

HERBEOORDELING PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012-STUDIE

Niraparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom

1. Samenvatting eerder advies

In februari 2021 beoordeelde de cieBOM de waarde van niraparib als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een gevorderd hooggradig, hoog stadium (FIGO-stadium III en IV) ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of peritoneaalcelcarcinoom, die een respons hebben na eerstelijnsbehandeling met platinumbevattende chemotherapie.¹ In de PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012-studie werd 3 jaar adjuvante behandeling met niraparib vergeleken met placebo bij patiënten met een stadium III-ziekte met zichtbare residuale ziekte of inoperabele stadium III-ziekte, of stadium IV-ziekte. Patiënten 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 werd een centrale test verricht op homologe-recombinatiedeficiëntie (HRD), gedefinieerd als de aanwezigheid van een in de tumor vastgestelde BRCA-mutatie of een HRD-score van 42 of hoger (op een schaal van 0-100) of een combinatie van beide.

Na amendement 1 (1 december 2016) mochten alle patiënten worden geïncludeerd en werd HRD een stratificatiefactor. Het primaire eindpunt was onafhankelijk beoordeelde progressievrije overleving (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, PFS2 en tijd tot CA 125-stijging. 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. 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.

Ten tijde van de primaire analyse was de mediane follow-up 13,8 maanden. Het primaire eindpunt PFS in de HRD-populatie was statistisch significant langer in de niraparibgroep 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 niraparibgroep en 10,4 maanden in de placebogroep. In de totale populatie was de PFS ook langer in de niraparibgroep dan in de placebogroep. De mediane PFS in de totale populatie bedroeg 13,8 maanden in de niraparibgroep en 8,2 maanden in de placebogroep (HR: 0,62 [95%-BI: 0,50-0,76]; $p < 0,001$).

Deze resultaten voldeden aan de PASKWIL-criteria voor adjuvante

behandeling voor een voorlopig positief advies voor patiënten met een gevorderd hooggradig, hoog stadium (FIGO-stadium III en IV) ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of peritoneaalcelcarcinoom, die een (complete of partiële) respons hebben na eerstelijnsbehandeling met platinumbevattende chemotherapie.

2. Update van de resultaten

In augustus 2023 werden de resultaten gepubliceerd van een ad hoc analyse van de PFS en veiligheid op lange termijn.² Ten tijde van de data-cutoff op 17 november 2021 was er een mediane follow up van 3,5 jaar (niraparib 41,6 en placebo 41,9 maanden). Op het moment van analyse kregen 79 (16,3 procent) patiënten nog behandeling met niraparib en 27 patiënten (11,1 procent) met placebo. Na progressie waren 45 patiënten (9,2 procent) in de niraparibgroep en 82 patiënten (33,3 procent) in de placebogroep gestart met PARP-remmers.

Overeenkomstig de primaire analyse was de PFS in de HRD-populatie statistisch significant langer in de niraparibgroep dan in de placebogroep (HR: 0,52 [95%-BI: 0,40-0,68]; $p < 0,001$). De mediane PFS in de HRD-populatie bedroeg 24,5 maanden in de niraparibgroep en 11,2 maanden in de placebogroep. In de totale populatie was de PFS ook langer in de niraparibgroep 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: 0,66 [95%-BI: 0,56-0,79]; $p < 0,001$). Ten tijde van deze analyse is er nog geen OS-analyse uitgevoerd in verband met immaturiteit van de data (30,8 procent van de HRD-populatie en 41,2 procent van de totale studiepopulatie was overleden). De finale OS-analyse zal plaatsvinden als 60 procent van de totale populatie is overleden.

Tijdens deze langere follow up werden geen onverwachte bijwerkingen waargenomen, waarbij 66,3 procent van de patiënten in de niraparibgroep een bijwerking van graad 3 of hoger had. Er stopten iets meer patiënten met de niraparib vanwege bijwerkingen (13,8 procent) en dosis-onderbrekingen en reducties kwamen voor bij respectievelijk 80,4 en 71,7 procent van de patiënten.

