

# Onderhoudsbehandeling met olaparib bij gemetastaseerd pancreascarcinoom

## Inleiding

De prognose van patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom is somber. Met FOLFIRINOX, de huidige standaardchemotherapie, bedraagt de mediane progressievrije overleving (PFS) circa 6 maanden en de mediane totale overleving (OS) 11 maanden.<sup>1</sup> Bij ongeveer 4 tot 7 procent van de patiënten met een pancreascarcinoom is er sprake van een kiembaanmutatie in BRCA1 of BRCA2, die belangrijk zijn bij het herstel van breuken in dubbelstrengs DNA. Het eiwit poly-ADP-ribose-polymerase (PARP) speelt een prominente 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.

In Nederland wordt niet standaard getest op de aanwezigheid van BRCA-mutaties bij patiënten met een pancreascarcinoom. Wel adviseert de richtlijn voor pancreascarcinoom een gedegen familieanamnese af te nemen en zo nodig te verwijzen naar een centrum voor klinische genetica.

In een fase I-/II-studie met de PARP-remmer olaparib bij diverse tumortypes bij patiënten met een BRCA1- of BRCA2-kiembaanmutatie werden onder andere 23 patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom geïncludeerd. De responskans in deze groep was 22 procent en 35 procent van de patiënten had stabiele ziekte gedurende ten minste 8 weken behandeling.<sup>2</sup>

In de hier te bespreken POLO-studie wordt onderhoudsbehandeling met olaparib vergeleken met placebo bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom en een BRCA1- of BRCA2-kiembaanmutatie die na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie geen ziekteprogressie hadden.<sup>3</sup> De EMA heeft olaparib recentelijk geregistreerd voor onderhoudsbehandeling bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom en een BRCA1- of BRCA2-kiembaanmutatie die na ten minste 16 weken platinumbevattende chemotherapie geen ziekteprogressie hadden.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Onderhoudsbehandeling met olaparib werd onderzocht bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom en een BRCA-kiembaanmutatie die na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie, die ten minste 16 weken duurde, geen ziekteprogressie hadden.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de POLO-studie wordt onderhoudsbehandeling met olaparib vergeleken met placebo bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom en een BRCA-kiembaanmutatie, die minstens 16 weken eerstelijnsbehandeling met platinumbevattende chemotherapie kregen en daarmee geen ziekteprogressie hadden. In Nederland wordt aan patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom meestal eerstelijnsbehandeling met FOLFIRINOX gegeven. Onderhoudsbehandeling na eerstelijnsbehandeling is in Nederland niet gebruikelijk, maar continueren van chemotherapie tot een behandelduur van 24 weken is, mits de conditie dat toelaat, wel gebruikelijk.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De POLO-studie is een dubbelblind gerandomiseerde fase III-multicenterstudie voor patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn, een histologisch of cytologisch bewezen adenocarcinoom van de pancreas en een ECOG-performancestatus van 0-1 te hebben. Er moest een kiembaanmutatie in BRCA1 en/of BRCA2 zijn. Dit werd centraal getest met de *BRACAnalysis CDx*-test. Patiënten moesten ten minste 16 weken eerstelijnsbehandeling met platinumbevattende chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte hebben ondergaan zonder dat er ziekteprogressie was. Er was geen maximale duur voor deze behandeling, mits er geen ziekteprogressie was. Bijwerkingen van de →

chemotherapie mochten nog maximaal graad 1 volgens de *NCI-CTCAE v 4.0* zijn, maar voor alopecia, neuropathie (graad 3) en anemie (graad 2) werden andere graderingen toegestaan. Een goede beenmergfunctie en orgaanfunctie was vereist. Patiënten met een QTc-interval van meer dan 470 msec en met comediatie met CYP3a4/5-remmers werden geëxcludeerd.

Patiënten werden 3:2 gerandomiseerd tussen behandeling met olaparib tweemaal daags 300 mg p.o. en behandeling met placebo. De randomisatie werd niet gestratificeerd. De onderhoudstherapie moest 4 tot 8 weken na de laatste dosis chemotherapie starten en werd gecontinueerd tot radiologische ziekteprogressie volgens de gemodificeerde *RECIST 1.1*. Cross-over naar olaparib was niet toegestaan. Dosisreductie van olaparib naar tweemaal daags 250 mg en vervolgens naar tweemaal daags 200 mg was toegestaan. De behandeling met olaparib werd gestaakt na een behandelonderbreking vanwege toxiciteit van meer dan 4 weken. Het primaire eindpunt van de studie was PFS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot radiologische ziekteprogressie vastgesteld door centrale geblindeerde herbeoordeling of overlijden ongeacht de oorzaak. Secundaire eindpunten waren OS, tweede PFS gedefinieerd als tijd van randomisatie tot tweede ziekteprogressie (radiologisch of klinisch) vastgesteld door de onderzoeker, responskans vastgesteld door centrale geblindeerde herbeoordeling en veranderingen in de globale kwaliteit van leven.

