

Niraparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom

Inleiding

De diagnose epitheliaal ovariumcarcinoom (EOC) wordt jaarlijks in Nederland bij 1.100 vrouwen gesteld. Omdat het EOC doorgaans laat klachten geeft, heeft bijna 70 procent van de patiënten bij het stellen van de diagnose al gevorderde ziekte (stadium IIb of hoger). De primaire behandeling van EOC bestaat uit chirurgische resectie en combinatiechemotherapie, waarbij de volgorde afhankelijk is van een aantal patiëntgebonden factoren. De standaardchemotherapie is carboplatine en paclitaxel. Bij een meerderheid van de EOC-patiënten treedt er op enig moment een recidief op. Bij ongeveer 15 procent van de EOC-patiënten is er sprake van een kiembaanmutatie in *BRCA*. Daarnaast kan er in de tumor sprake zijn van een somatische *BRCA*-mutatie. Meestal, maar niet uitsluitend, betreft het patiënten met een hooggradig sereus ovariumcarcinoom. Bij ongeveer de helft van de patiënten met een hooggradig sereus ovariumcarcinoom is er een defect in de homologe recombinatieroute ten gevolge van een kiembaanmutatie of somatische mutatie in *BRCA1* of *BRCA2* of ten gevolge van epigenetische inactivatie van *BRCA1* of *BRCA2*. *BRCA1* en *BRCA2* zijn belangrijk bij het herstel van breuken in dubbelstrengs DNA. Het eiwit poly-ADP-ribosepolymerase (PARP) speelt een belangrijke rol bij het herstel van breuken in enkelstrengs DNA. PARP-remmers inhiberen dit proces, waardoor breuken in enkelstrengs DNA niet worden hersteld in tumoren met een *BRCA*-mutatie, leidend tot celdood.

Niraparib, een PARP1- en PARP2-remmer, kreeg in 2018 een positief advies van de commissie BOM voor onderhoudsbehandeling bij patiënten met een gerediveerd hooggradig sereus EOC, tubacarcinoom of primair peritoneaalcelcarcinoom, al dan niet met een *BRCA*-mutatie, en een respons

op de voorgaande chemotherapie vanwege een significante verlenging van de progressievrije overleving (PFS) waarbij er nog geen overlevingswinst is aangetoond.¹⁻²

Op basis van één gerandomiseerde fase III-studie heeft de commissie BOM een voorlopig positief advies gegeven op basis van de 3-jaars-PFS-data over onderhoudsbehandeling met olaparib bij patiënten met primair stadium III of IV hooggradig sereus of endometrioid ovariumcarcinoom en een kiembaan- of somatische *BRCA*-mutatie, nadat een respons op de standaardbehandeling is opgetreden.³⁻⁴

In 2019 werden resultaten van de PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012-studie gepubliceerd.⁵ In deze studie werd niraparib als onderhoudstherapie na afronding van de primaire behandeling geëvalueerd.

Recent heeft de EMA niraparib geregistreerd als onderhoudstherapie bij patiënten met een gevorderd hooggradig, hoog stadium (FIGO-stadium III and IV) ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of peritoneaalcelcarcinoom, die een (complete of partiële) respons hebben na eerstelijnsbehandeling met platinumbevattende chemotherapie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012-studie vergelijkt onderhoudsbehandeling met niraparib of placebo bij patiënten met een stadium III of IV hooggradig sereus of endometrioid ovariumcarcinoom, peritoneaal carcinoom of tubacarcinoom, nadat er een respons optrad na standaardbehandeling.⁵ Zowel patiënten die primaire chirurgie hadden ondergaan als patiënten die in principe voor intervaldebulking in aanmerking kwamen, konden aan de studie deelnemen. De aanwezigheid van een kiembaan- of somatische *BRCA*-mutatie was geen inclusiecriteria. →

