1% vs 9,9%) of 20,5 vs 8,2 in HRD groep. Radiologische restziekte na eerstelijns behandeling levert een verhoogde kans op progressie op.
 - Verschil in "prior bevacizumab" tijdens de eerste lijn chemo: 19.7% vs. 10.8%. Onderhoudsbehandeling met bevacizumab was niet toegestaan, maar gelijktijdige behandeling met eerstelijnschemotherapie wel. Onduidelijk is wat het effect hiervan is.
 - Mogelijk een relevante disbalans met betrekking tot het aantal patiënten met stadium IV ziekte (24.4% in de rucaparib- vs. 29.7% in de placebo-groep).
 - Blinding: -
 - Incomplete outcome data: -
 - Selective reporting: -
 - Other sources: -

Conclusie: eenmaal afwaarderen vanwege disbalans tussen behandelarmen.

- b. Inconsistentie: niet gevonden
- c. Indirect bewijs: Surrogaatuitkomst met aangetoonde zwakke correlatie met klinisch relevante uitkomst (overleving); grote indirectheid.
Conclusie: tweemaal afwaarderen.
- d. Onnauwkeurigheid: -

GRADE-conclusie: het effect van rucaparib op de kans op sterfte gemeten door PFS is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) voor patiënten met stadium III/IV hooggradig sereus of endometroid ovariumcarcinoom na primaire of intervaldebulking en minstens partiële respons op chemotherapie.

Conclusie overleving

Het is zeer onzeker of het klinisch relevante voordeel op PFS zich daadwerkelijk zal vertalen naar een klinisch relevant voordeel op OS. De onzekerheid van de surrogaat uitkomstmaat is weerspiegeld in de GRADE-beoordeling door het vertrouwen in het bewijs eenmaal af te waarderen bij het criterium 'bias' en tweemaal te verkleinen bij het criterium 'indirect bewijs'. De absolute winst in OS kan vanwege deze immature data nog niet berekend worden. Om deze reden kan er nog niet worden bepaald of de data voldoen aan de PASKWIL2023-criteria (absoluut effect van meer dan 5% OS winst of 3% bij een HR < 0,70). De huidige puntschatter (4,1% absoluut verschil, HR niet te bepalen) voldoet hier niet aan.

Beoordeling van Graad 3-4 toxiciteit

1. In de ATHENA-mono studiegroep heeft 411/425 (96.7%) van de patiënten in de rucaparib groep en 102/110 (92.7%) in de placebo groep één of meer adverse events. Gekeken naar de graad 3-4 events hebben 257/425 (60.5%) in de rucaparib-arm en 25/110 (22.7%) in de placebo arm een event van graad 3 of hoger. Hiermee is het relatieve risico (RR) 2,6 (95%BHI: 1,9 tot 3,8). Meest voorkomende graad 3-4 bijwerkingen zijn anemie, neutropenie en leverfunctiestoornissen. Bij 28.7% van de patiënten behandeld met rucaparib in de studie werd een anemie met graad 3 of hoger gerapporteerd.

GRADE beoordeling:

- a. Risk of bias:
 - i. Blinding: -
 - ii. Incomplete outcome data: -
 - iii. Selective reporting: -
 - iv. Other sources: 4:1 randomisatie, niet gestratificeerd op alle punten
- b. Inconsistentie: -
- c. Indirect bewijs: -
- d. Onnauwkeurigheid: -

GRADE-conclusie: Rucaparib heeft (bewijs van hoge kwaliteit) een klinisch relevant effect op de kans op ernstige interventie gerelateerde bijwerkingen ten opzichte van standaard behandeling.

Beoordeling kwaliteit van leven

In de beoordeling van kwaliteit van leven zijn geen (statistisch significante) verschillen gevonden tussen de rucaparib en placebo arm.

Richtlijnen en overige overwegingen

Richtlijnen en beoordeling CieBOM

De conclusie van het CieBOM advies luidt: *"Rucaparib als onderhoudsbehandeling gedurende 2 jaar bij patiënten met een hooggradig, hoogstadium (FIGO III of IV) ovarium-, tuba- of peritoneaal carcinoom met een complete of partiële respons na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie, voldoet aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voor een voorlopig positief advies in afwachting van de overlevingscijfers. Dit advies geldt voor de totale populatie, hoewel de meeste winst te verwachten is voor de subgroep met een BRCA-mutatie dan wel HRD."*⁹

De beroepsgroep heeft tevens een standpunt gepubliceerd betreffende de plaatsbepaling van rucaparib. Daarin wordt beschreven dat de optimale plaatsbepaling gezien ontbrekende lange-termijn gegevens nog onduidelijk is:

"Nu er meer langetermijnresultaten beschikbaar zijn van de studies bij de behandeling van het primair en gerediveerd ovariumcarcinoom rijst de vraag wat de optimale standaardbehandeling van het stadium III/IV primair ovariumcarcinoom is en wanneer een PARP-remmer het beste kan worden ingezet. Voor de vrouwen met een BRCA-gemuteerd ovariumcarcinoom gaat de sterke voorkeur uit naar behandeling in de primaire setting, omdat er in deze setting een (waarschijnlijke) OS-winst wordt verwacht met PARP-remmers (olaparib). De absolute PFS-winst is in de primaire behandeling bij patiënten met een BRCA-mutatie ook beduidend groter dan bij het recidief. Bovendien is de behandelduur waarschijnlijk korter, namelijk 2 jaar versus tot aan progressie.

Voor de vrouwen zonder een BRCA-mutatie maar met een HRD laten de meeste studies tot nu toe wel een grote PFS-winst maar geen OS-winst zien. Langetermijndata van enkele studies volgen nog (ATHENA-MONO, PRIME, FIRST). Daarom geldt dan ook dat de optimale plaats van de behandeling nog niet helemaal duidelijk is.

Meer onderzoek is nodig om te bepalen of een PARP-remmer beter als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling of na platinumbevattende chemotherapie voor een recidief ovariumcarcinoom gegeven kan worden. Voorwaarde voor behandeling in welke setting dan ook, is patiëntselectie door middel van een optimale en betrouwbare HRD-test.

SAMENVATTING

De huidige indicaties voor een PARP-remmer bij het ovariumcarcinoom worden:

- *Patiënten met een stadium III/IV hooggradig sereus of endometroïd ovariumcarcinoom, met een kiembaan- of somatische BRCA-mutatie, met een partiële of complete respons op primaire behandeling met platinumbevattende chemotherapie komen in aanmerking voor 2 jaar olaparib.*
- *Patiënten met een stadium III/IV hooggradig sereus of endometroïd ovariumcarcinoom (zonder BRCA-mutatie), na primaire of intervaldebulking en minstens partiële respons op chemotherapie kunnen als de vergoedingsstatus bekend is behandeld worden met 2 jaar rucaparib. Het klinisch voordeel is het grootst bij HRD-tumoren. Of patiënten met een HRP-tumor baat hebben van behandeling is niet uit de ATHENA-MONO-studie af te leiden. Omdat uit andere studies bekend is dat patiënten met een HRP-tumor nauwelijks baat hebben van behandeling met een PARP-remmer en het vaak tot bijwerkingen leidt, is ons advies om de HRP-populatie hier niet mee te behandelen.*

⁹ Rucaparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom - NVMO

- *Patiënten met een platina-sensitief recidief ovariumcarcinoom, na minstens partiële respons op chemotherapie, ongeacht BRCA-status, komen in aanmerking voor olaparib, respectievelijk niraparib, tot aan progressie.*¹⁰

Overige overwegingen

Rucaparib liet ondanks verschil in PFS geen OS-winst zien in de latere lijnen: in 2022 de registratie voor rucaparib voor patiënten met platinum-sensitieve gemetastaseerd/relapsed ovariumcarcinoom met somatische/germline BRCA in Europa reeds teruggetrokken op basis van negatieve OS data in de ARIEL₄ studie: (HR = 1.31 [95% BHI: 1.00, 1.73]). Rucaparib in de recidief setting (ARIEL₃ trial) liet tevens geen OS winst zien (HR = 1,00 [95% BHI: 0,81-1,22]).

Toelichting en Argumentatie:

Bij de beoordeling van de studievalliditeit vallen een aantal zaken op. De grootste methodologische bezwaren van deze studie kunnen als volgt worden samengevat:

1. Bias door randomisatieverhouding (4:1):

De onevenwichtige randomisatie (4:1) in ATHENA-MONO verhoogt de kans op bias en introduceert onzekerheid in de gegevens, ondanks pogingen om dit te rechtvaardigen als patiëntgericht en ethisch. Zo is er bijvoorbeeld mogelijk een relevante disbalans met betrekking tot:

- a. Het verschil tussen patiënten radiologische response na eerstelijns platinum (CR in 17,1% vs 9,9%) of 20.5 vs 8,2 in HRD groep. Radiologische restziekte na eerstelijnsbehandeling levert een verhoogde kans op progressie op.
- b. Het verschil in "prior bevacizumab" tijdens de eerste lijn chemo: 19.7% vs. 10.8%. Onderhoudsbehandeling met bevacizumab was niet toegestaan, maar gelijktijdige behandeling met eerstelijnschemotherapie wel. Onduidelijk is wat het effect hiervan is.
- c. het aantal patiënten met stadium IV ziekte (24.4% in de rucaparib- vs. 29.7% in de placebo-groep).

