

RESULTATEN MAGNITUDE-STUDIE BEOORDEELD

Niraparib toegevoegd aan abirateron en prednison bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom

Inleiding

Prostaatkanker wordt bij ruim 13.000 mannen per jaar in Nederland gediagnosticeerd. Jaarlijks overlijden circa 3.000 mannen als gevolg van deze ziekte.¹ Androgeendeprivatietherapie (ADT) door middel van chirurgische of chemische castratie vormt al decennialang de basis van de behandeling van een gevorderd of gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Bij gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom (mCRPC) kan overwogen worden in de eerste lijn naast ADT een behandeling te starten met een tweedegeneratie antiandrogene therapie, waarbij gekozen kan worden voor abirateron of enzalutamide, of voor chemotherapie in de vorm van docetaxel. Bij mannen met mCRPC met een BRCA1/2-mutatie (kiembaan of somatisch) kan na behandeling met abirateron of enzalutamide als behandeloptie olaparib overwogen worden. Dit is een poly-ADP-ribose-polymerase (PARP)-remmer waarover de commissie BOM reeds eerder positief advies heeft uitgebracht.² Preklinisch onderzoek heeft laten zien dat remming van androgeenreceptor (AR)-signalering leidt tot opregulatie van de PARP-activiteit. Tweedegeneratie antiandrogene middelen gecombineerd met PARP-remming zouden daardoor een synergistisch antitumoreffect kunnen hebben, onafhankelijk van de aanwezigheid van een mutatie in 1 van de homologe-recombinatiereparatie (HRR)-genen.

Uit eerder onderzoek blijkt dat bij mCRPC bij 2,8 procent van de patiënten tumormutaties en bij 0,8 procent kiembaanmutaties in BRCA1 wordt aangetoond en bij 5,0 procent tumormutaties en bij 5,0 procent kiembaanmutaties in BRCA2. In totaal heeft dus ongeveer 14 procent van de mCRPC-patiënten een BRCA1/2-mutatie.³

Niraparib liet eerder effect zien als monotherapie na eerdere progressie op behandeling met tweedegeneratie ADT en chemotherapie bij patiënten met mCRPC.⁴ In de hier te bespreken MAGNITUDE-studie wordt niraparib toegevoegd aan abirateron met prednison onderzocht bij patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC).⁵ Olaparib toegevoegd aan abirateron met prednison is onderzocht bij mCRPC-patiënten in het kader van de PROpel-studie⁶, en talazoparib in combinatie met enzalutamide in de TALAPRO-2-studie.⁷ De EMA heeft het combinatiepreparaat van niraparib en abirateron met toevoeging van prednison goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met mCRPC en een BRCA1/2-mutatie in de tumor of in de kiembaan bij wie chemotherapie niet geïndiceerd is.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Palliatieve behandeling met niraparib en abirateron werd onderzocht als eerstelijns behandeling bij patiënten met mCRPC.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De referentiebehandeling in de MAGNITUDE-studie bestaat uit abirateron en een placebo. In Nederland wordt standaard als eerstelijns behandeling bij patiënten met mCRPC een tweedegeneratie antiandrogene therapie gegeven (meestal abirateron of enzalutamide) of chemotherapie in de vorm van docetaxel. Hiermee voldoet de referentiebehandeling in de studie aan de standaardbehandeling in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De MAGNITUDE-studie is een dubbelblind, placebogecontroleerde gerandomiseerde fase III-multicenterstudie voor patiënten met een mCRPC. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn, een histologisch bewezen prostaatcarcinoom en ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben. Tumorweefsel en/of bloed moest beschikbaar zijn voor het bepalen van de mutatiestatus van een panel genen dat betrokken is bij homologe-recombinatiereparatie (HRR). De bepaling van HRR-mutaties vond plaats in tumorweefsel en in de kiembaan van de volgende genen: *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *FANCA*, *PALB2*, *CHEK2*, *BRIP1*, *HDAC2* en *ATM*. Deze bepaling kon in elk gecertificeerd laboratorium plaatsvinden, maar de resultaten moesten door de sponsor worden beoordeeld voordat de patiënt geïncludeerd kon worden. Bij aanwezigheid van een mono-allelische of bi-allelische mutatie in ten minste 1 van de HRR-genen werd de patiënt geïncludeerd in cohort 1 (HRR+). Indien noch in de tumor noch in de kiembaan mutaties werden aangetroffen werd de patiënt geïncludeerd in cohort 2 (HRR-). Cohort 3 bestond uit een openlabelcohort van HRR-gemuteerde patiënten die een combinatie-tablet van niraparib met abirateron kregen. Deze resultaten worden later bekendgemaakt. Inclusie in de studie begon in mei 2019. Met ingang van september 2019 konden patiënten die eerder systemische therapie voor mCRPC hadden gehad of op een eerder moment gedurende ten minste 4 maanden met abirateron waren behandeld niet meer in de studie worden geïncludeerd. Vanaf februari 2020 mochten geen patiënten met een ATM-mutatie meer geïncludeerd worden.