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is chirurgische resectie in combinatie met platinumbevattende chemotherapie de standaardbehandeling bij het primair gediagnosticeerd gevorderd EOC, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom. Bij patiënten met een FIGO-stadium III EOC, behandeld met neoadjuvante chemotherapie, wordt bij intervaldebulking HIPEC toegevoegd aan de behandeling.⁶ Voor vrouwen met een primair gediagnosticeerd stadium III of IV *BRCA*-gemuteerd EOC, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom, waarbij zij respons hebben na standaardbehandeling bestaande uit chirurgie en platinumbevattende chemotherapie, kan olaparib gedurende 2 jaar als onderhoudsbehandeling gegeven worden.³⁻⁴

3. Methode en kwaliteit van de studie

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 is een dubbelblind gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-multi-centerstudie die werd uitgevoerd in 181 centra in 20 landen. Patiënten met een primair gediagnosticeerd FIGO-stadium III of IV hooggradig sereus of endometrioïd ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom met een respons op de standaardbehandeling werden 2:1 gerandomiseerd tussen onderhoudsbehandeling met niraparib of placebo.

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancesstatus van 0 of 1 te hebben. Zij hadden stadium III-ziekte met zichtbare residuale ziekte of inoperabele stadium III-ziekte, of stadium IV-ziekte. Neoadjuvante therapie was toegestaan. Zij moesten in ieder geval 4 cycli platinumbevattende chemotherapie gehad hebben, waarna er een complete of partiële remissie was ontstaan zonder meetbare tumorresten groter dan 2 cm. Het CA 125-gehalte moest genormaliseerd zijn of 90 procent of meer zijn gereduceerd tijdens de primaire behandeling en ten minste 7 dagen stabiel zijn. Er moest een adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie zijn.

Er werd een centrale test verricht op homologe recombinatiedeficiëntie (HRD) (myChoice test, Myriad Genetics). HRD werd gedefinieerd als de aanwezigheid van een *BRCA*-mutatie of een HRD-score van 42 of hoger (op een schaal van 0-100, waarbij hogere scores staan voor meer genetische afwijkingen) of een combinatie van beide. Indien HRD niet

bepaald werd, mochten patiënten ook geïncludeerd worden en werden zij geïncludeerd in de totale populatie. In het oorspronkelijke studieprotocol konden alleen patiënten geïncludeerd worden met een HRD-tumor, maar na amendement 1 (1 december 2016) mochten alle patiënten worden geïncludeerd en werd HRD een stratificatiefactor. Exclusiecriteria waren onder andere QTc-verlenging op het ECG of gelijktijdig medicatiegebruik dat de QTc-tijd kan beïnvloeden, transfusie van erythrocyten of trombocyten in de afgelopen 4 weken, en een ascitespunctie in de afgelopen 4 weken.

De onderhoudsbehandeling startte binnen 12 weken na de laatste chemotherapie. Niraparib werd aanvankelijk gegeven in een dosering van 1 d.d. 300 mg per os gedurende 36 maanden. In amendement 2 (november 2017) werd de startdosis verlaagd naar 1 d.d. 200 mg per os in geval van een lichaamsgewicht onder de 77 kg of in geval van trombocytopenie (< 150 x 10⁹/l). De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, vastgesteld met behulp van beeldvorming, of indien vooraf gedefinieerde stopregels werden overtreden.

De randomisatie werd gestratificeerd naar de (complete of partiële) respons op chemotherapie, neoadjuvante chemotherapie (ja versus nee) en HR-status (deficiënt, proficiënt of onbekend).

Responsevaluatie vond elke 12 weken plaats en werd onafhankelijk beoordeeld. Een stijging van het CA 125-gehalte alleen was onvoldoende om progressie vast te stellen; er moest dan ook radiologische progressie, klinische achteruitgang en/of histologisch/cytologisch bewijs van progressie zijn. Bijwerkingen van de behandeling werden volgens de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versie 4.03 geïnventariseerd. *Patient reported outcome measures* (PROM's) werden geëvalueerd tijdens de screening, gedurende de behandeling en 4, 8, 12 en 24 weken na de laatste behandeling met behulp van de *Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Symptoms- (FOSI)*, *EQ-D5-*, *EORTC-QLC-C30-* en *EORTC-QLQ-OV28*-vragenlijsten.

