

Talazoparib bij een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom met een BRCA-kiembaanmutatie

Inleiding

Van alle mammacarcinoompatiënten heeft ongeveer 5 procent een BRCA1- of BRCA2-kiembaanmutatie. De kans op het vaststellen van een BRCA-kiembaanmutatie (gBRCAm) neemt toe bij patiënten met een sterk positieve familieanamnese voor mammacarcinoom of ovariumcarcinoom, bij jonge patiënten en bij patiënten met een triple-negatief (HR-negatief en HER2-negatief) mammacarcinoom.

BRCA1 en BRCA2 zijn belangrijk bij het herstel van breuken in dubbelstrengs DNA. Poly-ADP-ribose-polymerase (PARP) is belangrijk bij het herstel van breuken in enkelstrengs DNA. PARP-remmers inhiberen dit proces, waardoor breuken in enkelstrengs DNA niet worden hersteld. Vooral maligniteiten met een gBRCAm zijn hiervoor gevoelig.

Talazoparib is een remmer van de PARP1- en PARP2-enzymen. In de EMBRACA-studie is de effectiviteit en veiligheid van talazoparib geëvalueerd bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom en een gBRCAm.¹

De European Medicines Agency (EMA) heeft goedkeuring gegeven voor het gebruik van talazoparib bij patiënten met een BRCA-kiembaanmutatie met een HER2-negatief mammacarcinoom bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte die eerder zijn behandeld met een antracycline en/of een taxaan in de (neo)adjuvante of gemetastaseerde setting, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor deze middelen. Patiënten met een hormoongevoelige tumor moeten progressief zijn na eerdere behandeling met anti-hormonale therapie, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor die behandeling.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De EMBRACA-studie vergelijkt behandeling met talazoparib met mono-chemotherapie naar keuze van de behandelaar (capecitabine, eribuline-mesilaat, vinorelbine of gemcitabine) bij patiënten met een gBRCAm en een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom die maximaal met 3 eerdere lijnen chemotherapie behandeld werden.¹ Er was geen maximum aan het aantal eerdere lijnen behandeling met antihormonale therapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland bestaat de eerstelijns behandeling van een gemetastaseerd HR-positief of -negatief, HER2-negatief mammacarcinoom met indicatie voor chemotherapie doorgaans uit een taxaan- of antracyclinebevattende therapie dan wel capecitabine. In de tweede of hogere lijn worden behandelingen met vinorelbine, gemcitabine of eribuline-mesilaat als reguliere behandelopties beschouwd.

Recentelijk heeft de commissie BOM een positief advies gegeven voor het gebruik van olaparib bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom met een gBRCAm die maximaal 2 eerdere lijnen chemotherapie in de gemetastaseerde setting kregen.²

3. Methode en kwaliteit van de studie

EMBRACA is een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-multicenterstudie (open label) uitgevoerd in 145 centra in 16 landen. De randomisatie was gestratificeerd voor eerdere behandelingen met chemotherapie (0 versus 1-3), →

HR-status (positief/negatief) en bekende metastasen in het centraal zenuwstelsel (ja/nee). Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen een behandeling met talazoparib 1 mg per dag per os of chemotherapie. De chemotherapie werd door de onderzoeker bepaald en was of capecitabine (2 d.d. 1.250 mg/m² p.o. dag 1-14), of eribuline-mesilaat (1,23 mg/m² i.v. dag 1 en 8), vinorelbine (30 mg/m² i.v. dag 1, 8 en 15) of gemcitabine (1.250 mg/m² i.v. dag 1 en 8) in cycli van 21 dagen. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Na progressie werden de patiënten behandeld naar voorkeur van de lokale behandelaar. Cross-over naar talazoparib was niet toegestaan. De geïncludeerde patiënten waren ten minste 18 jaar oud en hadden een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom en een gBRCAm. Patiënten hadden maximaal 3 lijnen chemotherapie gehad, inclusief behandeling met een antracycline en/of een taxaan in de (neo)adjuvante of gemetastaseerde situatie (tenzij hiervoor een contra-indicatie bestond). Eerdere (neo)adjuvante platinumbevattende chemotherapie was toegestaan mits er een minimaal ziektevrij interval was van 6 maanden na de laatste gift. Ook in de gemetastaseerde setting was eerdere platinumbevattende chemotherapie toegestaan, mits er geen ziekteprogressie was vastgesteld binnen 8 weken na de laatste toediening van deze behandeling. Er was geen limiet aan het aantal voorgaande antihormonale behandelingen. Patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel werden geïncludeerd na beëindigen van de lokale therapie, bij stabiele ziekte vastgesteld door beeldvorming en gebruik van maximaal 5 mg prednison (of equivalent). Alle patiënten hadden een adequate orgaan- en beenmergfunctie en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*.