Palliatief (overleving controlegroep > 12 maanden), effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur • winst overleving (> 16 weken en HR < 0,70) • winst progressievrije overleving (> 16 weken en HR < 0,70)	rPFS 18,6 maanden niet matuur BRCA1/2-mutatie (tumor of kiembaan): 16,6 versus 10,9 maanden HR: 0,53 [95%-BI: 0,36-0,79]; p = 0,001		+
ESMO-MCBS-gradering			3
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>niraparibgroep</i> 5% 67% 20% 11%	<i>controlegroep</i> 3% 46% 3% 5%	+ +
Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse	niet verschillend		
Impact van behandeling • behandellast	acceptabele behandellast		
Bewijskracht	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten niraparib per 28 dagen • mediane behandelduur • totale behandelkosten	€ 4698 13,8 maanden € 70.468		

Resultaten van de MAGNITUDE-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij mediane overleving in de controlegroep > 12 maanden.

Patiënten in de HRR-gemuteerde en de HRR-ongemuteerde groep werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met niraparib 200 mg eenmaal daags en abirateron 1000 mg eenmaal daags en prednison 5 mg tweemaal daags of placebo en abirateron 1000 mg eenmaal daags en prednison 5 mg tweemaal daags. Alle medicatie werd dagelijks per os ingenomen tot progressie, onacceptabele toxiciteit of overlijden. De behandeling werd gestratificeerd naar eerdere behandeling met taxanen (ja of nee), eerdere anti-androgeenbehandeling (ja of nee) en

eerder gebruik van abirateron (ja of nee). Patiënten in de HRR-gemuteerde groep werden gestratificeerd naar het type mutatie (BRCA1/2-mutatie of een andere mutatie). In geval van toxiciteit was dosisaanpassing en behandelonderbreking van niraparib en abirateron toegestaan.

Het primaire eindpunt van de studie was radiologische progressievrije overleving (rPFS), gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en geblindeerd centraal beoordeelde radiologische progressie of overlijden. Secundaire eindpunten waren over- →

leving (OS), tijd tot start van cytotoxische chemotherapie en tijd tot symptomatische progressie. Radiologische progressie werd vastgesteld aan de hand van progressie op een botscan (Prostate Cancer Working Group 3) of progressie van weke delen, vastgesteld op CT- of MRI- scan van thorax, abdomen en pelvis volgens *RECIST 1.1*. Gedurende de eerste 6 maanden werd elke 8 weken beeldvorming middels botscan en CT of MRI verricht en daarna elke 12 weken.

Kwaliteit van leven werd gemeten middels de *Brief Pain Inventory* (BPI), *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P), *Euro-Quality-of-Life questionnaire* (EQ-5D-5L) en *Patient-reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE). Een afname van ten minste 10 punten in de FACT-P-score werd als klinisch relevant beschouwd. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens CTC-AE 5. Data over vervolghandelingen zijn niet verzameld in deze studie.