Een CT-scan of MRI-scan voor evaluatie werd verricht voor aanvang, daarna iedere 8 weken gedurende 40 weken en vervolgens iedere 12 weken tot ziekteprogressie en geëvalueerd volgens de gemodificeerde *RECIST 1.1*. Kwaliteit van leven werd gemeten met de *EORTC-QLQ-C30*-vragenlijst voor start van de behandeling en daarna iedere 4 weken tot progressie, bij stoppen en 30 dagen na stoppen van de behandeling. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *NCI-CTC-AE v4.0*.

Data over vervolgbehandelingen zijn verzameld in deze studie. Volgens het ontwerp van de studie waren 145 patiënten en 87 events nodig om met 80 procent power en een eenzijdige alfa van 2,5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,54 voor ziekteprogressie of sterfte vast te kunnen stellen. Men koos voor een eenzijdige alfa omdat het onwaarschijnlijk werd

geacht dat placebo beter zou zijn. Er werd een interim-analyse voor futiliteit verricht na 44 events. Bij de primaire analyse voor PFS zou een interim-analyse voor OS plaatsvinden.

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

Tussen januari 2015 en januari 2019 werden in 119 centra in 12 landen 3.315 patiënten gescreend, waarvan 247 patiënten (7,5 procent) een BRCA1- of BRCA2-kiembaanmutatie hadden. Er werden uiteindelijk 154 patiënten gerandomiseerd: 92 patiënten in de olaparib-groep (waarvan 90 patiënten daadwerkelijk behandeld werden) en 62 patiënten in de placebogroep (waarvan 61 patiënten behandeld werden). De mediane follow-up bedroeg 9,1 maanden (range: 0-39,6 maanden) in de olaparib-groep en 3,8 maanden (range: 0-29,8 maanden) in de placebogroep. Er waren 104 patiënten met een recidief of overleden. De uitgangskarakteristieken in beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 57 jaar, ruim de helft was man, ruim 80 procent had een eerstelijnsbehandeling met FOLFIRINOX ondergaan, bij twee derde duurde deze behandeling tussen de 16 weken en 6 maanden en ongeveer de helft van de patiënten had hiermee een respons en de andere helft stabiele ziekte. De verhouding tussen BRCA1- en BRCA2-mutatie is ongeveer 1:2.

Het primaire eindpunt PFS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant beter in de olaparib-groep dan in de placebogroep (HR: 0,53 [95%-BI: 0,35-0,82];  $P = 0,004$ ). De mediane PFS bedroeg 7,4 maanden in de olaparib-groep en 3,8 maanden in de placebogroep. De 1-jaars-PFS was 34 procent in de olaparib-groep en 15 procent in de placebogroep. De 2-jaars-PFS was 22 procent in de olaparib-groep en 10 procent in de placebogroep.

Bij de interim-analyse voor OS (46 procent mature data) werd geen verschil in overleving vastgesteld, de mediane OS bedroeg 18,9 maanden in de olaparib-groep en 18,1 maanden in de placebogroep; HR: 0,91 (95%-BI: 0,56-1,46;  $P = 0,68$ ). In de olaparib-groep was de responskans 20 procent en in de placebogroep 10 procent. De mediane responsduur in de olaparib-groep bedroeg 24,9 maanden en in de placebogroep 3,7 maanden.

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	progressievrije overleving niet matuur mediane PFS: 7,4 versus 3,8 maanden HR: 0,53 (95%-BI: 0,35-0,82); P = 0,004		? + +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Olaparib</i> 2% 40% 16% 5%	<i>Placebo</i> 1% 23% 3% 2%	+ +
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	geen verschil in globale kwaliteit van leven in beide groepen		+
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandelingslast			?
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 5.429 € 35.364		

Resultaten van onderhoudsbehandeling met olaparib na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie bij gemetastaseerd pancreascarcinoom met een BRCA-kiembaanmutatie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

Bij de *data-cutoff* op 15 januari 2019 werden 30 patiënten (33 procent) nog behandeld met olaparib en 8 patiënten (13 procent) met placebo. In de olaparib-groep kregen 45 patiënten (49 procent) een vervolgbehandeling, waarvan 1 patiënt een andere PARP-remmer kreeg. In de placebogroep kregen 46 patiënten (74 procent) een vervolgbehandeling, waarvan 9 patiënten (15 procent) een behandeling met een PARP-remmer.

