

PARP-remmers als onderhoudsbehandeling bij gerecidiveerd platinumgevoelig epitheliaal ovariumcarcinoom

Introductie

De behandeling van het gerecidiveerd platinumgevoelig epitheliaal ovariumcarcinoom bestaat uit platinum-bevattende chemotherapie al dan niet in combinatie met bevacizumab. Bij ongeveer 15 procent van de patiënten met een epitheliaal ovariumcarcinoom is sprake van een kiembaanmutatie in BRCA. Ook 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 epigenetische inactivatie van BRCA1 of BRCA2. BRCA1 en BRCA2 zijn belangrijke eiwitten in het herstel van breuken in dubbelstrengs-DNA. Poly-ADP-ribose-polymerase (PARP) is een belangrijk eiwit in 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. Op basis van één gerandomiseerde fase II-studie, uitgevoerd bij patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus ovariumcarcinoom na twee of meer platinumbevattende regimes met een partiële of complete respons op het laatst gegeven regime, is onderhoudsbehandeling met olaparib standaardbehandeling geworden voor patiënten met een BRCA-gemuteerd ovariumcarcinoom (kiembaan of somatisch).¹⁻⁴

1. Kankersoort en lijnen van behandeling

Olaparib werd in 2014 door de EMA geregistreerd als onderhoudsbehandeling van gerecidiveerd platinumgevoelig BRCA-gemuteerd ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom naar aanleiding van een prospectief geplande subgroepanalyse van patiënten met een BRCA-mutatie (kiembaan en somatisch) in voornoemde fase II-studie.² Recentelijk zijn data van 2 fase III-studies met PARP-remmers bij patiënten met een gerecidiveerd ovariumcarcinoom gepubliceerd.⁵⁻⁶ De ene fase III-studie betreft olaparib, maar dan met tabletten in plaats van capsules, onderzocht als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus of hooggradig endometrioïd ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom met een BRCA-mutatie (kiembaan en somatisch).⁵ De andere

fase III-studie betreft niraparib, hetgeen eveneens als onderhoudsbehandeling is onderzocht bij patiënten met een gerecidiveerd hooggradig sereus ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom, al dan niet met een BRCA-mutatie.⁶

Niraparib is eind 2017 door de EMA geregistreerd als onderhoudsbehandeling van een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom, onafhankelijk van de BRCA-mutatie. Beide studies zullen in dit advies worden besproken.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is een platinumbevattend regime standaardbehandeling bij een gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom. Momenteel wordt in Nederland aan patiënten met de diagnose ovariumcarcinoom aangeboden om te onderzoeken of er sprake is van een BRCA-mutatie (kiembaan of somatisch). Patiënten met een BRCA-mutatie krijgen bij een platinumgevoelig recidief een platinum-bevattend regime aangeboden, waarna olaparib-onderhoudsbehandeling (met capsules) wordt gestart bij respons op de chemotherapie. Bij patiënten die geen vastgestelde BRCA-mutatie hebben wordt overwogen om platinumbevattende chemotherapie met gemcitabine te geven al dan niet met onderhoudsbehandeling bevacizumab.⁷ Of onderhoudsbehandeling met olaparib bij patiënten met een BRCA-mutatie effectiever is dan onderhoudsbehandeling met bevacizumab, is niet onderzocht.

3. Methode en kwaliteit van de studies

In de fase III-studie met olaparib werden 295 patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus of hooggradig endometrioïd ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom en een respons op de laatst gegeven chemotherapie 2:1 gerandomiseerd tussen onderhoudsbehandeling met olaparib (2 d.d. 300 mg tabletten) of placebo.³ Stratificatie vond plaats naar tijd tussen voorafgaande behandeling en optreden van het recidief (6-12 maanden of ≥ 12 maanden) en respons op de laatste behandeling (complete of partiële respons). Inclusie vond plaats in 123 centra in 16 landen tussen september 2013 en november 2014. Patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of →

