
SPECIALE UITGAVE

bij *Oncologie Up-to-date*



PARP!

De eerste stap naar
personalized therapy
voor ovariumcarcinoom

Inhoud

3 Voorwoord

4 BRCA-gemuteerde tumorcellen krijgen genadeslag van PARP-remmer

Prof. dr. Jan Schellens

6 Intrede PARP-remmers markeert grootse vooruitgang behandeling ovariumcarcinoom

Prof. dr. Jonathan Ledermann

8 Optimistisch gevoel bij behandeling BRCA-gemuteerd ovariumcarcinoom met PARP-remmers

Dr. Lia van Zuylen en dr. Ingrid Boere

10 Herziening landelijke richtlijn Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015

10 Expertise wenselijk bij de behandeling van ovariumcarcinoom met PARP-remmers

Dr. Gabe Sonke



LYN836.203.011/exp.25-7-2017

Voorwoord

Deze uitgave is een bijlage bij nummer 4 van *Oncologie Up-to-date* 2015, uitgegeven door Uitgeverij Jaap. De special is financieel mogelijk gemaakt door AstraZeneca. Deze special is tot stand gekomen zonder de betrokkenheid van de redactieraad van *Oncologie Up-to-date*. De meningen van de geïnterviewden die in deze special zijn opgenomen, zijn die van de geïnterviewden en hoeven derhalve niet overeen te stemmen met die van de uitgever of AstraZeneca.

Teksten

Dr. Robbert van der Voort, wetenschapscorrespondent

Fotografie

Coverbeeld: iStockphoto.com
NFP Photography
Marlou Pulles

Oplage

5.000 stuks

Copyright

© Uitgeverij Jaap, Almere. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt of overgenomen worden door middel van druk, microfilm of op welke wijze dan ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

De meeste ovariumcarcinoompatiënten presenteren zich met een reeds vergevorderde ziekte geassocieerd met een slechte prognose. Van alle gynaecologische maligniteiten is ovariumkanker dan ook de meest voorkomende doodsoorzaak bij vrouwen. Hoewel chemotherapie de laatste twintig jaar relatief weinig vooruitgang heeft geboekt, vallen er ten aanzien van de behandeling van het ovariumcarcinoom ook positieve geluiden te horen, zeker ten aanzien van *targeted* therapieën. Eén van deze therapieën is de behandeling van recidiverend, platinumgevoelig ovariumcarcinoom met remmers van het enzym poly-(ADP-ribose)-polymerase (PARP). Binnen deze PARP-remmers eist het middel olaparib een hoofdrol op. Deze potente PARP-remmer werd eind vorig jaar als eerste PARP-remmer door de EMA en FDA geautoriseerd. Sinds juni 2015 is olaparib in Nederland, als een van de eerste landen in Europa, commercieel beschikbaar. Klinische studies lieten zien dat olaparib geassocieerd is met een significant verbeterde progressievrije overleving en een gunstig toxiciteitsprofiel bij patiënten met een recidiverend, platinumgevoelig, hooggradig, sereus ovariumcarcinoom. Dit voordeel is nog duidelijker zichtbaar bij patiënten met een BRCA-deficiënte tumor. Momenteel is olaparib in Nederland dan ook als onderhoudstherapie geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een recidiverend, BRCA-gemuteerd, platinumgevoelig, hooggradig, sereus ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom.

Deze special van *Oncologie Up-to-date* is gewijd aan de mechanismen die

leiden tot de effecten van PARP-inhibitie, de klinische toepassing van olaparib en de bijbehorende regelgeving, richtlijnen en logistieke afspraken.

In het eerste artikel van deze special vertelt medisch oncoloog en klinisch farmacoloog prof. dr. Jan Schellens over de intrigerende mechanismen die de klinische effecten van PARP-remmers verklaren. Daarnaast legt Schellens uit welke belangrijke rol BRCA-mutaties en andere vormen van homologe-recombinatiedeficiëntie in dit biologische proces spelen.

Vervolgens zet expert prof. dr. Jonathan Ledermann voor u de resultaten uit de toonaangevendste klinische studies met olaparib op een rijtje. Bovendien geeft hij aan welke klinische voordelen en bijwerkingen bij de huidige indicatie te verwachten zijn.

Medisch oncologen dr. Lia van Zuylen en dr. Ingrid Boere nemen u vervolgens mee in hun gedachten ten aanzien van het belang van de screening op BRCA-mutaties, het voldoen aan de geldende behandelcriteria en het hebben van voldoende klinische expertise met olaparib.

