

Erstlinien-Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom

Patientengerechte Therapie mit Niraparib durch individualisierte Startdosierung

Der PARP-Inhibitor Niraparib (Zejula*) ist für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Frauen mit fortgeschrittenem epithelialen high-grade Ovarialkarzinom zugelassen, deren Tumor auf die Platin-basierte Chemotherapie angesprochen hat, und zwar unabhängig vom Biomarkerstatus. Niraparib kann in einer individualisierten Startdosierung auf Basis von Körpergewicht und Thrombozytenzahl verabreicht werden, was dazu beitragen kann, Nebenwirkungen zu reduzieren.

Mit 3,1% aller malignen Neoplasien bei Frauen und 5,2% aller krebserkrankten Sterbefälle ist das Ovarialkarzinom nach dem Mammakarzinom die häufigste gynäkologische Krebserkrankung mit tödlichem Ausgang. Mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 41% bzw. 17% in den Stadien III und IV war die Prognose vor Einführung der PARP-Inhibitoren vor allem in fortgeschrittenen Stadien aufgrund der hohen Rezidivrate besonders ungünstig [1, 2].

Einsatz unabhängig vom BRCA- oder HRd-Status

Deutliche Therapiefortschritte für Patientinnen mit high-grade Karzinom der Ovarien ermöglichte die Einführung von Inhibitoren der PARP (Poly[ADP-Ribose] Polymerase)-Enzyme, die zunächst für die Rezidivsituation zugelassen waren, bevor sie in die Erstlinientherapie vorrückten. Ende Oktober 2020 wurde die Zulassung des PARP-Inhibitors Niraparib auch auf die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit neu-diagnostiziertem, fortgeschrittenem, epitheliales (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom erweitert, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett (CR) oder partiell (PR)) haben [3]. Niraparib kann damit für die Erstlinien-Erhaltungstherapie unabhängig vom Biomarkerstatus, d.h. BRCA (Breast Cancer)-Mutationsstatus oder homologer

Rekombinationsdefizienz (HRd) des Tumors, eingesetzt werden [3, 4].

Erweiterte Zulassung für Erstlinien-Erhaltungstherapie

Die Zulassung von Niraparib in der Erstlinientherapie basierte auf Daten der PRIMA-Studie: In der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie waren Patientinnen mit einem epithelialen Karzinom der Ovarien, der Tuben oder primärem Peritonealkarzinom im Stadium III-IV eingeschlossen (n=733), die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie eine CR oder PR erzielt hatten [5]. 35% der Patientinnen befanden sich bei Diagnose bereits im Stadium IV, 31% befanden sich lediglich in PR, sodass ein hohes Rezidivrisiko bestand [5]. Die Patientinnen wurden nach Abschluss der Platin-haltigen Chemotherapie im Verhältnis 2:1 auf eine jeweils 1x tägl. Erhaltungstherapie mit Niraparib (n=487) oder Placebo

(n=246) randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei HRd sowie im Gesamtkollektiv (hierarchische Testung des PFS). In beiden Populationen war Niraparib gegenüber Placebo signifikant überlegen: Das PFS verlängerte sich in der Gesamtpopulation auf 13,8 vs. 8,2 Monate (Hazard Ratio (HR)=0,62; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,50-0,76; p<0,001). In der HRd-Population (n=373) betrug das PFS unter Niraparib 21,9 vs. 10,4 Monate. Das Risiko für Tumorprogression oder Tod zeigte sich unter dem PARP-Inhibitor in der HRd-Population um 57% verringert (HR=0,43; 95%-KI: 0,31-0,59; p<0,001). Laut einer Subgruppenanalyse konnten Patientinnen mit BRCA-Mutation (n=223) eine ähnlich gute Risikoreduktion für Progression oder Tod erreichen (60%; HR=0,40; 95%-KI: 0,27-0,62). Patientinnen ohne Defekt der HR (n=249) konnten ebenfalls von Niraparib profitieren – mit einem PFS von 8,1 Monaten