primair peritoneaal carcinoom met hooggradig sereuze of endometriïde histologie en een BRCA-mutatie mochten participeren. Alle patiënten hadden 2 of meer lijnen platinum-bevattende chemotherapie gehad en hadden volgens *RECIST 1.1* of *CA-125* een complete of partiële respons op de laatst gegeven behandeling.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) volgens *RECIST 1.1* vastgesteld door de onderzoeker. Secundaire eindpunten waren tijd tot volgende behandeling of overlijden, tijd tot daaropvolgende behandeling of overlijden, tijd tot staken behandeling of overlijden, tijd tot daaropvolgende progressie, tijd tot eerst vastgestelde progressie of overlijden, overleving (OS), toxiciteit, en kwaliteit van leven conform de *Trial Outcome Index* van de *Functional Assessment of Cancer Therapy for Ovarian Cancer (FACT-O)*. Responsevaluatie vond plaats elke 12 weken tot aan week 72 en daarna elke 24 weken tot aan het optreden van ziekteprogressie volgens *RECIST 1.1*.

Gestreefd werd om superioriteit van olaparib (met meer dan 90 procent power) voor zowel PFS als tijd tot daaropvolgende progressie aan te tonen. Ten minste 192 events (progressie of overlijden) waren hiervoor nodig. Op dat moment vond ook een analyse plaats voor de daaropvolgende PFS en OS. In de fase III-studie met niraparib werden 553 patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom en een respons op de laatst gegeven chemotherapie 2:1 gerandomiseerd tussen onderhoudsbehandeling met niraparib (1 d.d. 300 mg p.o.) of placebo.⁴ Patiënten werden in twee onafhankelijke cohorten geïncludeerd op basis van kiembaan-BRCA-mutatieanalyse (testkit van Myriad Genetics). Stratificatie in beide cohorten vond plaats naar tijd tussen voorafgaande behandeling en optreden van het recidief (6-12 maanden of ≥ 12 maanden), eerdere behandeling met bevacizumab en respons op de laatste behandeling (complete of partiële respons). Voordat de database van de studie werd gesloten, is op archieftumormateriaal van de patiënten in het niet-BRCA-gemuteerde cohort homologe recombinatiedeficiëntie (HRD) bepaald met de *myChoice HRD*-test van Myriad Genetics.

Inclusie vond plaats in 107 centra vanaf augustus 2013. Alle patiënten hadden 2 of meer lijnen platinumbevattende chemotherapie gehad en hadden volgens *RECIST 1.1* of *CA-125* een complete of partiële respons op de laatst gegeven behandeling.

Het primaire eindpunt van de studie was PFS volgens *RECIST 1.1* vastgesteld door onafhankelijke centrale radiologische beoordeling. Secundaire eindpunten waren *patient-reported outcomes*, chemotherapievrij interval, tijd tot volgende behandeling, tijd tot daaropvolgende PFS, tijd tot daaropvolgende behandeling, OS en toxiciteit. Responsevaluatie vond plaats elke 8 weken gedurende de eerste

14 cycli (1 cyclus was 28 dagen) en daarna elke 12 weken tot aan het staken van de behandeling.

Ervan uitgaande dat de mediane PFS met niraparib 9,6 maanden zou bedragen en met placebo 4,8 maanden, met een HR van 0,50 in beide cohorten, waren 180 patiënten in het BRCA-gemuteerde cohort en 310 patiënten in het niet-BRCA-gemuteerde cohort nodig om dit met 90 procent power en een alfa van 0,025 vast te stellen. Hierbij werd ervan uitgegaan dat 40 procent van de patiënten in het niet-BRCA-gemuteerde cohort een HRD-positieve tumor zou hebben. De eerste analyse van beide cohorten zou gelijktijdig plaatsvinden als progressie of overlijden had plaatsgevonden van ten minste 98 patiënten in het BRCA-gemuteerde cohort en ten minste 98 patiënten in het niet-BRCA-gemuteerde cohort met een HRD-positieve tumor.