Het primaire eindpunt van de studie was onafhankelijk beoordeelde PFS in de groep patiënten met een HRD-tumor en in de gehele populatie; dit werd hiërarchisch getest. Secundaire eindpunten waren overleving, tijd tot volgende behandeling, effectiviteit van de volgende behandeling,

Adjuvant, effectiviteit • coprimaire eindpunten • winst ziektevrije overleving (HR < 0,7)	ziektevrije overleving in de HRD-populatie en de ITT-populatie HRD-populatie: mediane PFS van 10,4 naar 21,9 maanden HR: 0,43 (95%-BI: 0,31-0,59); P < 0,001 ITT-populatie: mediane PFS van 8,2 naar 13,8 maanden HR: 0,62 (95%-BI: 0,50-0,76); P < 0,001		+ + + +
ESMO-MCBS-gradering			3
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Niraparib</i> 0,4% 70,5% 12%	<i>Placebo</i> 0,4% 18,9% 2,5%	+ - +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	geen verslechtering		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			+
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per 28 dagen • totale behandelkosten	<i>Niraparib</i> € 9.075 niet bekend	<i>Placebo</i>	

Resultaten PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

PFS2 (tijd van randomisatie tot progressie op tweedelijns-behandeling) en tijd tot CA 125-stijging. Exploratieve eindpunten waren farmacokinetiek, biomarkers en de relatie tussen HRD en platinumgevoeligheid.

In het oorspronkelijke ontwerp van de studie, waarbij er alleen patiënten met HRD geïnccludeerd werden, waren er 305 patiënten en 258 events nodig om met 90 procent power en een eenzijdige alfa van 2,5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,65 voor recidief te kunnen vaststellen. Dit komt overeen met een verlenging van de PFS van 6 maanden in de placebogroep naar 9,22 maanden in de met niraparib behandelde groep.

In amendement 1 werd HRD als inclusiecriteria weggelaten. In amendement 2 (16 november 2017) werd het aantal te includeren patiënten verhoogd van 330 naar 468 in verband met de hogere verwachte PFS van 10 maanden in de placebogroep. In amendement 3 (12 februari 2018) werd wederom tot een verhoging van het aantal te includeren patiënten besloten (van 468 naar 620) vanwege de verwachte hogere PFS in de placebogroep bij patiënten met een *BRCA*-mutatie (circa 30 maanden, geschatte PFS in *BRCAwt*-groep 10 maanden, geschatte PFS in HRD-groep 21 maanden), leidend tot een langere PFS in de placebogroep van geschat 14 maanden. Eerst werd de PFS getest →

in de HRD-groep (99 events nodig) en vervolgens in de *intention to treat*-groep (ITT-groep). Uitgaande van een mediane PFS van 14 maanden in de placebogroep waren er 270 PFS-events nodig voor PFS-analyse van de ITT-groep om met 90 procent power een HR van 0,65 te kunnen vaststellen. Indien er een significant PFS-verschil in de totale populatie werd vastgesteld, dan werd OS geanalyseerd – eerst in de ITT-groep en vervolgens in de HRD-groep. Ten tijde van de PFS-analyse werd een interim-analyse voor OS verricht. De definitieve OS-analyse in de ITT-groep zal plaatsvinden na 440 overlijdens, met 80 procent power om een HR van 0,75 vast te stellen. De studie is niet gepowered om de OS in de HRD-groep te bepalen, maar men stelt dat er wel 70 procent power is om een HR van 0,65 voor OS vast te stellen in de HRD-groep. Op 19 juni 2019 werd het definitieve statische plan toegevoegd. In de publicatie in *The New England Journal of Medicine* staat niet beschreven dat de studie 3 amendementen kende.