Het primaire eindpunt van de studie was centraal beoordeelde radiologische progressievrije overleving (PFS) gedefinieerd als tijd tussen randomisatie en ziekteprogressie volgens *RECIST 1.1* of overlijden ongeacht de oorzaak. Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS), objectief responspercentage (ORR), klinisch voordeel na 24 weken (complete respons, partiële respons of stabiele ziekte) en responsduur. Tumorrespons werd iedere 6 weken bepaald volgens *RECIST 1.1* door middel van CT en of MRI gedurende de eerste 30 weken en vervolgens iedere 9 weken tot ziekte-

progressie of stoppen van de behandeling. Indien er bij screening sprake was van ossale metastasering, dan werd een botscan iedere 12 weken herhaald. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.03*. Kwaliteit van leven werd geëvalueerd met de *EORTC QLQ-C30*- en de borstspecifieke *QLQ-BR23*-vragenlijsten.

Ziekteprogressie of overlijden van 228 van in totaal 429 patiënten was nodig om een *hazard ratio* (HR) van 0,67 vast te stellen met een power van 90 procent en een tweezijdige alfa van 0,05. De data werden geanalyseerd op basis van het *intention to treat*-principe. Het primaire eindpunt van de studie werd bepaald met behulp van een gestratificeerde logranktest en er werden Kaplan-Meier-curves gegenereerd.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

In de periode tussen oktober 2013 en april 2017 werden 431 patiënten 2:1 gerandomiseerd, waarvan 287 patiënten werden toegewezen aan de talozoparib-groep en 144 patiënten aan de controlegroep (behandeling met capecitabine [44 procent], eribuline-mesilaat [40 procent], vinorelbine [7 procent] of gemcitabine [10 procent]). In de controlegroep kregen slechts 126 patiënten (87,5 procent) de toegewezen behandeling en het *informed consent* werd door 12,5 procent van de patiënten ingetrokken voor start van de behandeling. De demografische gegevens van beide groepen waren grotendeels vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 45 jaar in de talozoparib-groep en 50 jaar in de controlegroep. Bij 37,6 procent van de patiënten in de talazoparib-groep was het ziektevrije interval na initiële diagnose korter dan 12 maanden; dit was bij 29,2 procent in de controlegroep het geval. In totaal had 44 procent een triple-negatieve tumor, 62 procent was eerder met chemotherapie behandeld voor gemetastaseerd mammacarcinoom, waarvan 18 procent een eerdere platinumbevattende behandeling had gehad.

Op het moment van de *data cut-off* voor de primaire analyse (september 2017) bedroeg de mediane duur van follow-up voor PFS 11,2 maanden. Er waren op dat moment 269 gebeurtenissen van ziekteprogressie of overlijden. De mediane PFS bedroeg 8,6 maanden (95%-BI: 7,2-9,3) in de talazoparib-groep en 5,6 maanden (95%-BI: 4,2-6,7) in de controlegroep (HR: 0,54 [95%-BI: 0,41-0,71]; $P < 0,001$). Het voordeel in

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	progressievrije overleving 22,3 versus 19,5 maanden HR: 0,76 (95%-BI: 0,55-1,06); N.S. 8,6 versus 5,6 maanden HR: 0,54 (95%-BI: 0,41-0,71); P < 0,001	- - + +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	≥ graad 3 54,9% versus 38,1% hematologische bijwerkingen 31,8% versus 38,1% niet-hematologische bijwerkingen 66% versus 60% 5,9% versus 8,7%	+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	significant beter in talazoparib-groep	+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	
Medicijnkosten • kosten per cyclus • totale behandelkosten	onbekend onbekend	

Resultaten EMBRACA-studie afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

PFS werd gezien in alle subgroepen. Ten tijde van de primaire analyse waren 108 patiënten in de talazoparib-groep en 55 patiënten in de controlegroep overleden; deze data zijn nog niet matuur. De mediane OS bedroeg 22,3 maanden (95%-BI: 18,1-26,2) in de talazoparib-groep en 19,5 maanden (95%-BI: 16,3-22,4) in de controlegroep (HR: 0,76 [95%-BI: 0,55-1,06]; P = 0,11). Na 12 maanden had 37 procent van de patiënten in de talazoparib-groep en