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

In de olaparib-studie werden 602 patiënten beoordeeld om 295 patiënten te includeren: 99 patiënten in de placebo-groep en 196 patiënten in de olaparib-groep. De basis-karakteristieken waren niet verschillend tussen de beide groepen. Ongeveer een vijfde van de patiënten had eerder behandeling met bevacizumab gehad. BRCA-mutatiestatus kon bij 97 procent van de patiënten worden vastgesteld. Op het moment van analyse (*data cut-off* d.d. 19 september 2016) waren er 187 events (progressie of overlijden) – 5 minder dan in het statistische analyse plan beschreven staat. De mediane follow-up was 22,1 maanden (IQR: 21,9-27,4) voor patiënten in de olaparib-groep en 22,2 maanden (8,3-27,5) in de placebogroep.

Patiënten in de olaparib-groep hadden een langere mediane PFS dan patiënten in de placebogroep: 19,1 maanden (95%-BI: 16,3-25,7) versus 5,5 maanden (95%-BI: 5,2-5,8) (HR: 0,30 [95%-BI: 0,22-0,41]; $P < 0,0001$). De geschatte 1-jaars-PFS op basis van de Kaplan-Meiercurve bedroeg 65 procent in de olaparib-groep en 21 procent in de placebogroep.

Olaparib-onderhoudsbehandeling bij BRCA-gemuteerd ovariumcarcinoom na respons op platinumbevattende chemotherapie	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	voor tabletten niet beschikbaar
totale behandelkosten	tabletten: onbekend

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving	19,1 versus 5,5 maanden HR: 0,30 (95%-BI: 0,22-0,41); P < 0,0001	+ +
ESMO-MCBS-gradering	nog niet vastgesteld	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%	geen < 25% (graad 3-4: 36% versus 18%)	+ + ?
Kwaliteit van leven • geen ernstige deterioratie		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase II-studie 1 fase III-studie	+ +
Medicijnkosten	onbekend (tabletten)	

Tabel 1. Resultaten van olaparib afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

De analyses werden uitgevoerd door zowel onderzoekers als door een onafhankelijke geblindeerde centrale review-commissie, waarbij de uitkomsten vergelijkbaar waren. De immature analyse van het secundaire eindpunt OS toonde, met 72 sterfgevallen, geen significant verschil. Er was geen verschil in kwaliteit van leven tussen beide groepen. In totaal 21 patiënten in de olaparib-groep en 2 in de placebo-groep stopten de behandeling ten gevolge van bijwerkingen. Patiënten in de olaparib-groep onderbraken de behandeling vaker dan patiënten in de placebo-groep in verband met bijwerkingen (45 versus 18 procent). De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid (76 versus 33 procent), braken (38 versus 19 procent) en moeheid (68 versus

39 procent). Ernstige bijwerkingen (graad ≥ 3) werden bij 36 procent van de patiënten in de olaparib-groep en bij 18 procent van de patiënten in de placebo-groep gerapporteerd en bestonden vooral uit anemie (19 versus 2 procent), buikpijn (3 procent in beide groepen) en maag-darmobstructie (2 procent in beide groepen). In beide groepen ontwikkelden 4 patiënten een leukemie of myelodysplastisch syndroom. In de niraparib-studie werden 553 patiënten geïncludeerd: 201 patiënten (136 niraparib) in het BRCA-gemuteerde cohort en 345 patiënten (231 niraparib) in het niet-BRCA-gemuteerde cohort. De basiskarakteristieken waren niet verschillend tussen de beide groepen. Ongeveer een kwart van de patiënten had eerder behandeling met bevacizumab gehad. Op het moment van analyse (*data cut-off* d.d. 20 juni 2016), met een mediane follow-up van 16,9 maanden, hadden 103 events (progressie of overlijden) plaatsgevonden in het BRCA-gemuteerde cohort en 101 in het HRD-positieve niet-BRCA-gemuteerde cohort. Patiënten in de niraparib-groep hadden een langere mediane PFS dan patiënten in de placebo-groep in zowel het BRCA-gemuteerde cohort als beide subgroepen van HRD-positieve en HRD-negatieve tumoren in het niet-BRCA gemuteerde cohort (P < 0,001 voor alle 3 groepen). In het BRCA-gemuteerde cohort bedroeg de mediane PFS 21,0 maanden in de niraparib-groep versus 5,5 maanden in de placebo-groep (HR: 0,27 [95%-BI: 0,17-0,41]). Bij de patiënten in →

