

Erhaltungstherapie mit Niraparib beim rezidierten Ovarialkarzinom

Die Schweiz als erstes Land mit Zulassung in individueller Startdosierung

Im Oktober 2018 wurde der Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-(PARP-)Inhibitor Niraparib (Zejula®) für die Erhaltungstherapie des rezidierten Ovarialkarzinoms zugelassen, der unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus eingesetzt werden kann (1). Dabei wurde Niraparib erstmals mit einer Startdosierung von 200 mg pro Tag zugelassen (1).

PARP-Inhibitoren, die als Behandlungsoption für Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom entwickelt wurden, greifen in den DNA-Reparaturmechanismus ein und führen so zur Apoptose aufgrund von genomischer Instabilität (2). Der PARP-1/2-Inhibitor Niraparib kann als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiertem, Platin-sensitivem, hochgradig serösem, epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom angewendet werden, die auf eine vorgängige Platin-basierte Chemotherapie angesprochen haben (1).

ENGOT-OV16/NOVA-Studie: fundierte Analyse verschiedener Patientinnenpopulationen

In die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie ENGOT-OV16/NOVA wurden 553 Patientinnen mit Platin-sensitivem¹ Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom mit überwiegend hochgradig seröser Histologie nach ≥ 2 vorgängigen Behandlungen und einem vollständigen oder partiellen Ansprechen auf die letzte Platin-basierte Chemotherapie eingeschlossen. Die Patientinnen wurden Kohorten mit (gBRCA) und ohne (non-gBRCA) BRCA-Keimbahnmutation zugeteilt und auf eine Behandlung mit 300 mg Niraparib oder Plazebo randomisiert (3). In der non-gBRCA wurden anhand unterschiedlicher tumorbiologischer Merkmale weitere Subgruppen untersucht (3).

Wirksamkeit von Niraparib unabhängig von BRCA-Mutationen

Die Niraparib-Therapie führte unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus und in allen analysierten Subgruppen zu einem sig-

nifikant längeren medianen progressionsfreien Überleben (PFS) als Plazebo (3). Die Anzahl vorgängiger Behandlungen (2 od. > 2 Linien) hatte keinen Einfluss, und Patientinnen mit partiellem und komplettem Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie profitierten gleichermassen von der Niraparib-Therapie (3). In beiden Kohorten waren das chemotherapiefreie Intervall und die Zeit bis zur nächsten Behandlung in der Niraparib-Gruppe gegenüber Plazebo signifikant verlängert (Tabelle) (3).

Individuelles Therapie-Management und Lebensqualität

Das Nebenwirkungsprofil von Niraparib entsprach den Erfahrungen aus früheren Studien. Hämatologische Anomalien traten meist in den ersten drei Behandlungszyklen auf und konnten durch individuelle Dosisanpassungen oder -unterbrechungen gut gehandhabt werden. Dadurch waren Thrombozytopenien meist transient, und die Inzidenz der Thrombozytopenien (0,7%) und Neutropenien (1,6%) war nach 3 Monaten reduziert, wobei nur noch 27,6% der Patientinnen die Niraparib-Startdosis von 300 mg erhielten (4).

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Niraparib (alle Grade) waren Übelkeit (73,6%), Thrombozytopenie (61,3%), Fatigue (59,4%) und Anämie (50,1%). Als häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) traten Thrombozytopenien (33,8%), Anämien (25,3%) und Neutropenien (19,6%) auf, wobei Therapieabbrüche wegen hämatologischer Nebenwirkungen selten waren (Thrombozytopenien: 3,3%, Neutropenien: 1,9%, Leukopenien: 1,9%, Anämien: 1,4%, Panzytopenien: 0,8%) (3). Die Lebensqualität der Patientinnen blieb unter aktiver Niraparib-Therapie im Vergleich zu Plazebo erhalten (3).