Ten slotte laat medisch oncoloog dr. Gabe Sonke de huidige landelijke richtlijnen voor de behandeling van BRCA-gemuteerd ovariumcarcinoom met olaparib passeren. Tevens pleit ook Sonke voor centralisatie van de behandeling en voor een bijtijds screening op BRCA-mutaties.



BRCA-gemuteerde tumorcellen krijgen genadeslag van PARP-remmer

Tot voor kort was de prognose voor patiënten met een recidiverend ovariumcarcinoom zeer slecht en werd nog weinig aandacht besteed aan genetische defecten, zoals erfelijke BRCA-mutaties. Door een beter inzicht in het genetische profiel van ovariumcarcinomen en de beschikbaarheid van olaparib, een remmer van het enzym poly-(ADP-ribose)-polymerase, veranderde deze situatie aanzienlijk. Medisch oncoloog en klinisch farmacoloog prof. dr. Jan Schellens was vanaf het eerste uur bij het onderzoek met olaparib betrokken.



Jan Schellens

De familie van poly-(ADP-ribose)-polymerases (PARP's) bestaat uit zo'n zeventien verschillende eiwitten die met name enkelstrengs DNA-breuken herkennen. Herkenning van DNA-schade leidt vervolgens tot ADP-ribose-polymerisatie en glycosylering. Dit proces vormt voor andere eiwitten de aanleiding om naar de DNA-breek te migreren en deze te repareren.

Olaparib

De PARP-remmer olaparib remt met hoge affiniteit de polymeraseactiviteit van PARP1, het prominentste PARP-familielid. Olaparib werd oorspronkelijk ontwikkeld door KuDOS Pharmaceuticals, een spin-off bedrijf van de Universiteit van Oxford dat in 2005 door AstraZeneca werd overgenomen. "Het leuke en uitdagende van de universiteiten in Engeland is dat biologen daar vaak intensief samenwerken met chemici waardoor er relatief veel moleculen uiteindelijk tot antikankermiddel ontwikkeld worden", meent Jan Schellens, als medisch oncoloog en klinisch farmacoloog verbonden aan het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) en lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Schellens was en is als medisch oncoloog en onderzoeker nauw betrokken bij de transitie van olaparib van het lab naar de kliniek. Sinds december 2014 is olaparib door de EMA geautoriseerd voor de onderhoudsbehandeling van recidiverend, BRCA-gemuteerd,

platinumgevoelig, hooggradig, sereus ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom.

BRCA1/2-mutaties

De eiwitten BRCA1 en -2 spelen een essentiële rol bij de reparatie van dubbelstrengs DNA-breuken door middel van homologe recombinitie. In 10-15% van de ovariumcarcinomen hebben beide allelen van het BRCA1- of BRCA2-gen een genetische afwijking: het ene allel bezit een kiembaanmutatie en het andere allel heeft een somatische mutatie opgelopen. Het gevolg is dat deze tumoren hun dubbelstrengs DNA-breuken minder goed kunnen repareren. "In 2005 lieten twee artikelen in *Nature* zien dat tumoren met een BRCA1/2-mutatie extreem gevoelig zijn voor remming van PARP.^{1,2} De verklaring hiervoor is dat PARP betrokken is bij de reparatie van enkelstrengs DNA-breuken, zodat deze tumorcellen een dusdanig defect reparatiemechanisme hebben dat ze dood gaan. In diezelfde periode was mijn onderzoeksgroep samen met het Royal Marsden Ziekenhuis uit Londen betrokken bij een fase 1-studie naar de werking van de PARP-

"Er zijn zelfs patiënten met gemetastaseerde ziekte die oorspronkelijk een zeer slechte prognose hadden en nu, zo'n negen jaar later, nog steeds in leven zijn"

remmer olaparib bij ovariumcarcinoompatiënten. Aanvankelijk zagen we bij deze patiënten weinig bijwerkingen, maar ook vrijwel geen antitumoractiviteit. Deze patiënten waren echter niet geselecteerd op basis van hun BRCA1/2-status. Naar aanleiding van de artikelen in *Nature* en de kennis en ervaring van BRCA1/2-gemedieerde maligniteiten van het AVL kwamen we toen op het idee om alleen

kankerpatiënten met een BRCA1/2-mutatie te selecteren. Hoewel deze patiënten vaak een gevorderd ovarium- of mammacarcinoom hadden, zagen we toch een forse antitumoractiviteit.^{3,4} Dat was geweldig om te zien! Ineens hadden we op basis van een begrepen werkingsmechanisme een geneesmiddel, en uitbehandelde patiënten zonder perspectief een geweldige behandeling die ook nog eens weinig bijwerkingen veroorzaakte. Er zijn zelfs patiënten met gemetastaseerde ziekte bij die oorspronkelijk een zeer slechte prognose hadden en nu, zo'n negen jaar later, nog steeds in leven zijn", vertelt Schellens enthousiast.