Niraparib-onderhoudsbehandeling bij hooggradig sereus ovariumcarcinoom na respons op platinumbevattende chemotherapie	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	nog geen
totale behandelkosten	onbekend

Palliatief, effectiviteit <i>BRCA-gemuteerd cohort</i> • winst progressievrije overleving	21,0 versus 5,5 maanden HR: 0,27 (95%-BI: 0,17-0,41); P < 0,001	+
<i>Niet-BRCA-gemuteerd cohort</i> • winst progressievrije overleving	9,3 versus 3,9 maanden HR: 0,45 (95%-BI: 0,34-0,61); P < 0,001	+
ESMO-MCBS-gradering	nog niet vastgesteld	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%	geen > 25% (graad 3-4: 74,1% versus 22,9%)	+ - ?
Kwaliteit van leven • geen ernstige deterioratie		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	onbekend	

Tabel 2. Resultaten van niraparib afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

het niet-BRCA-gemuteerde cohort bedroeg de mediane PFS 9,3 maanden in de niraparib-groep versus 3,9 maanden in de placebogroep (HR: 0,45 [95%-BI: 0,34-0,61]). Bij de patiënten met een HRD-positieve tumor bedroeg de mediane PFS 12,9 maanden in de niraparib-groep versus 3,8 maanden in de placebogroep (HR: 0,38 [95%-BI: 0,24-0,59]).

Ten tijde van analyse waren 60 van 372 patiënten (16,1 procent) in de niraparib-groep en 35 van de 181 patiënten (19,3 procent) in de placebogroep overleden. Er was geen verschil in kwaliteit van leven tussen beide groepen.

In de niraparib-groep stopte 14,7 procent van de patiënten de behandeling vanwege bijwerkingen, terwijl dit in de placebogroep 2,2 procent van de patiënten betrof. Ernstige bijwerkingen (graad ≥ 3) werden bij 74,1 procent van de patiënten in de niraparib-groep en 22,9 procent van de placebogroep gerapporteerd en bestonden vooral uit hematologische afwijkingen. In totaal 5 van de 367 patiënten behandeld met niraparib en 2 patiënten in de placebogroep ontwikkelden een leukemie of myelodysplastisch syndroom.

Discussie

Bij patiënten met een kiembaan-BRCA-mutatie en een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus of

endometrioïd ovariumcarcinoom geeft onderhoudsbehandeling met olaparib, nadat een respons op het laatst gegeven platinumbevattend regime is opgetreden, in vergelijking met placebo een significant verlengde mediane PFS (19,1 versus 5,5 maanden; HR: 0,30 [95%-BI: 0,22-0,41]). De mediane PFS van met olaparib behandelde patiënten is in de fase III-studie beduidend langer dan die werd gevonden in de fase II-studie (19,1 versus 8,4 maanden). Echter: in de fase II-studie werden niet alleen patiënten met een BRCA-mutatie geïncludeerd. Daarnaast is de toedieningsvorm en dosering van olaparib in beide studies verschillend (in de fase II-studie was dit 2 d.d. 400 mg capsules en in de fase III-studie 2 d.d. 300 mg tabletten). Beide formuleringen zijn niet bio-equivalent en gemiddeld worden met tabletten (2 d.d. 300 mg) hogere blootstellingen bereikt dan met de capsules (2 d.d. 400 mg).

De resultaten van deze fase III-studie voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Onderhoudsbehandeling met olaparib resulteert in bijwerkingen, waarbij misselijkheid en overgeven, vermoeidheid en anemie de meest voorkomende zijn. Patiënten in de olaparib-groep onderbraken de behandeling vaak (45 procent) en de dosis werd bij 25 procent van de patiënten gereduceerd.