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

Tussen juli 2016 en juni 2018 werden 733 patiënten door 181 centra in 20 landen gerandomiseerd: 487 patiënten in de niraparib-groep en 246 patiënten in de placebogroep. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was ongeveer 60 jaar, ruim een derde had stadium IV-ziekte, ongeveer 65 procent kreeg neoadjuvante chemotherapie en bijna driekwart had een complete respons na chemotherapie. Van de 733 patiënten hadden 373 patiënten (50,9 procent) HRD-tumoren, waarvan bij 223 patiënten een *BRCA*-mutatie vastgesteld werd en bij 150 patiënten geen *BRCA*-mutatie aanwezig was. De mediane follow-up bedroeg 13,8 maanden (range: < 1,0-28,0 maanden). Het primaire eindpunt PFS in de HRD-populatie was statistisch significant langer in de niraparib-groep dan in de placebogroep (HR: 0,43 [95%-BI: 0,31-0,59]; $P < 0,001$). De mediane PFS in de HRD-populatie bedroeg 21,9 maanden in de niraparib-groep en 10,4 maanden in de placebogroep. In de totale populatie was de PFS ook langer in de niraparib-groep dan in de placebogroep. De mediane PFS in de totale populatie bedroeg 13,8 maanden in de niraparib-groep en 8,2 maanden in de placebogroep (HR: 0,62 [95%-BI: 0,50-0,76]; $P < 0,001$). In de HR-proficiënte populatie was

de PFS 8,1 maanden in de niraparib-groep en 5,4 maanden in de placebogroep (HR: 0,68 [95%-BI: 0,49-0,94]).

De interim-analyse van het secundaire eindpunt OS werd verricht na het overlijden van 79 patiënten (10,8 procent) en is daarmee niet matuur. In de totale populatie werd een HR voor overlijden gevonden van 0,7 (95%-BI: 0,44-1,11) en in de HRD-populatie was de HR voor overlijden 0,61 (95%-BI: 0,27-1,39). De gemiddelde dosisintensiteit was 63 procent bij niraparib en 99 procent bij placebo.

Bijwerkingen traden zeer frequent op. In de niraparib-groep kreeg 65,3 procent van de patiënten een bijwerking van graad 3 of hoger door de behandeling en in de placebogroep was dit 18,9 procent. Dosisreductie werd toegepast bij 70,9 procent van de patiënten in de niraparib-groep en bij 8,2 procent in de placebogroep. Tijdelijk staken van de behandeling (dosis-interruptie) was het geval bij 79,5 procent van de patiënten in de niraparib-groep en bij 18 procent van de patiënten in de placebogroep. In de niraparib-groep staakte 12 procent van de patiënten de behandeling definitief en in de placebogroep was dit bij 2,5 procent van de patiënten het geval.

De meest voorkomende bijwerkingen (alle graderingen) tijdens behandeling met niraparib waren anemie (63 procent), misselijkheid (57 procent), trombocytopenie (46 procent), obstipatie (39 procent), vermoeidheid (35 procent), neutropenie (26 procent), hoofdpijn (26 procent), slapeloosheid (25 procent), braken (22 procent) en buikpijn (22 procent). Bijwerkingen van graad 3 of hoger tijdens behandeling met niraparib waren anemie (31 procent), trombocytopenie (29 procent) en neutropenie (12 procent). Er was 1 patiënt die een myelodysplastisch syndroom kreeg. Analyses van kwaliteit van leven tonen geen verschillen tussen beide behandelgroepen.

Discussie

In Nederland is voor vrouwen met een nieuw gediagnosticeerd gevorderd EOC, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom chirurgie in combinatie met carboplatine-paclitaxel de behandeling van keuze. Bij patiënten met primair stadium III of IV hooggradig sereus of endometrioid ovariumcarcinoom en een kiembaan- of somatische *BRCA*-mutatie kan, nadat een respons op de standaardchemotherapie is opgetreden, olaparib 2 d.d. 300 mg per os als onderhoudsbehandeling worden gegeven.³⁻⁴ Dit resulteert in een significante toename in de geschatte 3-jaars-PFS

(60 versus 27 procent; HR: 0,30 [95%-BI: 0,23-0,41]; $P < 0,001$).

De PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012-studie was oorspronkelijk ontworpen voor de evaluatie van niraparib als onderhoudsbehandeling na eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een HRD-tumor. Later volgden amendementen waarbij alle patiënten met een stadium III of IV EOC na een respons op standaardbehandeling geïnccludeerd konden worden; de statistische paragraaf werd hierop aangepast. Het betreft een eerstelijnsstudie waarbij het doel van de behandeling curatie is. De studie dient daarom volgens de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling te worden beoordeeld. De inclusiecriteria waren streng met betrekking tot PS (0-1) en respons; er mochten geen tumorresten groter dan 2 cm zijn en het CA 125-gehalte moest genormaliseerd zijn of meer dan 90 procent zijn gedaald. Daarnaast moest er bij inclusie sprake zijn van stadium III- of IV-ziekte, waarbij in de EMA-registratie alle patiënten met stadium III- of IV-ziekte met een respons geïnccludeerd zijn.

Onderhoudsbehandeling met niraparib bij patiënten met primair stadium III of IV hooggradig sereus of endometrioïd ovariumcarcinoom resulteert in deze studie in een verlengde PFS, zowel in de HRD-populatie als in de ITT-populatie. In de HRD-populatie was er een toename van de mediane PFS van 10,4 naar 21,9 maanden (HR: 0,43 [95%-BI: 0,31-0,59]; $P < 0,001$). In de ITT-populatie (waarin de HRD-populatie ook werd meegenomen) was er een toename van PFS van 8,2 naar 13,8 maanden (HR: 0,62 [95%-BI: 0,50-0,76]; $P < 0,001$). De PFS-winst in de HRD-proficiënte populatie was minder dan 3 maanden. De PFS nam in deze groep toe van 5,4 naar 8,1 maanden (HR: 0,68). De mediane follow-up van de studie was 13,8 maanden.

Deze toename in PFS, zowel in de HRD-populatie als in de ITT-populatie, voldoet volgens de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling voor een – voorlopig – positief advies. De PFS-winst in de HRD-populatie is veel groter dan de winst in de HR-proficiënte populatie. Het aantal bijwerkingen van niraparib is hoog.

Voor de behandeling van patiënten met een *BRCA*-mutatie zijn er in nu twee opties voor onderhoudsbehandeling in de eerste lijn, waarbij de behandelduur (2 jaar olaparib en 3 jaar niraparib) en de daarbij behorende bijwerkingen en kosten in ogenschouw genomen moeten worden.

5. Kosten

De behandeling met niraparib kost bij een dosering van 1 d.d. 300 mg 9.075,36 euro per behandelcyclus van 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 17 januari 2021). De totale medicatiekosten kunnen niet worden berekend omdat er geen data beschikbaar zijn over de mediane behandelduur.

Conclusie

Voor vrouwen met een primair gediagnosticeerd stadium III of IV hooggradig sereus of endometrioïd ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom, met een PS 0-1, die een streng gedefinieerde respons hadden na standaardchemotherapie resulteert onderhoudsbehandeling met niraparib gedurende 3 jaar in een verlengde PFS in vergelijking tot de standaardbehandeling. Dit resultaat wordt gezien in de HRD-populatie (PFS-verlenging van 11,5 maanden: van 10,4 naar 21,9 maanden) en in de ITT-populatie (PFS-verlenging van 5,6 maanden: van 8,2 naar 13,8 maanden). Deze verlengingen in PFS voldoen aan de criteria voor een voorlopig positief advies. De mediane follow-up was 13,8 maanden. De OS-data zijn nog niet matuur. ←

Referenties

- 1 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). PARP-remmers als onderhoudsbehandeling bij gerecidiveerd platinumgevoelig epitheliaal ovariumcarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(3):39-43.
- 2 Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Olaparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. *Med Oncol* 2019;22(6):39-42.
- 4 Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-505.
- 5 González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-2402.
- 6 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). HIPEC bij de primaire behandeling van het epitheliaal ovariumcarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(9):59-62.