Weinig toxiciteit

Hoe komt het dat olaparib met zo weinig toxiciteit is geassocieerd? Schellens verklaart dit gegeven op basis van de overlappende functies van de verschillende DNA-reparatiemechanismen. "In heterozygote cellen die wel de BRCA1/2-kiembaanmutatie, maar niet de somatische mutatie hebben, komt weliswaar nog maar de helft van de BRCA1/2-eiwitten tot expressie, maar leidt PARP-remming niet tot celdood. Blijkbaar hebben de reparatiemechanismen dusdanig compenserende functies dat het verminderen van PARP-activiteit onvoldoende is om in significante toxiciteit te resulteren. Een aantal van de nieuwe, nog potentere PARP-remmers is overigens met meer toxiciteit geassocieerd, met name met trombocytopenie." Schellens was als lid van de Scientific Advisory Group Oncology van de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) betrokken bij het uitbrengen van een positief advies voor de behandeling van BRCA1/2-gemuteerde ovariumcarcinoompatiënten met olaparib.

Homologe-recombinatiedeficiëntie

Homologe-recombinatiedeficiëntie (HRD) kan niet alleen ontstaan door de uitschakeling van BRCA1 of BRCA2, maar ook door mutaties in andere eiwitten uit dezelfde *pathway*. Schellens: "Bij ongeveer 2,5% van de borsttumoren is er bijvoorbeeld sprake van een BRCA-1 en -2-mutatie, terwijl wel 10% van de mammacarci-

nomen een HRD heeft. Als je dus de mutaties in de andere genen samen neemt, hebben deze een grotere incidentie dan de BRCA-1 en -2-mutaties. Hoe groot de individuele incidenties zijn en hoe het samenspel van betrokken eiwitten eruit ziet, is nog niet helemaal duidelijk." Dat de mutaties in de andere genen dominant kunnen zijn, blijkt onder andere uit de observatie dat patiënten met een HRD ondanks normaal functionerende BRCA1- en -2-eiwitten een grotere kans hebben om tumoren te

"Bij ongeveer 2,5% van de borsttumoren is er sprake van een BRCA-1 en -2-mutatie, terwijl wel 10% van de mammacarcinomen een HRD heeft"

ontwikkelen. Volgens Schellens is het zeer de moeite waard om uit te zoeken of ook deze patiënten effectief met een PARP-remmer, zoals olaparib, te behandelen zijn. De onderzoeksgroep van prof. dr. Sabine Linn, internist-oncoloog in het AVL, ontwikkelde reeds een test waarmee deze HRD-patiënten geïdentificeerd kunnen worden.

Referenties

1. Bryant HE, et al. *Nature* 2005;434:913-7.
2. Farmer H, et al. *Nature* 2005;434:917-21.
3. Fong PC, et al. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
4. Fong PC, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:2512-9.

Intrede PARP-remmers markeert grootse vooruitgang behandeling ovariumcarcinoom

Op basis van zeer positieve resultaten uit klinisch onderzoek werd de PARP-remmer olaparib eind vorig jaar geregistreerd voor de behandeling van recidiverend, BRCA-gemuteerd, platinumgevoelig, hooggradig, sereus ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom. Prof. dr. Jonathan Ledermann, hoofdonderzoeker van de registratiestudie, vertelde tijdens de videonascholing 'PARP-remmers 2015: meet the experts' welke resultaten er tot nu toe uit de klinische studies naar voren komen en welke conclusies hieruit getrokken kunnen worden.¹

Jonathan Ledermann is hoogleraar Medische Oncologie aan het University College London Cancer Institute en geldt internationaal als een van de grootste experts op het gebied van de behandeling van ovariumcarcinoompatiënten met olaparib. Tijdens de videonascholing 'PARP-remmers 2015: meet the experts' merkte Ledermann op dat naar zijn mening de positieve resultaten met olaparib staan voor de grootste vooruitgang in de behandeling van ovariumkanker van de afgelopen 25 jaar. "Ik was gewend om vrouwen met eierstokkanker te behandelen met cytotoxische chemotherapie. Nu is het mogelijk om patiënten met een BRCA-mutatie te behandelen met PARP-remmers die goed worden verdragen en voor een lange periode gegeven kunnen worden. Sommige vrouwen hebben werkelijk een vrij dramatisch voordeel van deze behandeling."

