

AANHOUDEND VOORDEEL VAN OLAPARIB BIJ PATIËNTEN MET NIEUW GEDIAGNOSTICEERD, GEVORDERD, BRCA-GEMUTEERD OVARIUMCARCINOOM

Dr. Wandana Nanhoe en dr. Robbert van der Voort

Uit eerdere resultaten van de fase III-studie SOLO-1 bleek dat onderhoudsbehandeling met olaparib versus placebo geassocieerd was met een significant betere progressievrije overleving.¹ Nu blijkt dat na een follow-up van 7 jaar olaparib vergeleken met placebo ook geassocieerd is met een klinisch relevante verlenging van de algehele overleving.² Daarnaast bleef het bijwerkingenprofiel van olaparib acceptabel.

PARP-REMMING

Olaparib remt de werking van poly-(ADP-ribose)-polymerase (PARP) 1, 2 en 3, enzymen die van groot belang zijn voor de reparatie van enkelstrengs-DNA-breuken.³ Als in delende cellen de PARP-enzymen geremd worden kunnen uit deze enkelstrengsbreuken dubbelstrengsbreuken ontstaan, die gewoonlijk door homologe recombinatiemechanismen hersteld worden. Dit herstelmechanisme is echter defect in cellen met een homologe recombinatie deficiëntie, zoals tumorcellen met mutaties in *BRCA1* en/of *BRCA2*, met genomische instabiliteit en celdood tot gevolg. Dit is dan ook de reden dat tumoren met *BRCA*-mutaties, waaronder een deel van de ovarium-, mamma- en prostaatcarcinomen, uitermate gevoelig zijn voor PARP-remming door olaparib en andere PARP-remmers.

SOLO-1-STUDIE

In de gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III-studie SOLO-1/GOG 3004 worden de werkzaamheid en het bijwerkingenprofiel onderzocht van een tweejarige onderhoudsbehandeling met olaparib versus placebo bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd, gevorderd, *BRCA*-gemuteerd ovariumcarcinoom die repondeerden op platinabevattende chemotherapie. Uit de primaire analyse bleek dat na een mediane follow-up van 41 maanden onderhoudsbehandeling met olaparib versus placebo geassocieerd was met een significant betere door de onderzoeker bepaalde progressievrije overleving ('progression-free survival', PFS), de primaire uitkomstmaat van de studie.¹ Een opvolgende post-hocanalyse liet zien dat dit PFS-voordeel van olaparib ook na een follow-up van 5 jaar behouden bleef.⁴ Daarnaast was de toxiciteit van olaparib acceptabel en was de kwaliteit van leven in beide studiearmen vergelijkbaar.^{1,4}

7 JAAR FOLLOW-UP

Na een follow-up van 7 jaar werd recentelijk de vooraf bepaalde beschrijvende analyse van de algehele overleving ('overall survival', OS) van de SOLO-1-studie gepresenteerd. Uit die resultaten blijkt dat de mediane OS niet bereikt werd in de olaparibarm (n=260) en 75,2 maanden was in de placeboarm (n=131; HR [95% BI]: 0,55 [0,40-0,76]).² Dit verschil in OS met olaparib versus placebo was weliswaar nog niet statistisch significant (p=0,0004, waar p<0,0001 vereist was), maar wordt wel gezien als klinisch relevant. Na 7 jaar was 67,0% van de patiënten in de olaparibarm nog in leven vergeleken met 46,5% van de patiënten in de placeboarm.

De mediane tijd vanaf randomisatie tot eerstvolgende therapie of overlijden was 64,0 maanden met olaparib versus 15,1 maanden met placebo (HR [95% BI]: 0,37 [0,28-0,48]). De mediane tijd vanaf randomisatie tot tweede opvolgende therapie of overlijden was respectievelijk 93,2 maanden versus 40,7 maanden (HR [95% BI]: 0,50 [0,37-0,67]) en de mediane tijd tot stopzetting van de behandeling of overlijden was 24,6 maanden versus 13,8 maanden (HR [95% BI]: 0,63 [0,51-0,78]).²