Wirksamkeit von Niraparib bei individueller Startdosierung

Eine retrospektive Analyse der NOVA-Daten zeigte, dass individuelle Dosisreduktionen keinen statistisch belegten Einfluss auf die Wirksamkeit von Niraparib haben. Das mediane PFS von Patientinnen, deren Dosis auf 200 mg reduziert wurde, war in beiden Kohorten mit dem von Patientinnen unter Beibehaltung der Startdosis von 300 mg vergleichbar (4). Eine

Tabelle:
RESULTATE DER ENGOT-OV16/NOVA-STUDIE (3)

	gBRCA		non-gBRCA	
	Niraparib	Plazebo	Niraparib	Plazebo
medianes PFS	21,0 Monate	5,5 Monate HR 0,27, p<0,001	9,3 Monate	3,9 Monate HR 0,45, p<0,001
chemotherapie-freies Intervall	22,8 Monate	9,4 Monate HR 0,26, p<0,001	12,7 Monate	8,6 Monate HR 0,50, p<0,001
Zeit bis zur nächsten Behandlung	21,0 Monate	8,4 Monate HR 0,31, p<0,001	11,8 Monate	7,2 Monate HR 0,55, p<0,001

gBRCA: BRCA-Keimbahnmutation; non-gBRCA: keine BRCA-Keimbahnmutation; PFS: progressionsfreies Überleben

¹ Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten platinhaltigen Chemotherapie.

prädiktive Modellierungsmethode identifizierte ein Körpergewicht von < 77 kg und eine Thrombozytenzahl < 150 000/µl als Parameter, welche die Entwicklung einer Thrombozytopenie ≥ Grad 3 innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Niraparib-Dosis begünstigen. Basierend darauf wurde Niraparib von Swissmedic mit einer empfohlenen Startdosis von 200 mg pro Tag zugelassen. Nur Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg oder einer Thrombozytenzahl > 150 000/µl sollten 300 mg pro Tag erhalten (1). Die Schweiz ist somit das erste Land, in dem Niraparib in dieser individuellen Startdosierung zugelassen ist.

Fazit

Seit Oktober 2018 ist mit Niraparib eine wirksame Erhaltungstherapie beim rezidierten Ovarialkarzinom verfügbar, welche unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus eingesetzt werden kann (1, 3). Dabei wurde Niraparib in der Schweiz zum ers-

ten Mal in der individuellen Startdosierung von 200 mg pro Tag zugelassen (1). In allen untersuchten Subgruppen wurde unter Niraparib im Vergleich zu Placebo ein signifikant längeres medianes PFS erreicht, ohne dass dabei die Lebensqualität reduziert wurde (3). Als häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3/4) traten Thrombozytopenien, Anämien und Neutropenien auf. Individuelle Dosisreduktionen im Rahmen des Nebenwirkungsmanagements hatten dabei keinen statistisch belegten Einfluss auf die Wirksamkeit von Niraparib (3, 4).

ÜBER TESARO BIO

TESARO Bio ist ein junges und erfolgreiches biopharmazeutisches Unternehmen mit etwa 700 Mitarbeitern weltweit, welches 2010 in Waltham, Massachusetts, USA, gegründet wurde. Die seit 2016 in Zug ansässige Firma ist auf den Bereich der Onkologie spezialisiert.

Text: Dr. Christin Döring
Redaktion:
Dr. med. Christine Mücke

Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung der TESARO Bio GmbH.

Die Kurzfachinformation befindet sich auf Seite XX.

Literatur:

1. Aktuelle Fachinformation Zejula®, www.swissmedicinfo.ch, Stand: Oktober 2018.
2. Essel KG, Moore KN: Niraparib for the treatment of ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2018; 18(8): 727-733.

3. Mirza MR et al.: Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J of Med 2016; 375(22): 2154-2164.
4. Berek J et al.: Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Ann Oncol 2018; 29(8): 1784-1792.

«Die Revolution liegt darin, dass das Ovarialkarzinom immer mehr zur chronischen Krankheit wird»

Interview mit Prof. Dr. med. Andreas Günthert, Leiter gyn-zentrum ag, Luzern



Niraparib wurde für das Ovarialkarzinom im Platin-sensitiven Rezidiv-Setting als Erhaltungstherapie zugelassen. Was bedeutet dies für die Patientinnen?