Eerste studies

"Uit de eerste klinische studies bleek al snel dat olaparib een zeer actief en weinig toxisch middel is waarop veel ovariumcarcinoompatiënten goed reageerden. Vervolgens was de uitdaging om te bepalen hoe olaparib het beste in de kliniek toegepast kon worden, in plaats van chemotherapie, in combinatie hiermee of als onderhoudsbehandeling." Een van de eerste klinische studies met olaparib

was een fase 1-studie die als gevolg van een samenwerking tussen het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam en het Royal Marsden Ziekenhuis te Londen tot stand kwam. "De resultaten van deze studie lieten zien dat olaparib bij BRCA-mutatiedragers met verschillende soorten solide tumoren geassocieerd was met significante antitumoractiviteit en goed hanteerbare toxiciteit.² Daarnaast toonde de studie aan dat een aantal van deze, uitvoerig voorbehandelde, patiënten voor een lange periode met olaparib behandeld kon worden."³

"De volgende stap was om de optimale dosering te bepalen. Hiervoor vergeleken Audeh en collegae bij BRCA-gemuteerde ovariumcarcinoompatiënten de uitkomst van een tweemaal daagse dosis van 100 mg olaparib met die van tweemaal 400 mg per dag. De laatste bleek de effectiefste dosering te zijn en werd daarom in de vervolgstudies aangehouden."⁴ Tegelijkertijd onderzochten Kaye et al. in een fase 2-studie de effectiviteit en toxiciteit van twee verschillende doseringen van olaparib vergeleken met die van chemotherapie. Hiervoor werden BRCA-gemuteerde patiënten met een recidiverend ovariumcarcinoom 1:1:1 gerandomiseerd tussen 200 mg of 400 mg olaparib tweemaal daags of elke 28 dagen de standaardbehandeling met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD). "Deze studie be-

stond echter uit een gering aantal patiënten. De resultaten lieten zien dat olaparib ten opzichte van PLD niet leidde tot een significant verbeterde tijd tot progressie.⁵ Op grond van de studieresultaten kon men echter wel beargumenteren dat olaparib vergeleken met chemotherapie minder toxisch was en daardoor de

"De positieve resultaten met olaparib staan voor de grootste vooruitgang in de behandeling van ovariumkanker van de afgelopen 25 jaar"

voorkeur genoot. Naar aanleiding van deze studie werden vergelijkingen tussen olaparib en chemotherapie aan de kant geschoven. In plaats daarvan verschoof de aandacht naar de werkzaamheid van olaparib als onderhouds-therapie."

Registratiestudie

De studie die uiteindelijk tot registratie van olaparib leidde was een grote gerandomiseerde fase 2-studie die de effectiviteit van olaparib als onderhoudsbehandeling na platinum-

Fase 3: SOLO1 en SOLO2

Momenteel wordt de effectiviteit en toxiciteit van *single agent* onderhoudsbehandeling olaparib bij het ovariumcarcinoom onderzocht in twee gerandomiseerde fase 3-studies. De SOLO1-studie onderzoekt het klinische voordeel van olaparib bij patiënten met een BRCA-gemuteerd, hooggradig sereus ovariumcarcinoom die een respons op een eerstelijns, platinumbevattende chemotherapie lieten zien. In SOLO2 zijn deze patiënten reeds met ten minste twee lijnen platinumbevattende chemotherapie behandeld. De SOLO2 is de fase 3-bevestigingsstudie van Studie 19. Progressievrije overleving is het primaire eindpunt voor beide studies.

bevattende chemotherapie onderzocht. Deze 'Studie 19' was oorspronkelijk ontworpen om, onafhankelijk van BRCA-deficiënties, de effectiviteit en toxiciteit van olaparib bij patiënten met een recidiverend, hooggradig sereus ovariumcarcinoom te onderzoeken. Een van de inclusiecriteria was dat de tumoren een respons op de laatste platinumbevattende chemokuur hadden laten zien. "De reden hiervoor was dat we verwachtten dat deze tumoren een groot risico op homologe-recombinatiedeficiëntie hadden en daardoor gevoeliger voor olaparib zouden zijn. Eén van onze vragen was namelijk ook of olaparib in een bredere groep patiënten actief is."

De initiële analyse van de gehele studiepopulatie bestaande uit 265 patiënten liet zien dat olaparib vergeleken met placebo de mediane progressievrije overleving (PFS) significant verbeterde (8,4 maanden voor olaparib versus 4,8 voor placebo; HR 0,35; 95% BI 0,25-0,49; $p < 0,001$).⁶ Een verschil in totale overleving (OS) werd niet gevonden. "Waarschijnlijk had dit laatste te maken met het premature karakter van deze interimanalyse en met de *cross-over* van een substantieel aantal patiënten uit de controlearm naar een PARP-remmer."