Er werd hiërarchisch getest waarbij eerst rPFS in de geprespecificeerde subgroep patiënten met een BRCA1/2-mutatie (BRCA-groep) en daarna in de hele HRR-gemuteerde groep werd getest. Secundaire eindpunten werden in de HRR-gemuteerde groep statistisch getest indien het primaire eindpunt rPFS positief was. Volgens het ontwerp van de studie waren er in de HRR-gemuteerde groep ongeveer 400 patiënten en 220 events nodig om met 87 procent power en een tweezijdige alfa van 0,05 een *hazard ratio* (HR) van 0,65 voor recidief of overlijden vast te kunnen stellen. Er werd verondersteld dat ongeveer 50 procent van de HRR-gemuteerde groep uit patiënten met een BRCA1/2-mutatie zou bestaan. In deze BRCA-groep waren 102 events nodig om met 93 procent power en een tweezijdige alfa van 0,05 een HR van 0,50 voor progressie of overlijden vast te kunnen stellen. Er waren 2 geplande interim-analyses en een finale analyse gepland voor de secundaire eindpunten. De eerste interim-analyse, die hier besproken wordt, was gepland ten tijde van de analyse van het primaire eindpunt. Er was een interim-analyse gepland voor futiliteit in het HRR-ongemuteerde cohort na inclusie van ongeveer 200 patiënten en 125 events, gedefinieerd PSA-progressie, radiologische progressie of overlijden.

In deze interim-analyse voor futiliteit van het HRR-ongemuteerde cohort werden 117 patiënten in de niraparibgroep en 116 in de controlegroep geanalyseerd. De HR voor het samengestelde eindpunt was 1,09 (95%-BI: 0,75- 1,57). Op basis hiervan werd dit cohort gesloten en betreffen alle verdere gerapporteerde resultaten de patiënten in het HRR-gemuteerde cohort.

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

Tussen mei 2019 en maart 2021 werden 423 HRR-gemuteerde patiënten geïncludeerd: 212 patiënten in de niraparibgroep en 211 patiënten in de controlegroep. De BRCA-groep bestond uit 225 patiënten, 113 in de niraparibgroep en 112 in de controlegroep. De mediane follow-up bedroeg 18,6 maanden. Er waren 217 patiënten met een recidief of overlijden, 100 in de niraparibgroep en 117 in de controlegroep.

De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de gemiddelde leeftijd bedroeg 69 jaar, ongeveer 16 procent was Aziatisch, 41 procent had een BRCA2-mutatie en ongeveer 20 procent had taxaanbevattende chemotherapie gehad in de hormoongevoelige fase. In de niraparibgroep had 60 procent van de patiënten gemetastaseerde ziekte bij diagnose, waarvan 62 procent geen eerdere behandeling met taxanen of tweedegeneratie antiandrogene therapie gehad heeft in de hormoongevoelige setting. In de controlegroep had 50 procent gemetastaseerde ziekte bij diagnose en hiervan hadden 54 procent geen eerdere taxanen of tweedegeneratie antiandrogene therapie gehad in de hormoongevoelige setting.

Het primaire eindpunt rPFS in de BRCA-groep was statistisch significant langer in de niraparibgroep dan in de controlegroep (HR: 0,53 [95%-BI: 0,36-0,79]; $p = 0,001$). De mediane rPFS bedroeg 16,6 maanden in de niraparibgroep en 10,9 maanden in de controlegroep. In het totale HRR-gemuteerde cohort was de rPFS ook statistisch significant langer in de niraparibgroep dan in de controlegroep (HR 0,73 [95%-BI: 0,56-0,96]; $p = 0,022$) met een mediane rPFS in de niraparibgroep van 16,5 maanden en in de controlegroep van 13,7 maanden. Dit verschil in rPFS was consistent over de meeste subgroepen, behalve de groep