20 procent van de patiënten in de controlegroep geen ziekteprogressie. Na ziekteprogressie kreeg 62 procent van de patiënten in de talazoparib-groep een vervolgbehandeling volgens voorkeur van de lokale behandelaar en 68 procent van de patiënten in de controlegroep; ongeveer een derde van deze patiënten werd met een platinumbevattend schema behandeld. Van de patiënten in de controlegroep kreeg 18 procent een (andere) PARP-remmer; dit was in de →

talazoparib-groep minder dan 1 procent. Na 24 weken had 68,6 procent [95%-BI: 62,9-74,0] in de talazoparib-groep en 36,1 procent [95%-BI: 28,3-44,5] in de controlegroep klinisch voordeel van de behandeling.

De vragenlijsten voor kwaliteit van leven tonen een significante verbetering van de globale kwaliteit van leven ten opzichte van de uitgangssituatie in de talazoparib-groep in vergelijking met de verslechterde globale kwaliteit van leven in de controlegroep ($P < 0,0001$).³

Het percentage hematologische bijwerkingen van graad 3 en 4 in de talazoparib-groep bedroeg 49 en 5,9 procent. In de controlegroep was dit respectievelijk 23 en 15,1 procent.

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en 4 in de talazoparib-groep waren anemie (39,2 procent), neutropenie (20,9 procent) en trombocytopenie (14,7 procent).

Niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 en 4 kwamen voor bij 31,8 procent van de patiënten in de talazoparib-groep en bij 38,1 procent van de patiënten in de controlegroep.

Dosisreductie ten gevolge van bijwerkingen werd toegepast bij 66 procent van de patiënten behandeld met talazoparib en bij 60 procent van de patiënten in de controlegroep.

Stoppen van de behandeling door bijwerkingen gebeurde bij 5,9 procent van de patiënten in de talazoparib-groep en bij 8,7 procent van de patiënten in de controlegroep. Er werd bij 1 patiënt in de controlegroep een acute myeloïde leukemie gediagnosticeerd. In beide behandelgroepen overleed 1 patiënt ten gevolge van de bijwerkingen: 1 patiënt in de talazoparib-groep overleed aan een veno-occlusieve ziekte en 1 patiënt in de controlegroep overleed ten gevolge van sepsis.

Discussie

Bij patiënten met een lokaal gevorderd of een gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom met een BRCA-kiembaanmutatie die met maximaal 3 eerdere lijnen chemotherapie behandeld waren (inclusief een antracycline en/of een taxaan) geeft behandeling met talazoparib ten opzichte van een behandeling met capecitabine, eribuline-mesilaat, vinorelbine of gemcitabine een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van 3 maanden. De mediane PFS bedroeg 8,6 maanden in de talazoparib-groep en 5,6 maanden in de controlegroep (HR: 0,54 [95%-BI: 0,41-0,71]; $P < 0,001$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een

positief advies. Volgens de EMA-registratietekst dient er ook ziekteprogressie te zijn na hormonale therapie, hetgeen in de studie geen vereiste was.

Talazoparib geeft met name veel hematologische bijwerkingen. De vragenlijsten voor kwaliteit van leven toonden een significante verandering in het voordeel van de talazoparib-groep. Er werd (nog) geen overlevingswinst aangetoond.

5. Kosten

De kosten van behandeling met talazoparib zijn nog niet bekend.

Conclusie

Bij patiënten met een lokaal gevorderd of een gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom met een BRCA-kiembaanmutatie die met maximaal 3 eerdere lijnen chemotherapie behandeld zijn (inclusief een antracycline en/of een taxaan) geeft behandeling met talazoparib ten opzichte van een standaardbehandeling met capecitabine, eribuline-mesilaat, vinorelbine of gemcitabine een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van 3 maanden. De mediane PFS bedroeg 8,6 maanden in de talazoparib-groep en 5,6 maanden in de controlegroep (HR: 0,54 [95%-BI: 0,41-0,71]; $P < 0,001$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

Referenties

- 1 Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753-63.
- 2 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Olaparib bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-negatief mammacarcinoom en een BRCA-kiembaanmutatie. *Med Oncol* 2019;22(6):35-8.
- 3 Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol* 2018;29(9):1939-47.