BIJWERKINGEN

De toxiciteitsanalyse liet zien dat het bijwerkingenprofiel van olaparib na 7 jaar overeenkwam met dat van de eerdere analyses. De meest voorkomende bijwerkingen van olaparib waren misselijkheid (77,7%), vermoeidheid/asthenie (64,2%), braken en anemie (beide 40%). Bijwerkingen van graad 3 of hoger kwamen voor bij 39,6% van de patiënten in de olaparibarm versus 20,0% van de patiënten in de placebo-arm. Van olaparib waren de meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger anemie (21,9%), neutropenie (8,5%) en vermoeidheid/asthenie (3,8%). Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 21,2% van de patiënten behandeld met olaparib versus 13,8% van de patiënten die placebo kregen. Myelodysplastisch syndroom of acute myeloïde leukemie werd gediagnosticeerd bij respectievelijk 1,5% en 0,8% van de patiënten. De behandeling werd wegens bijwerkingen voortijdig gestopt bij respectievelijk 11,9% en 3,1%

van de patiënten. Desondanks bleef minstens 70% van de patiënten op de startdosering van 300 mg tweemaal daags gedurende de gehele onderhoudsbehandeling van 24 maanden.⁵

TESTEN VAN BELANG

Op basis van de positieve primaire resultaten van de SOLO-1-studie registreerde de EMA in 2019 olaparib als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met gevorderd, *BRCA1/2*-gemuteerd, hooggradig, sereus epitheliaal ovarium, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die respondeerden op platina-bevattende chemotherapie.⁶ Sinds 2020 wordt de PARP-remmer ook vergoed uit het basispakket. Volgens bovenstaande indicatie moet de patiënt een *BRCA*-gemuteerd carcinoom hebben om voor deze onderhoudsbehandeling in aanmerking te komen. Mutaties kunnen zowel in de kiembaan als in de tumor zelf optreden. In de praktijk is hiervoor een zogenoemde 'tumor-first' workflow geïmplementeerd, waarbij eerst het weefsel wordt getest op de aanwezigheid van een mutatie. Dit is voldoende voor de start met olaparib na een positieve test en afronding van de chemotherapie. Daarna worden patiënten met een positieve uitslag – indien zij zelf akkoord zijn – doorverwezen om middels een bloedtest te laten vaststellen of de mutatie een erfelijke (kiembaan)variant betreft. De uitslag hiervan wordt vervolgens besproken op de afdeling klinische genetica.



Aan het woord

Dr. Danny Houtsma

Internist-oncoloog, HagaZiekenhuis, Den Haag

Wat vindt u van de resultaten uit de SOLO-1-studie?

"Het is ten eerste al mooi dat we 7-jaars data hebben; dat is echt een lange follow-up. Wat je dan met name ziet is dat het verschil in het percentage mensen dat nog in leven is na die periode heel erg groot is. We hebben nog nooit zo'n goed getal gezien. In verge-

lijking met alle andere studies is een 7-jaarsoverleving in dit stadium van ovariumcarcinoom van 67% gewoon heel erg goed. Dit is wat mij betreft exceptionele data en echt wel een klinisch relevant verschil. Bovendien werkt het ook door naarmate de follow-up vordert. Dat is heel belangrijk, want die

vraag speelde al heel lang, of je door het geven van een extra medicament niet alleen het recidief aan het uitstellen was. Dat was natuurlijk de alom gehoorde en terechte kritiek, omdat we dat niet wisten. Nu met die langere follow-up zie je dat dat vooralsnog ongegrond lijkt te zijn."

Kun je daarmee wellicht suggereren dat deze behandeling voor een bepaalde groep curatief is?

"Ja, dat blijft natuurlijk lastig, maar dat zou inderdaad kunnen. Je geeft het ook rondom die ingreep in die setting, omdat je dan hoopt de curatiekans te verhogen. Je ziet nu in ieder geval na 7 jaar dat er meer mensen gecureerd lijken te zijn in de groep met olaparib dan in de groep zonder. Dat is overduidelijk en dus ook al na 5 jaar zonder therapie, waarbij dat verschil in stand blijft. Dus ik denk dat het antwoord moet zijn dat dat wel zo lijkt te zijn."

Welke bijwerkingen komen het meest voor bij het gebruik van PARP-remmers in deze setting?

"Er waren al een paar bekende bijwerkingen, zoals misselijkheid, anemie en vermoeidheid. Daar zijn na deze langere follow-up geen andere toxiciteitsproblemen bijgekomen. In het begin van de behandeling met PARP-remmers waren er gegevens die wezen op een licht verhoogde kans op het ontstaan van MDS. Het absolute risico op het ontstaan van MDS is in beide groepen heel laag. In deze studie is er een iets hogere kans op het ontstaan van MDS, waarbij het absolute risico nog steeds laag blijft, maar het is wel een heel ernstige complicatie. Het is overigens wel goed om je te realiseren dat het in de loop van de jaren niet slechter is geworden. In vergelijking met de winst die te halen is in de overleving, is het iets wat je absoluut moet bespreken, maar waar je uiteindelijk niet je behandelkeuze op zou moeten baseren."