BRCA-mutatiedraagsters

Nadere bestudering van de resultaten suggereerde dat patiënten met een BRCA-mutatie nog meer voordeel hadden bij olaparib dan de patiënten zonder deze mutatie. "Daarop besloten we om de BRCA-mutatiestatus van alle patiënten te bepalen. Dat lukte voor 96%."

De daaropvolgende subgroepanalyse liet zien dat 136 patiënten (54%) een BRCA-mutatie hadden en dat deze patiënten na behandeling met olaparib ten opzichte van placebo een nog betere mediane PFS hadden dan de totale studiepopulatie (11,2 maanden in de olaparib-versus 4,3 maanden in de placeboarm; HR 0,18; 95% BI 0,10-0,31; $p < 0,0001$).⁷ Toch werd ook in de subgroep van patiënten met wild-type BRCA-genen na behandeling met olaparib een significante verbetering van de mediane PFS geconstateerd (7,4 maanden in de olaparib-versus 5,5 maanden in de placeboarm; HR 0,54; 95% BI 0,34-0,85; $p = 0,0075$). "Hoewel de resultaten ook nu nog prematuur waren, observeerden we een trend richting een verbeterde OS bij patiënten met een BRCA-mutatie die met olaparib behandeld waren. De definitieve analyse wordt echter niet eerder dan in 2016 verwacht."

"In onze analyses namen we twee verkennende eindpunten mee, waarvan we denken dat ze van klinische waarde zijn: de tijd tot eerstvolgende therapie (TFST) en de tijd tot de tweede opvolgende therapie (TSST). Hieruit bleek dat behandeling van BRCA-deficiënte patiënten met olaparib vergeleken met placebo geassocieerd was met een significante toename in zowel de TFST als de TSST. Het positieve effect van olaparib bleef dus zelfs na progressie behouden."

Bijwerkingen

De behandeling met olaparib is geassocieerd met milde en goed hanteerbare toxiciteit en

heeft vrijwel geen nadelige gevolgen voor de kwaliteit van leven. Wel werd bij een substantieel aantal patiënten de dosering aangepast. Volgens Ledermann was dit het gevolg van de toediening van een vaste dosis olaparib, die niet op de fysieke eigenschappen van de patiënt wordt aangepast.

Daarnaast werd de behandeling met olaparib in verband gebracht met enkele gevallen van myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML). "We weten al vijftig jaar dat chemotherapie bij patiënten met ovariumkanker is geassocieerd met het ontstaan van een secundaire leukemie, met name bij patiënten met een BRCA-mutatie. Daarnaast betreft het tot nu toe een zeer klein aantal gevallen van MDS/AML. Het is dus nog te vroeg om van een correlatie met olaparib te spreken. Wel is het verstandig om de incidentie van MDS en AML nauwlettend te blijven volgen."

Referenties

1. BRCAdeMy videonascholing 'PARP-remmers 2015: meet the experts'. Te raadplegen via v3.quadiatv.com
2. Fong PC, et al. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
3. Fong PC, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:2512-9.
4. Audeh MW, et al. *Lancet* 2010;376:245-51.
5. Kaye SB, et al. *J Clin Oncol* 2011;30:372-9.
6. Ledermann J, et al. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92.
7. Ledermann J, et al. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.

Optimistisch gevoel bij behandeling *BRCA*-gemuteerd ovariumcarcinoom met PARP-remmers

Sinds de Europese registratie van olaparib eind 2014 hebben dr. Lia van Zuylen en dr. Ingrid Boere al zes ovariumcarcinoompatiënten met de PARP-remmer olaparib behandeld. Hoewel het nog te vroeg is om vast te stellen of de effectiviteit en het toxiciteitsprofiel overeenkomen met die uit de klinische studies, delen beide internist-oncologen wel alvast hun visie ten aanzien van de gewenste organisatie van deze behandeling.

In eerste instantie waren Van Zuylen en Boere, beiden als internist-oncoloog werkzaam bij het Erasmus MC te Rotterdam, de afgelopen jaren betrokken bij enkele klinische studies met olaparib en andere PARP-remmers. Over het algemeen hadden zij goede ervaringen met deze remmers en zagen ze dat sommige patiënten er langdurig baat bij hadden. Van Zuylen: “Er heerste een optimistisch gevoel en men wilde patiënten deze behandeling graag zo snel mogelijk aanbieden. Iedereen in gynaecologisch Nederland zat dan ook te wachten op het beschikbaar komen van de eerste PARP-remmer.” Vanaf eind 2014 was het dan eindelijk zover: de PARP-remmer olaparib werd binnen de EU geregistreerd voor de behandeling van het recidiverend, *BRCA*-gemuteerd, platinumgevoelig, hooggradig sereus ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom. In eerste instantie kwam olaparib beschikbaar via het Compassionate Use Programma en sinds afgelopen juni is olaparib commercieel verkrijgbaar. “Tot nu toe zijn er in het Erasmus MC zes patiënten buiten studieverband met olaparib gestart. Dat dit al vrij veel patiënten zijn, komt onder andere doordat de regio Zuidwest Nederland veel inwoners telt en een relatief groot percentage *BRCA*-mutatiedragers kent. Daarnaast heeft de afdeling Klinische

Genetica van het Erasmus MC ten aanzien van het screenen op *BRCA*-mutaties altijd een zeer actieve houding gehad en was binnen onze eigen afdeling de financiering van olaparib snel duidelijk”, leggen Van Zuylen en Boere uit.