Prof. Dr. Andreas Günthert: Den Patientinnen wird eine verträgliche Therapie zugänglich gemacht, bei welcher die Lebensqualität sicherlich erhalten bleibt. Das Ovarialkarzinom kann zwar noch nicht geheilt werden, mit Niraparib kann die Krankheit jedoch ohne Chemotherapie über längere Zeit stabilisiert werden.

Dr. Kurzeder sprach kürzlich in einem Vortrag von einer Revolution in der Behandlung des Ovarialkarzinoms. Wie sehen Sie das?

Günthert: Die Ergebnisse sind sehr motivierend, auch wenn die neuen Medikamente noch nicht zur Heilung führen. Niraparib wird in der PRIMA-Studie noch als Front-Line-Therapie evaluiert, und auch Kombinationen beispielsweise mit Bevacizumab oder PD-1/PD-L1 werden untersucht. Ich erwarte hier einige spannende Ergebnisse. Zudem wird «Disease Control» als Parameter in der Therapie des Ovarialkarzinoms immer mehr etabliert. Die Stabilisierung der Erkrankung ohne Chemotherapie gerät in den Vordergrund und ist für die Patientinnen bezüglich Lebenszeit und Lebensqualität von grosser Relevanz. Dennoch darf der chirurgische Eingriff nicht vernachlässigt werden. Eine suboptimale Operation kann auch mit den neuen Therapien nicht vollständig kompensiert werden. Die Revolution liegt darin, dass das Ovarialkarzinom immer mehr zur chronischen Krankheit wird.

Wie beurteilen Sie die Studiendaten, die zur Zulassung geführt haben, und welches sind für Sie die eindrücklichsten Resultate?

Günthert: Ursprünglich ist man davon ausgegangen, dass die PARP-Inhibitoren nur bei Patientinnen mit Keimbahn-Mutationen wirksam sind. Es war eine positive Überraschung, dass sie auch bei anderen Patientinnen eine sehr gute Wirksamkeit zeigen. Zudem können mit Niraparib relativ hohe Ansprechraten erreicht werden, was natürlich sehr erfreulich ist.

Beim Einsatz von PARP-Inhibitoren denken wir automatisch an BRCA-Mutation und Mutationsbestimmungen. Wie sieht das für Niraparib aus?

Günthert: Die Wirksamkeit von Niraparib wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet, also auch bei Patientinnen mit und ohne BRCA und HRD. HRD steht für homologous recombination deficiency und führt zu einem Verlust der Heterozygotie im Tumor. Dies ist hauptsächlich bei Patientinnen mit Keimbahnmutationen, aber auch bei etwa 5% der Patientinnen mit somatischen Mutationen von Bedeutung. Da Niraparib auch bei Patientinnen ohne Keimbahnmutation wirksam ist, muss der Keimbahntest nicht unbedingt vor der Therapie durchgeführt werden. Im Hinblick auf das erhöhte Brustkrebs-Risiko und familiäre Risiken sollte der Keimbahntest aber dennoch gemacht werden.

Wie sehen Sie die Behandlung des Ovarialkarzinoms in Zukunft?

Günthert: Ähnlich wie beim Brustkrebs gewinnt auch beim Ovarialkarzinom die Molekularbiologie des Tumors bereits bei der Erstdiagnose an Wichtigkeit, da mit den neuen Medikamenten selektiver und spezifischer behandelt werden kann. Zudem kann im Bereich der Prävention und durch das Testen auf Keimbahnmutationen noch einiges erreicht werden. Im Rahmen des chirurgischen Eingriffs werden neu auch die Tuben entfernt, was sich positiv auf die Prävention auswirken sollte. Gerade die Onko-Chirurgie wird zukünftig eine wichtige Rolle spielen, und es sollte in die Nachwuchsförderung investiert werden. Des Weiteren wurde kürzlich die Selbsthilfegruppe «ElleHelp» gegründet, die hoffentlich einiges bewegen wird. «ElleHelp» ist eine fachliche Anlaufstelle für Betroffene von gynäkologischen Tumoren. Mitglieder profitieren von regelmässigen News und können an regionalen Gesprächsgruppen teilnehmen. Aber auch Ärzte und weitere medizinische Fachpersonen sind eingeladen, sich aktiv zu engagieren.