patiënten zonder een BRCA1/2-mutatie. De rPFS bij patiënten in de HRR-gemuteerde groep zonder BRCA1/2-mutatie was niet beter in de niraparibgroep dan in de controlegroep (HR 0,99 [95% 0,68-1,44]). Ook de HRR-gemuteerde patiënten jonger dan 65 jaar (ongeveer 25 procent van het totaal) leken weinig baat bij niraparib te hebben (HR 1,01 [95%-BI: 0,61-1,66]). Deze subgroep was echter niet vooraf gedefinieerd. De overlevingscijfers waren ten tijde van deze eerste interim-analyse voor de secundaire eindpunten nog niet matuur, met 46 procent van het aantal overlijdens dat nodig is voor de finale OS-analyse. Een multivariate analyse voor OS waarin werd gecorrigeerd voor uitgangskarakteristieken zoals BPI-pijnscore, PSA, ECOG-status en het aantal skeletmetastasen liet een HR van 0,77 (95%-BI: 0,53-1,12) voor de HRR-gemuteerde groep zien. In de BRCA-groep waren 56 van de 225 patiënten ten tijde van deze analyse overleden. Ook hier werd geen verschil tussen de beide behandelgroepen gevonden (HR 0,96 [95%-BI: 0,57-1,63]; $p = 0,88$).

Alle patiënten in beide groepen kregen ten minste 1 gift niraparib of placebo en abirateron. De mediane behandelduur was 13,8 maanden in de niraparibgroep en 12,1 maanden in de controlegroep. Dosisreductie van niraparib vond plaats bij 20 procent van de patiënten en van placebo bij 3 procent van de patiënten. In de niraparibgroep stopten 23 patiënten met niraparib (11 procent) en 19 (9 procent) met AP vanwege bijwerkingen. In de controlegroep stopten 10 patiënten (5 procent) met placebo en 12 (6 procent) met AP vanwege bijwerkingen. In totaal hadden 142 patiënten (67 procent) in de niraparibgroep ten minste één bijwerking van graad 3 of hoger. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 waren anemie bij 60 patiënten (28 procent) en hypertensie bij 31 patiënten (15 procent). Trombopenie en neutropenie kwamen ook frequent voor, maar meestal in lage graad. In de controlegroep hadden 98 patiënten (46 procent) een bijwerking van graad 3 of hoger; graad 3 hypertensie kwam voor bij 26 patiënten (12 procent). In de niraparibgroep zijn 11 patiënten (5 procent) aan de gevolgen van de behandeling overleden, waarbij infecties (COVID-19 en pneumonie) het meest frequent voorkwamen.

In de controlegroep zijn 7 patiënten (3 procent) aan de gevolgen van de behandeling overleden, vaak door cardiale oorzaken. De FACT-P-analyse voor kwaliteit van leven liet in beide behandelgroepen geen significante afname zien.

Discussie

In de MAGNITUDE-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt rPFS voor palliatieve behandeling met niraparib met abirateron en prednison ten opzichte van placebo met abirateron en prednison bij patiënten met een mCRPC en een HRR-mutatie in de tumor of de kiembaan (HR 0,73 [95%-BI: 0,56-0,96]; $p = 0,022$). Dit voordeel wordt bepaald door de subgroep patiënten met een BRCA1- of BRCA2-mutatie in de tumor of de kiembaan die ruim de helft van de totale HRR-gemuteerde groep uitmaakt (HR: 0,53 [95%-BI: 0,36-0,79]; $p = 0,001$). De toename in mediane rPFS in de BRCA-groep bedroeg 5,7 maanden. Hiermee voldoet niraparib met abirateron bij patiënten met een tumor- of kiembaanmutatie in BRCA1 of BRCA2 aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria in de palliatieve setting waarin de mediane overleving in de controlegroep langer dan 12 maanden is. Dit is gelijk aan de door de EMA geregistreerde indicatie. In deze studie wordt geen meerwaarde gevonden van niraparib bij HRR-ongemuteerde patiënten en slechts beperkt bij HRR-gemuteerde patiënten zonder BRCA1/2-mutatie. In de PROpel-studie en in de TALAPRO-2-studie werd ook een significante toename in rPFS gevonden in de ongeselecteerde groep mCRPC-patiënten bij behandeling met een PARP-remmer in combinatie met tweedegeneratie antiandrogene therapie.^{6,7} Dit verschil was meer uitgesproken bij de subgroep patiënten met een HRR-gemuteerde tumor en nog groter bij patiënten met een BRCA-mutatie. In deze beide studies was het aantal patiënten met een BRCA-mutatie echter te laag om separaat te analyseren. De overlevingscijfers zijn nog onvoldoende matuur om conclusies aan te kunnen verbinden, maar laten vooralsnog geen trend tot verbetering zien in de niraparibgroep. Het is ook niet bekend hoeveel patiënten in de controlegroep alsnog een →