Welke overwegingen spelen een rol bij het kiezen van een PARP-remmer voor ovariumcarcinoom?

"De data van SOLO-1 zijn wat robuuster door de langere follow-up dan voor de overige PARP-remmers, maar wat je over de hele lijn ziet is dat de data met PARP-remmers redelijk in lijn liggen met elkaar. Dit onderstreept dat het in principe om een klasse-effect gaat, waarbij elke studie zijn eigen nuances, follow-upduur en statistische afkappunten heeft. Om voor een PARP-remmer te kiezen bekijk je of iets vergoed wordt en of je er al ervaring mee hebt. Het zijn voor

DR. HOUTSMA: "IN VERGELIJKING MET ALLE ANDERE STUDIES IS EEN 7-JAARSOVERLEVING IN DIT STADIUM VAN OVARIUMCARCINOOM VAN 67% GEWOON HEEL ERG GOED."

dit tumortype relatief kleine aantallen vrouwen, dus dan is het niet wenselijk om in de recidiefsetting meerdere PARP-remmers te geven, omdat je dan te weinig ervaring hebt met de verschillende middelen. Verder kijk je naar de hanteerbaarheid van het middel in het kader van bijwerkingen. Als er meerdere middelen in dezelfde klasse zitten, dan is het ook heel belangrijk om te bekijken hoe robuust de data is, op basis waarvan je de keuze maakt. Je kiest voor het middel dat de meeste zekerheid geeft dat je het beste doet voor de patiënt. Dan heb je nu toch hele mooie langetermijndata voor olaparib, waarbij dat wat mij betreft een heel erg relevant punt is om je keuze op te baseren."

Olaparib wordt vergoed voor patiënten met een BRCA1/2-mutatie. Is het testen op dergelijke mutaties goed ingeburgerd in de klinische praktijk?

"Ja zeker, dat is nu eigenlijk de standaard. We hebben heel lang gezocht naar het juiste moment om die BRCA-test te doen. Omdat PARP-remming op een gegeven moment in de recidiefsetting kwam, hebben we gezegd om het meteen bij het eerste recidief te doen. Dat is heel makkelijk gegaan, omdat de logistiek al goed liep en het in elk ziekenhuis in Nederland alleen is verplaatst naar een eerdere setting. Dus bij de primaire diagnose ovariumcarcinoom zal bij iedereen, ieder geval in onze regio, een BRCA-test gedaan worden. De meeste ziekenhuizen doen een tumor-first approach, waarbij je eerst in de tumor kijkt en dan pas bekijkt of er een kiembaanmutatie is. Daarnaast zijn de kosten van moleculaire testen echt wel omlaag gegaan, waardoor wij in onze regio tegenwoordig al een complete HRD-test krijgen. Als ik een BRCA-test aanvraag, dan krijg ik een breder HRD-panel terug. Hierin zitten de uitslagen van meerdere genen binnen de HRD-pathway, waaronder BRCA1/2. Dit is niet alleen een snelle manier om een vollediger beeld te krijgen, maar ook kosteneffectiever dan meerdere mutaties apart aan te vragen."

Wat is voor de huidige plaats van PARP-remmers in de behandeling van patiënten met een ovariumcarcinoom?

“De huidige plaatsbepaling zou moeten zijn dat je in de primaire behandeling met een goede reactie op chemotherapie bij een *BRCA*-gemuteerde patiënt zal moeten overwegen om onderhouds-

therapie met een PARP-remmer te geven. Dan zou dat bij mij op dit moment olaparib zijn. Dat kan natuurlijk ook anders zijn, als de andere registraties met andere keuzes gemaakt worden. Als het nog niet in die setting gedaan wordt, dan is het in de recidiefzetting bij platinagevoelig carcinoom een indicatie om onderhoudstherapie met een PARP-remmer te geven.”

REFERENTIES

1. 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):2495-2505.
2. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(3):609-17.
3. Curtin NJ, Szabo C. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(10):711-36.
4. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(12):1721-31.
5. Colombo N, Moore KN, Scambia G, et al. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):5539.
6. Samenvatting van de productkenmerken van Lynparza (olaparib). Zie https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf

Deze bijdrage werd mede mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van AstraZeneca en MSD.