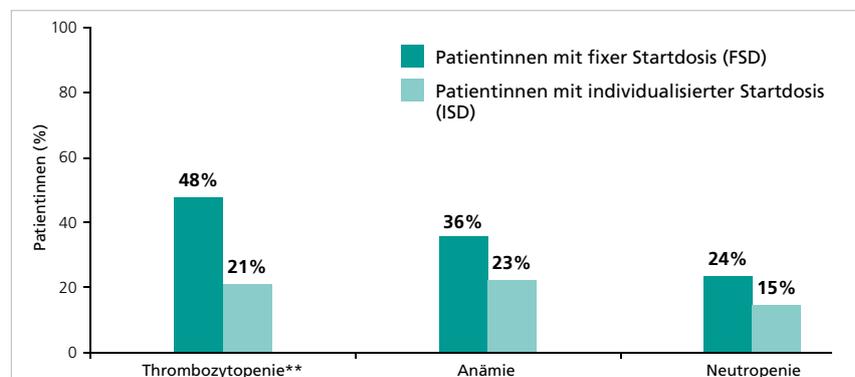


Abb. 1: Durch den Einsatz einer individualisierten Startdosierung (ISD) konnte die Häufigkeit schwerwiegender hämatologischer Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 deutlich reduziert werden (mod. nach [6]). ** inkl. reduzierter Blutplättchenzahl

* Zejula ist eine eingetragene Marke der GSK-Unternehmensgruppe

vs. 5,4 Monate unter Placebo (HR=0,68; 95%-KI: 0,49-0,94) [5].

ISD als Bestandteil der PRIMA-Studie

In der PRIMA-Studie wurde auch die Implementierung einer individualisierten Startdosierung (ISD) prospektiv untersucht. Zu Beginn erhielten die Patientinnen die fixe Anfangsdosis 300 mg Niraparib oral 1x täglich (QD). Nach einer Protokoll-Änderung wurde die Startdosis bei Patientinnen mit einem Körpergewicht (KG) < 77 kg oder einem Thrombozytenausgangswert < 150.000/µl auf 200 mg 1x QD reduziert [5, 6]. Das Konzept der ISD beruhte auf einer retrospektiven Analyse der NOVA-Studie, wonach ein KG < 77 kg und ein Thrombozytenwert < 150.000/µl als Risikofaktoren für Thrombozytopenien von Grad ≥ 3 identifiziert wurden [7]. Ein Vergleich der Sicherheitsdaten aus der PRIMA-Studie von Patientinnen, die eine ISD oder eine fixe Startdosierung erhalten hatten, zeigte, dass durch den Einsatz einer ISD die Häufigkeit schwerwiegender hämatologischer Nebenwirkungen (≥ Grad 3) deutlich gesenkt werden konnte: Thrombozytopenie-Ereignisse von 48% auf 21%, ebenso Anämien von 36% auf 23% sowie Neutropenie-Ereignisse von

24% auf 15% (Abb. 1). Zudem waren in der ISD-Gruppe weniger Dosisunterbrechungen (71% vs. 84%) sowie Dosisreduktionen (66% vs. 80%) notwendig als unter dem konventionellen Startregime [6]. Die Wirksamkeit wurde durch das Startregime nicht signifikant beeinflusst, während die ISD mit einem insgesamt verbesserten Nebenwirkungsprofil assoziiert war [6].

Individualisierte Start- und Therapiedosis

Durch die Zulassung der individualisierten Startdosis in der Erstlinien-Erhaltungstherapie kann Niraparib in der Praxis auf Basis von Körpergewicht und Thrombozytenzahl so dosiert werden, dass das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen reduziert werden kann. Um Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen, wird die regelmäßige Kontrolle von Blutbild und Blutdruck empfohlen: Während des ersten Monats sollte 1x wöchentlich ein vollständiges Blutbild angefertigt werden, gefolgt von monatlichen Kontrollen über die folgenden 10 Monate und danach in regelmäßigen Abständen alle 2-3 Monate. Der Blutdruck sollte in den ersten beiden Monaten wöchentlich kontrolliert werden, danach für 10 Monate monatlich und ab dem 2. Jahr der

Anwendung ebenfalls regelmäßig etwa alle 2-3 Monate [3].