Regionale afspraken

Hoewel het aantal met olaparib behandelde patiënten in Rotterdam snel toeneemt, is de verwachting dat het totale aantal patiënten dat voor deze behandeling in Nederland in

“Vooral bij patiënten die een recidief krijgen, maar eigenlijk al daarvoor, wil je weten of deze patiënten een *BRCA*-mutatie hebben en mogelijk met olaparib behandeld kunnen worden”

aanmerking komt, beperkt is. Sinds 2007 behoort olaparib dan ook tot de weesgeneesmiddelen.¹ In verband met het relatief kleine aantal te behandelen patiënten is het goed

dat er duidelijke afspraken worden en zijn gemaakt. “In de regio Zuidwest Nederland is het bekend dat olaparib nu beschikbaar is en dat ovariumcarcinoompatiënten voor deze behandeling naar het Erasmus MC verwezen kunnen worden. Dit gebeurt standaard via de laagdrempelige, reeds bestaande samenwerkingsverbanden tussen het Erasmus MC en de perifere ziekenhuizen in de regio. Omdat wij van mening zijn dat het goed is om eerst centraal ervaring met deze kleine aantallen patiënten op te bouwen, vinden wij wel dat deze behandeling in eerste instantie in het Erasmus MC gegeven moet worden. Als die ervaring eenmaal is opgedaan en de aantallen voor behandeling in aanmerking komende patiënten groter worden, kun je altijd nog kijken of dit op een andere manier georganiseerd moet worden”, aldus Van Zuylen.

Landelijk overleg

Niet alleen op regionaal gebied, maar ook op landelijk niveau wordt overleg gepleegd over de behandeling van gynaecologische tumoren. Dat zal in de toekomst voor olaparib niet anders zijn. Van Zuylen: “In principe werkt heel de gynaecologische oncologie in Nederland met elkaar samen indien dit zinnig is. Zo be-



Lia van Zuylen en Ingrid Boere

staat er bijvoorbeeld de Dutch Gynaecological Oncology Group (DGOG) die is samengesteld uit specialisten vanuit heel Nederland die betrokken zijn bij de behandeling van gynaecologische maligniteiten. Vanuit dit samenwerkingsverband worden bijvoorbeeld klinische studies geïnitieerd en georganiseerd.”

“Momenteel is olaparib nog maar voor een kleine groep patiënten geïndiceerd. De groep die voordeel bij olaparib zou kunnen hebben, is waarschijnlijk groter. Als je wilt bepalen welke andere patiënten baat hebben bij olaparib dan zal je klinische studies moeten blijven doen. Ook voor deze studies is het van belang om de behandeling in Nederland goed te organiseren en te centreren. Dat geldt trouwens niet alleen voor olaparib, maar ook voor andere PARP-remmers”, meent Boere.

“Voor een zo effectief mogelijke behandeling en een optimale verhouding tussen kosten en baten is het van belang dat alleen patiënten die aan alle criteria voldoen met olaparib behandeld worden”, meent Van Zuylen. Momenteel houdt dit in dat het moet gaan om een

hooggradig sereus, platinumgevoelig ovariumcarcinoom met een genetisch defect in *BRCA1* of *-2*.² “Daarnaast mag de patiënt, vanwege een eventueel verband met een verhoogd risico op myelodysplastisch syndroom, geen anemie hebben en mag de spiegel van de biomarker CA-125 niet vlak voor de start van de therapie gaan stijgen. Bovendien moet de patiënt minimaal vier van de zes standaard platinumbevattende chemokuren hebben gehad met respons op de chemotherapie. Voldoet de patiënt aan al deze criteria, dan geven we olaparib binnen acht weken na chemotherapie. Het zou mooi zijn als al deze behandelde patiënten in een Nederlandse database geregistreerd werden. Mogelijk kan de DGOG daar een actieve rol in spelen”, aldus Van Zuylen en Boere.