PARP-remmer na progressie hebben gekregen. Wat betreft de voorbehandeling is opvallend dat slechts een minderheid van de patiënten met synchroon gemetastaseerd prostaatcarcinoom in de hormoonsensitieve setting docetaxel of een tweegerenatie antiandrogeen heeft gekregen. Ook is dit percentage lager in de niraparibgroep dan in de controlegroep. Dat kan betekenen dat in de MAGNITUDE-studie relatief veel patiënten met een laagrisico gemetastaseerd prostaatcarcinoom zijn geïncludeerd, of dat de beschikbaarheid van deze medicatie als standaardzorg beperkt was. Voor patiënten met mCRPC en een tumor- of kiembaanmutatie in BRCA1/2 is in Nederland reeds olaparib beschikbaar na progressie op een tweegerenatie antiandrogene therapie. De meerwaarde van gelijktijdige toediening zoals onderzocht in de huidige studie vergeleken met de reeds beschikbare sequentiële toediening van een PARP-remmer is niet bekend. Ook over eventueel verschil in bijwerkingen is weinig bekend. Wel was de mediane behandelduur met olaparib in latere lijn in de PROFOUND-studie met 7,4 maanden een stuk korter dan de 13,8 maanden met niraparib in de MAGNITUDE-studie.²

Opvallend is dat in de MAGNITUDE-studie niraparib en abirateron als aparte middelen zijn toegediend en dat de data van het cohort dat het combinatiepreparaat met niraparib en abirateron kreeg nog niet bekend zijn. De EMA-goedkeuring betreft echter het combinatiepreparaat. Hoewel het niet waarschijnlijk is dat er verschil in werkzaamheid of bijwerkingen bestaat tussen de losse middelen en het combinatiepreparaat, is dit niet onderzocht.

5. Kosten

Voor de kostenberekening wordt uitgegaan van niraparib als apart medicament en niet het combinatiepreparaat met abirateron. De behandeling met niraparib kost bij een dosering van eenmaal daags 200 mg 4698 euro per behandelcyclus van 28 dagen (bron: medicijnkosten.nl d.d. maart 2024). Bij een behandelduur van 13,8 maanden komen de totale kosten voor niraparib per patiënt hiermee op 70.468 euro per patiënt. Dit is exclusief de kosten voor abirateron en prednison.

Conclusie

In de hier besproken MAGNITUDE-studie wordt bij patiënten met mCRPC en een tumor- of kiembaan-BRCA1/2-mutatie na een follow-up van mediaan 18,6 maanden een statistisch significant langere rPFS gezien na palliatieve behandeling met niraparib, abirateron en prednison dan na placebo met abirateron en prednison (HR: 0,53 [95%-BI: 0,36-0,79]; $p = 0,001$). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de controlegroep langer dan 12 maanden is. ←

Referenties

- ¹ iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker.
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Olaparib bij gemetastaseerd castratieresistent BRCA-gemuteerd prostaatcarcinoom na eerdere behandeling met enzalutamide of abirateron. *MedOncol* 2020; 23(9):23-7.
- ³ Lang SH, Swift SL, White H, et al. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Cancer* 2019; 55(3):597-616.
- ⁴ Smith MR, Scher HI, Sandhu S, et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(3): 362-73.
- ⁵ Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 41:3339-51.
- ⁶ Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid* 2022;1(9) DOI: 10.1056/EVIDoa2200043.
- ⁷ Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402(10398):291-303.