Treten Nebenwirkungen auf, kann eine Dosisanpassung erfolgen. Bei unerwünschten Ereignissen ≥ Grad 3, sollte die Therapie mit Niraparib zunächst für maximal 28 Tage oder bis zum Abklingen der Nebenwirkungen unterbrochen werden, bevor die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden kann [3].

Dr. Yuri Sankawa

Mit freundlicher Unterstützung der
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 5.0 (September 2021).
2. Lorusso D et al. Int J Surg Oncol 2012; 2012:613980.
3. Fachinformation Zejula®, Stand: Juli 2021.
4. Konstantinopoulos PA et al. Cancer Discov 2015;5:1137-54.
5. González Martín A et al. N Engl J Med 2019; 381:2391-402.
6. Graybill W et al. Int J Gynecol Cancer 2020;30(Suppl. 3):A1-210.
7. Berek JS et al. Ann Oncol 2018;29:1784-92.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de zu melden.

Zejula 100 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Niraparib (als Tosilat 1 H₂O) **Zusammensetzung:** Magnesiumstearat, Lactose-H₂O, Titandioxid, Gelatine, Brillantblau FCF, Erythrosin, Tartrazin, Schellack, Propylenglycol, KOH, Eisen(II,III)-oxid, NaOH, Povidon. **Anwendungsgebiete:** Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben. Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierter Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Niraparib oder einen d. sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft, Stillen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt., Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Appetit vermindert, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Palpitationen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Ermüdung, Asthenie; *Häufig:* Bronchitis, Konjunktivitis, Leukopenie, Hypokaliämie, Angst, Depression, kognitive Beeinträchtigung, Geschmacksstörung, Tachykardie, Epistaxis, Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Photosensitivität, Ausschlag, Myalgie, Ödem peripher, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt, Überempfindlichkeit; *Gelegentlich:* Pancytopenie, febrile Neutropenie, Pneumonitis, Verwirrheitszustand. *Selten:* Hypertensive Krise, Posteriore Reversibles Enzephalopathie-Syndrom. **Warnhinweise:** Enthält Lactose und Tartrazin (E 102). Verschreibungspflichtig. **Stand:** Juli 2021. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München. <http://www.glaxosmithkline.de>

Weitere Informationen über das Arzneimittel:

Dosierung und Art der Anwendung: **Dosierung:** Bei Erstlinienpatientinnen: Die empfohlene Anfangsdosis von Zejula ist 200 mg, einmal täglich. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenausgangswerten ≥ 150.000/µl beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Zejula jedoch 300 mg, einmal täglich. Bei Rezidivpatientinnen: Die Anfangsdosis beträgt 300 mg pro Tag. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von weniger als 58 kg kann eine Anfangsdosis von 200 mg erwogen werden. Bei moderater Leberbeeinträchtigung liegt die Startdosis pauschal bei 200 mg. Patientinnen sollten aufgefordert werden ihre Dosis jeden Tag zur etwa gleichen Tageszeit einzunehmen. Es wird empfohlen die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten fortzuführen. **Dosisreduktionen:** können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Nicht untersucht und deshalb nicht empfohlen bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion, bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz und für Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-Klassifikation. **Hämatologische Nebenwirkungen:** Während des ersten Monats der Behandlung wird ein einmal wöchentliches vollständiges Blutbild empfohlen, gefolgt von monatl. Kontrollen über die folgenden 10 Monate, danach in regelmäßigen Abständen. Wenn schwere und anhaltende hämatologische Toxizitäten auftreten, die sich nicht innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung zurückbilden, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden. Antikoagulanzen und Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl vermindern, sollen mit Vorsicht eingesetzt werden. **MDS/AML:** bei Diagnose sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden. **Hypertonie:** sollte medikamentös behandelt werden, bei nicht ausreichender Kontrolle sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden. Wöchentliche Kontrollen des Blutdrucks für die ersten zwei Monate, gegebenenfalls auch durch Patientin. **Schwangerschaft:** Zejula sollte während einer Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Das gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Zejula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis keine sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden möchten. Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. **Weitere Informationen:** siehe Fachinformation.