Klinisch genetisch onderzoek

Momenteel bestaat er nog een vrij grote groep ovariumcarcinoompatiënten waarvan de *BRCA*-mutatiestatus niet bekend is. De verwachting is dat deze groep snel in omvang zal afnemen, omdat volgens de aangepaste richtlijnen elke ovariumcarcinoompatiënt recht heeft op kli-

nisch-genetisch onderzoek. Hierdoor kunnen *BRCA*-mutaties bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd ovariumcarcinoom, maar ook bij reeds behandelde patiënten, beter in kaart worden gebracht. “Vooral bij patiënten die een recidief krijgen, maar eigenlijk al daarvoor, wil je weten of deze patiënten een *BRCA*-mutatie hebben en mogelijk met olaparib behandeld kunnen worden”, vertelt Boere. “Binnen ons regionale overleg hebben we nu ook afgesproken dat iedere ovariumcarcinoompatiënt die klaar is met haar primaire behandeling een consult met een klinisch geneticus wordt aangeboden. Dat mag op verzoek van de patiënt ook best eerder”, besluit Van Zuylen.

Referenties

1. Door EMA aan olaparib status als weesgeneesmiddel toegekend. Te raadplegen via www.ema.europa.eu
2. Positief advies EMA en indicatie olaparib. Te raadplegen via www.ema.europa.eu

Herziening landelijke richtlijn Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom 2015

Tot 2015 gold er een advies om een verwijzing naar de klinisch geneticus te bespreken met ovariumcarcinoompatiënten in het geval van familiäre belasting of een diagnose op jonge leeftijd.¹

Nieuwe inzichten suggereerden echter dat deze criteria onvoldoende adequaat waren, en het hanteren hiervan mogelijk leidt tot het missen van mutatie draagsters. In een grote populatiestudie lieten Alsop en collega's zien dat de gemiddelde leeftijd bij diagnose van het ovariumcarcinoom nauwelijks verschilt tussen *BRCA2*-mutatie draagsters en sporadische gevallen.² Daarnaast bleek uit deze studie dat 44% van de patiënten geen familieleden met ovariumkanker had.

De herziene richtlijn Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom adviseert om alle nieuwe patiënten met een epitheliaal ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair extra-ovarieel carcinoom, ongeacht histologisch type, leeftijd van voorkomen en familieanamnese, te verwijzen naar een klinisch geneticus.³

Referenties

1. Landelijke richtlijn Familiair mamma/ovariumcarcinoom 2010. Te raadplegen via www.oncoline.nl
2. Alsop K, et al. J Clin Oncol 2012;30:2654-63.
3. Landelijke richtlijn Erfelijk en Familiair Ovariumcarcinoom 2015. Te raadplegen via www.oncoline.nl

Expertise wenselijk bij de behandeling van ovariumcarcinoom met PARP-remmers

Nu de PARP-remmer olaparib sinds kort voor de behandeling van *BRCA*-gemuteerd, platinumgevoelig ovariumcarcinoom in Nederland verkrijgbaar is, is het zaak om over deze behandeling goede afspraken te maken. Dr. Gabe Sonke, als internist-oncoloog al bijna tien jaar betrokken bij het klinisch onderzoek met olaparib, deelt zijn mening ten aanzien van de wenselijke organisatie van deze succesvolle behandeling.

Patiënten met een recidief hooggradig sereus ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom hebben een slechte prognose. "Het is daarom zo prachtig om te zien dat een aantal van deze patiënten met een *BRCA*-mutatie jarenlang op olaparib reageert en een relatief normaal leven kan leiden. Natuurlijk geldt dit niet voor iedereen en hebben we, vanwege het succes van olaparib, misschien soms een te roze bril op. Ongeveer een derde van de *BRCA*-mutatie draagsters lijkt namelijk helemaal niet gevoelig en langdurige effecten zien we maar bij 10-20% van de patiënten. Er valt dus nog veel winst te behalen. Bijvoorbeeld door te achterhalen welke mechanismen ervoor zorgen

dat olaparib niet bij iedereen werkt. Dit kunnen bijvoorbeeld compenserende DNA-reparatiemechanismen zijn. Mogelijk resulteert een combinatie therapie bestaande uit PARP-remming en een remmer van een ander mechanisme, zoals een angiogenese- of Wee1-remmer, in een effectievere behandeling", vertelt dr. Gabe Sonke, als internist-oncoloog werkzaam bij het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) te Amsterdam en bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO).