2. Onregelmatigheden in block-randomisatie:

De gekozen block-randomisatie (4:1 in blokken van 10) leidt tot discrepanties in het aantal patiënten in de placebo-arm. Het aantal inclusies wijkt af van de verwachte verdeling.

3. Over-inclusie van patiënten:

De studie overschreed de geplande 500 patiënten met 8% (538 patiënten), wat weliswaar industrieel gangbaar is, maar de kracht van de oorspronkelijke steekproefberekeningen kan beïnvloeden.

4. Ongelijkheid tussen groepen op baseline en gebrek aan stratificatie:

Er was een significante ongelijkheid in baselinekenmerken zonder stratificatie, zoals onder punt 1 beschreven.

5. Protocolwijzigingen en alfa-splitsing:

Meerdere tussentijdse wijzigingen in het studierotocol, waaronder veranderingen in de testhiërarchie en alfa-verdeling, kunnen invloed hebben gehad op de statistische kracht en interpretatie van de resultaten.

6. Beperkingen van HRD-testvalidatie:

Bij 66/538 patiënten (12%) van de populatie was het niet mogelijk om HRD status te bepalen. In de non-tBRCA LOHlow is het effect minimaal (median PFS 12.1 vs 9.1 (HR: 0.65 [95% BHI 0.45-0.95, p=0.0260])). De Non-tBRCA LOHhigh groep en de Non-tBRCA LOHlow groep tonen

¹⁰ Medische Oncologie | Plaatsbepaling PARP-remmers als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling FIGO stadium III-IV hooggradig ovariumcarcinoom

verbazingwekkend genoeg een vergelijkbaar relatief effect: HR: 0.58 (95% BHI 0.33-1.01) vs 0.65 (95% BHI: 0.45-0.95). De HRD-test (FoundationOne CDx) lijkt dus onvoldoende in staat om responders van non-responders te onderscheiden, zoals blijkt uit vergelijkbare HR's in de subgroepen (LOHhigh vs. LOHlow).

Er zijn geen pogingen gedaan om andere HRD-tests te gebruiken om een betere selectie van responders te realiseren, ondanks aanwijzingen dat de huidige test tekortkomingen heeft.

7. Opvallendheden in de OS data.

In de voorlopige OS data in de BRCAm groep, is het percentage OS events in de rucaparib groep hoger, zo blijkt uit de EPAR (HR: 1.51 [95% BHI: 0.47 – 4.86]). Van de 24 placebo patiënten hebben er 13 nog subsequente therapie gehad. Slechts 4 patiënten daarvan kregen PARPi in de tweede lijn. Het is opmerkelijk dat er meer OS events zijn in de BRCAm groep die behandeld zijn met eerstelijns rucaparib. In deze groep zou je het grootste effect verwachten. Dat geeft een inconsistent effect weer.

8. PFS geen goede surrogaat voor OS.

De positieve resultaten gevonden met de surrogaatuitkomstmaat voor overleving (PFS) lijken in geval van PARP-remmers geen betrouwbare surrogaatuitkomst voor een klinisch relevant effect op overleving. Zo blijkt ook uit een review van de GCIG.¹¹

9. Eerdere negatieve OS resultaten voor rucaparib in 2^e en 3^e of latere lijn:

Bovendien is in 2022 de registratie voor rucaparib voor patiënten met platinum-sensitieve gemetastaseerd/relapsed ovariumcarcinoom met somatische/germline BRCAm in Europa reeds teruggetrokken op basis van negatieve OS data in de ARIEL₄ studie: (HR = 1.31 [95% CI: 1.00, 1.73]). Rucaparib in de recidief setting (ARIEL₃ trial) liet tevens geen OS winst zien (HR = 1,00 [95% BHI: 0,81-1,22]).

Van bewijs naar besluit

Bovenstaande opsomming van de methodologische bezwaren met betrekking tot de ATHENA-MONO studie maakt dat CieBAG in deze beoordeling de betrouwbaarheid van de resultaten op PFS naar beneden moet bijstellen. De gerapporteerde PFS effecten zijn daardoor beoordeeld als bewijs van lage kwaliteit.

Naast de beperkte methodologische kwaliteit, vertalen positieve PFS resultaten zich in veel gevallen bij PARP-remmers niet in een klinisch relevant effect op overleving. Uit analyse van Zorginstituut Nederland blijkt dat het effect op overleving namelijk vaak kleiner is dan het effect op de progressievrije overleving. PFS is dus een slechte surrogaat uitkomstmaat voor OS in dit geval. Ook uit de literatuur blijkt een lage correlatie.^{11,12}

In dit geval is er (voorlopig) onvoldoende bewijs dat behandeling met rucaparib onderhoudsbehandeling in de eerste lijn leidt tot een klinisch relevant effect op overleving, bij volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie.