Voor alle patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus of endometrioid ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom ongeacht BRCA-mutatie en ongeacht het histologisch subtype is olaparib-onderhoudsbehandeling na respons op platinum-bevattende chemotherapie goedgekeurd door de EMA. Niraparib is recentelijk door de EMA goedgekeurd als onderhoudsbehandeling voor alle patiënten met een gerecidiveerd hooggradig sereus ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom met respons op een platinumbevattend regime. In het BRCA-gemuteerde cohort bedroeg de mediane PFS 21,0 maanden in de niraparib-groep versus 5,5 maanden in de placebogroep (HR: 0,27 [95%-BI: 0,17-0,41]). Bij de patiënten in het niet-BRCA-gemuteerde cohort bedroeg de mediane PFS 9,3 maanden in de niraparib-groep versus 3,9 maanden in de placebogroep (HR: 0,45 [95%-BI: 0,34-0,61]). De resultaten van deze fase III-studie voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Opvallend is dat patiënten behandeld met niraparib vaker graad ≥ 3 bijwerkingen rapporteerden dan patiënten behandeld met olaparib. Er zijn op dit moment geen gegevens bekend van een significant effect op OS.

Of er een patiëntenpopulatie is die voor een specifieke PARP-remmer in aanmerking komt, en of er verschil is in effectiviteit tussen de beide in dit advies besproken PARP-remmers, en wanneer welke onderhoudsbehandeling (bevacizumab, PARP-remmer) het best kan worden gegeven, is nog onduidelijk.⁸

5. Kosten

De kosten van de in dit onderzoek onderzochte tabletten olaparib (2 d.d. 300 mg) zijn op dit moment niet bekend. Ook de kosten van niraparib (1 d.d. 300 mg) zijn op dit moment nog niet vastgesteld.

Conclusie

Onderhoudsbehandeling met olaparib bij patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus of hooggradig endometrioid ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom en een respons op de laatst gegeven chemotherapie resulteert in een significant verlengde PFS (19,1 versus 5,5 maanden; HR: 0,30 [95%-BI: 0,22-0,41]) zonder vastgestelde toename in OS.

Onderhoudsbehandeling met niraparib bij patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaal carcinoom al dan niet met een mutatie in BRCA en een respons op de laatst gegeven chemotherapie resulteert in een significant verlengde PFS: in het BRCA-gemuteerde cohort 21,0 maanden versus 5,5 maanden (HR: 0,27 [95%-BI: 0,17-0,41]) en in het niet-BRCA-gemuteerde cohort 9,3 versus

3,9 maanden (HR: 0,45 [95%-BI: 0,34-0,61]) zonder vastgestelde toename in OS. Deze resultaten van olaparib en niraparib voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Of bij de in deze studie onderzochte patiënten met een BRCA-mutatie onderhoudsbehandeling met olaparib effectiever is dan onderhoudsbehandeling met bevacizumab is niet onderzocht. Of bij patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig hooggradig sereus ovariumcarcinoom zonder BRCA-mutatie onderhoudsbehandeling met niraparib effectiever is dan onderhoudsbehandeling met bevacizumab, is evenmin onderzocht. Recentelijk zijn resultaten van de gerandomiseerde fase II-studie met rucaparib in dezelfde populatie gepubliceerd.⁹ De resultaten van die studie en de finale analyses van de twee hier besproken fase III-studies zullen duidelijk moeten maken of behandeling met PARP-remmers bij patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig (BRCA-gemuteerd) ovariumcarcinoom resulteert in een langere OS. ←

Referenties

- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382-92.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852-61.
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1579-89.
- Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Olaparib als onderhoudsbehandeling bij gerecidiveerd platinumsensitief BRCA-gemuteerd epitheliaal ovariumcarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(2):41-4.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.
- 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.
- Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Bevacizumab bij de behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. *Med Oncol* 2013;16(6):41-5.
- Berchuck A, Secord AA, Moss HA, Havrilesky LJ. Maintenance poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor therapy for ovarian cancer: precision oncology or one size fits all? *J Clin Oncol* 2017;35(36):3999-4002.
- Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(1):75-87.