De mediane behandelduur was 6 maanden (range: 0,8-45,3) in de olaparib-groep en 3,7 maanden (range: 0,1-30,1) in de

placebogroep. De mediane dosisintensiteit bedroeg 99 procent (range: 45-100 procent) in de olaparib-groep en 100 procent (range: 35-100 procent) in de placebogroep. Onderbreking van de behandeling kwam respectievelijk voor bij 35 en 5 procent en dosisreductie bij respectievelijk 16 en 3 procent. Staken van de behandeling in verband met bijwerkingen gebeurde bij 5 procent van de patiënten in de olaparib-groep en bij 2 procent van de patiënten in de placebogroep. Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 40 procent van de patiënten in de olaparib-groep en →

bij 23 procent van de patiënten in de placebogroep. In de olaparib-groep is 1 patiënt overleden aan een duodenum-perforatie bij een stent. De meest voorkomende bijwerkingen in de olaparib-groep en de placebogroep waren vermoeidheid (60 versus 35 procent), misselijkheid (45 versus 23 procent), anemie (27 versus 17 procent), buikpijn (29 versus 25 procent), diarree (29 versus 15 procent), verminderde eetlust (25 versus 7 procent), obstipatie (23 versus 10 procent), braken (20 versus 15 procent) en artralgie (15 versus 10 procent). Bijwerkingen van graad 3 of hoger in de olaparib-groep waren anemie (11 procent), vermoeidheid (5 procent), buikpijn (2 procent), verminderde eetlust (3 procent), braken (1 procent) en artralgie (1 procent). Er trad geen MDS of AML op bij patiënten in deze studie. Analyses van kwaliteit van leven toonden geen verschil in globale kwaliteit van leven tussen beide groepen aan.

## Discussie

De POLO-studie werd uitgevoerd in een hoog geselecteerde groep patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom en een kiembaanmutatie in BRCA1 of BRCA2. In deze groep, die geen ziekteprogressie had na ten minste 16 weken platinumbevattende chemotherapie (meestal FOLFIRINOX), wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt PFS van onderhoudsbehandeling met olaparib ten opzichte van placebo (HR: 0,53 [95%-BI: 0,35-0,82]; P = 0,004). De mediane PFS verbeterde van 3,8 naar 7,4 maanden ( $\Delta$  3,6 maanden). De resultaten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Bij de patiënten met respons tijdens onderhoudsbehandeling met olaparib (20 procent) bleek de responsduur aanzienlijk te zijn (mediaan 25 maanden). Dit betreft uiteindelijk wel een heel klein deel van de totale populatie van patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom.

Volgens de aannames is het nog te vroeg om een overlevingsvoordeel aan te tonen van onderhoudsbehandeling met olaparib in deze hoog geselecteerde populatie (er waren nu 71 van de 106 events geweest). Overlevingsvoordeel is wel het belangrijkste eindpunt in een populatie waarin eerstelijnsbehandeling ook meestal de laatstelijnsbehandeling is. In Nederland wordt niet standaard analyse gedaan naar

BRCA1- en BRCA2-mutaties; het wordt wel aanbevolen om een gedegen familieanamnese te verrichten.

Er zijn aanzienlijke bijwerkingen door de behandeling met olaparib (40 procent bijwerkingen van graad 3), maar de kwaliteit van leven in beide groepen was gelijk.

## 5. Kosten

De behandeling met olaparib 2 d.d. 300 mg kost 5.429 euro per behandelcyclus van 28 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 8 mei 2020). De totale medicatiekosten bij een mediane behandelduur van 6 maanden komen daarmee op 35.364 euro. Dosisreductie heeft geen invloed op de prijs, tenzij minder tabletten worden voorgeschreven (*flat-pricing* van tabletten van 100 mg en 150 mg).

## Conclusie

In de hier besproken POLO-studie, bij hoog geselecteerde patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom en een BRCA1- of BRCA2-kiembaanmutatie die na ten minste 16 weken eerstelijns platinumbevattende chemotherapie geen ziekteprogressie hadden, toonde onderhoudsbehandeling met olaparib een statistisch significant langere PFS dan onderhoudstherapie met placebo (HR: 0,53 [95%-BI: 0,35-0,82]; P = 0,004). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria. Er is nog geen overlevingsvoordeel aangetoond. ←

## Referenties

- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
- Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3):244-50.
- Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA mutated metastatic pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2019;381(4):317-27.