3. Bespreking

In de hier gepresenteerde update van een ad hoc-analyse van de studie bleek na een mediane follow up van 3,5 jaar de PFS in de HRD-populatie en de totale populatie vergelijkbaar met de data van de primaire analyse. De primaire PFS-analyse is volgens het statistisch plan van de studie ook de finale PFS-analyse. Er zijn nog geen OS-data. De bijwerkingen van niraparib met dosis-

| | | | |
|--|---|--|--------|
| Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur • voorlopige beoordeling: winst ziektevrije overleving (HR < 0,60) | PFS, in HRD-populatie en de totale populatie 13,8 maanden (niraparibgroep) HRD-populatie HR: 0,43, totale populatie HR: 0,62 | | + - |
| ESMO-MCBS-gradering | | | 3 |
| Number needed to treat | | | |
| Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen | <i>niraparibgroep</i> 1% 66,3% ? 71,7% 13,8% | <i>placebogroep</i> 0,8% 8,6% ? 9,4% 2,9% | + - |
| Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse | niet gerapporteerd | | |
| Impact van behandeling • behandellast | acceptabele behandellast | | +/- |
| Bewijskracht | fase III-studie | | |
| Medicijnkosten • kosten per 28 dagen | € 5.236,56 | | |

Resultaten van de PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling.

onderbrekingen en -reducties zijn aanzienlijk. Sinds de startdosis op het gewicht is gebaseerd, zijn de bijwerkingen van graad 3 en hoger wel afgenomen (van 73 naar 53,8 procent). Op basis van de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voldoet alleen het resultaat in de subgroep van patiënten met een HRD-tumor aan de criteria voor een voorlopig positief advies op basis van de primaire, finale PFS-analyse. In de HR-proficiënte populatie bedroeg de mediane PFS 8,1 maanden in de niraparibgroep en 5,4 maanden in de placebogroep (HR: 0,68 [95%-BI: 0,49-0,94; p = 0,020). Aangezien de PFS-analyse van de HRD- subgroep

een van de primaire eindpunten was van deze studie kan dit door cieBOM beoordeeld worden. In deze studie werd een HRD-positieve tumor gedefinieerd als de aanwezigheid van een tumor BRCA-mutatie of een genomische instabiliteitsscore 42 of hoger gemeten met de myChoice® HRD-test (Myriad Genetics, Inc, Salt Lake City, UT). Er is nog geen consensus over het uniform vaststellen van HRD bij tumoren waar geen BRCA-mutatie is vastgesteld. Voor patiënten met een BRCA-mutatie kan voor deze indicatie al olaparib gegeven worden, waarbij deze behandeling slechts 2 in plaats van 3 jaar gegeven wordt. →

4. Kosten

De behandeling met niraparib kost bij een dosering van 1 d.d. 200 mg 5.236,56 euro per behandelcyclus van 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 31-8-2023). De totale medicatiekosten kunnen niet worden berekend omdat er geen data beschikbaar zijn over de mediane behandelduur.

5. Conclusie

Niraparib als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een hoog-gradig, hoog stadium (FIGO III of IV) ovarium-, tuba- of peritoneaalcelcarcinoom met een complete of partiële respons na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie, voldoet aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voor een voorlopig positief advies bij patiënten met een HRD-tumor of een tumor BRCA-mutatie. Deze subgroep kan door cieBOM beoordeeld worden, omdat het een van de geplande primaire eindpunten van deze studie betreft. Het voorlopige positieve advies voor de totale populatie, waarvoor de EMA een autorisatie heeft gegeven, komt op basis van de nieuwe PASKWIL2023-criteria te vervallen. Zodra de OS-data beschikbaar komen zal cieBOM de studie herbeoordelen. ←

Referenties

- ¹ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Niraparib als onderhoudsbehandeling na primaire behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. *Med Oncol* 2021;24(1):35-8.
- ² González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Ceirbhail RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562799.
- ³ González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, Freyer G, Backes F, Heitz F, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Ceirbhail RE, Malinowska IA, Shtessel L, Compton N, Mirza MR, Monk BJ. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2023;189:112908. doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.024. Epub 2023 May 3. PMID: 37263896.