Toxiciteit

Hoewel olaparib een gunstig toxiciteitsprofiel

heeft, kunnen patiënten last ondervinden van onder andere vermoeidheid, maag-darmklachten, anemie, neutropenie en trombopenie. Typisch is ook het ontstaan van een macrocytair bloedbeeld. Sonke: "Met anti-emetica kunnen we wel een deel van deze klachten opvangen. Daarnaast kun je door aanpassing van de olaparib dosering soms een betere balans vinden tussen effectiviteit en toxiciteit. Omdat deze balans vrij gevoelig ligt, is het wel wenselijk om voldoende ervaring met olaparib te hebben. Te meer omdat de maag-darmklachten lastig te onderscheiden zijn van de typische symptomen die bij een peritoneaal recidief van een ovariumcarcinoom kunnen horen."



Gabe Sonke

Naast genoemde bijwerkingen heerst de opvatting dat behandeling met olaparib geassocieerd zou kunnen zijn met het ontstaan van myelodysplastisch syndroom (MDS). "Toevallig overleden twee van mijn eigen ovariumcarcinoompatiënten doordat ze een MDS ontwikkelden. Toch is dit binnen de hele patiëntenpopulatie een zeldzaam fenomeen en is het ook goed mogelijk dat de MDS werd veroorzaakt door de eerdere behandelingen met chemotherapie", meent Sonke.

Status olaparib

Sinds eind 2014 is olaparib door de EMA geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling na remissie op platinumbehandeling van een platinumgevoelig recidief, hooggradig sereus ovarium-, tuba-, of primair peritoneaal carcinoom bij patiënten met een *BRCA1*- of *-2*-mutatie. Door opname in de 'Prestatietabel add-on geneesmiddelen' van de Nederlandse Zorgautoriteit wordt olaparib bovendien vergoed indien de behandeling volgens de betreffende criteria plaatsvindt. Sonke: "Veelal is daar ook een positieve uitspraak van de

Commissie BOM voor nodig. In het geval van olaparib is dit echter lastig, omdat olaparib momenteel is geregistreerd op basis van een subgroepanalyse van een fase 2-studie en de Commissie BOM beoordeelt tot op heden

"Het is prachtig dat een aantal uitbehandelde patiënten nog jarenlang op olaparib blijft reageren en een relatief normaal leven kan leiden"

alleen fase 3-studies. De resultaten van de gerandomiseerde fase 3 SOLO2-studie worden echter niet eerder dan 2017 verwacht. De medisch oncologen willen daarom behandeling met olaparib bij het ovariumcarcinoom opnemen in een update van de consensus 'Behandeling van kanker met dure medicamenten', die de NVMO in de tweede helft van 2015 hoopt te publiceren."

Nu olaparib recentelijk voor de onderhoudsbehandeling bij *BRCA*-gemuteerd ovariumcar-

cinoom voorhanden is gekomen en er een add-on beschikbaar is, is de schatting dat in Nederland elk jaar ongeveer 70 nieuwe patiënten met olaparib zullen worden behandeld. "Omdat deze behandeling in Nederland dus relatief weinig zal worden gegeven, zijn wij als medisch oncologen van mening dat centralisatie ervan wenselijk is. In het SONCOS-rapport is opgenomen dat de behandeling met olaparib in een centrum voor gynaecologische oncologie moet worden gegeven. Regionale afspraken zijn daarvoor van belang. Binnen de regio Amsterdam hebben de medisch oncologen bijvoorbeeld afgesproken dat patiënten van het Academisch Medisch Centrum naar het AVL worden verwezen. Ook binnen een aantal andere regio's bestaan reeds dergelijke afspraken of bestaat de intentie om deze te maken. Het is verder wenselijk om een registratie bij te houden ten aanzien van de behandeling met olaparib waarbij kennis wordt opgedaan over effectiviteit en toxiciteit in de dagelijkse praktijk, en er tevens een beeld ontstaat van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling en wie het daadwerkelijk krijgt", aldus Sonke.

Screening *BRCA*-mutaties

Omdat voorlopig alleen patiënten met *BRCA1/2*-mutaties met olaparib behandeld kunnen worden, is screening op *BRCA*-mutaties van groot belang voor het bepalen van de behandeling. "Het is daarom belangrijk dat behandelaren in Nederland er bewust van zijn dat voor patiënten met een hooggradig ovariumcarcinoom de *BRCA*-mutatiestatus niet alleen het risico op erfelijke tumoren bepaalt, maar ook de mogelijke behandelopties", meent Sonke. In de nieuwe richtlijn Ovariumcarcinoom is opgenomen om alle patiënten met een ovariumcarcinoom een consult aan te bieden bij de klinisch geneticus. Ongeveer 5% van de ovariumcarcinoompatiënten zonder kiembaanmutatie in *BRCA1* of *-2* heeft overigens *somatische* mutaties in deze genen. Daarom screent een aantal centra, waaronder het AVL en het Radboudumc, niet alleen voor kiembaanmutaties, maar ook voor somatische *BRCA1/2*-mutaties.



AstraZeneca 