Het is (nog) niet aangetoond dat het effect op progressievrije overleving zorgt voor een verbeterde kwaliteit van leven van patiënten. In de GRADE-beoordelingen wordt kwaliteit van leven enkel meegenomen wanneer het direct gemeten is als cruciale uitkomst. Uit de ATHENA-MONO studie

¹¹ [Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis - PubMed](#)

¹² [Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in modern ovarian cancer trials: a meta-analysis - PubMed](#)

bleken geen klinisch relevante verschillen in patiënt-gerapporteerde uitkomsten tussen beide groepen. Wel is er een statistisch significant en klinisch relevant verschil in Graad 3-4 toxiciteit, met een RR 2.04.

Conclusie

Op dit moment is er onvoldoende bewijs om te concluderen dat rucaparib een klinisch relevante meerwaarde heeft als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde epitheliale hooggradige eierstok-, eileider- of primaire peritoneumkanker (van FIGO-stadia III en IV), die (volledig of partieel) reageren na afronding van een eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie. Er zijn geen aanwijzingen voor langere overleving of een betere kwaliteit van leven. De kans op ernstige bijwerkingen is wel vergroot.

Daarmee voldoet rucaparib als monotherapie voor deze indicatie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Er wordt een effect op PFS (zeer lage kwaliteit van bewijs) aangetoond voor behandeling met rucaparib voor patiënten met stadium III/IV hooggradig sereus of endometroïd na primaire of intervaldebulking en minstens partiële respons op chemotherapie. De progressievrije overleving blijkt geen goede voorspeller te zijn voor het effect op overleving bij behandeling met PARP-remmers.

De kans op ernstige bijwerkingen is met een RR van 2,6 klinisch relevant vergroot (bewijs van hoge kwaliteit). Er zijn geen aanwijzingen voor een verbeterde kwaliteit van leven. Er is geen bewezen correlatie tussen PFS en cruciale patiënt-relevante uitkomstmaten (algehele overleving en kwaliteit van leven).

Indien nieuwe data beschikbaarheid komt zal CieBAG deze opnieuw beoordelen.

Wat betekent dit voor de vergoeding?

Rucaparib (ID 2835) zal op aanspraak nee blijven staan.

Bijlagen

GRADE-beoordeling ATHENA-MONO, PFS

Vraagstelling: Rucaparib versus PBO voor eerstelijns eierstokkanker (ID 2835)

Setting: eerste lijn

Literatuur: ATHENA-MONO trial

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risik of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	rucaparib	PBO	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Algehele overleving (OS follow up: mediaan 37 maanden)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	144/427 (33.7%)	42/111 (37.8%)	HR 0.83 (0.58 tot 1.17)	52 minder per 1.000 (from 137 minder tot 48 meer)	⊕⊕ ⊖⊖ Laag ^{a, b}	CRUCIAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------	----------------	-----------------------------------	---	----------------------------------	---------

Algehele overleving (gemeten door progressievrije overleving [PFS] follow up: mediaan 26 maanden)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet ernstig	niet gevonden	230/427 (53.9%)	78/111 (70.3%)	HR 0.52 (0.40 tot 0.68)	235 minder per 1.000 (from 318 minder tot 141 minder)	⊕⊖ ⊖⊖ Zeer laag ^{c, d}	CRUCIAL
---	------------------------	----------------------	--------------	---------------------------	--------------	---------------	-----------------	----------------	-----------------------------------	---	---------------------------------------	---------

Grade 3-4 events (follow up: mediaan 26 maanden)

1	gerandomiseerde trials	Niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	257/425 (60.5%)	25/110 (22.7%)	RR 2.04 (1.41 tot 2.94)	236 meer per 1.000 (from 93 meer tot 441 meer)	⊕⊕⊕ ⊕ Hoog	CRUCIAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----------------	----------------	-----------------------------------	--	------------------	---------

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

Explanations

a Disbalans tussen behandelarmen in behandeluitkomsten van chemotherapie tussen behandelgroepen, interim analyse (35% events, hiermee 50% van de informatiefraction). Conclusie: eenmaal afwaarderen vanwege disbalans tussen behandelarmen en vanwege het feit dat dit een interim analyse betreft met een informatiefraction van 50%.

b. 95% BHI gaat over HR <0,70 en 1,0 heen. Conclusie: eenmaal afwaarderen.

c. Disbalans tussen behandelarmen in behandeluitkomsten van chemotherapie tussen behandelgroepen. Conclusie: eenmaal afwaarderen vanwege disbalans tussen behandelarmen.

d. Surrogaatuitkomst met aangetoonde zwakke correlatie met klinisch relevante uitkomst (overleving); grote indirectheid. Conclusie: tweemaal afwaarderen