

27. Juli 2018

Rezidiertes Ovarialkarzinom: Niraparib wirkt unabhängig vom BRCA-Status

Die Rolle der PARP-Inhibition in der Therapie des Ovarialkarzinoms entwickelt sich derzeit mit großer Dynamik. Für die Erhaltungstherapie des Platin-sensiblen high-grade serösen Ovarialkarzinomrezidivs steht mit Niraparib (Zejula®) ein PARP-Inhibitor zur Verfügung, der unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus eingesetzt werden kann. Mittlerweile gibt es auch vielversprechende erste Daten zur Kombination von Niraparib mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab beim Platin-resistenten Ovarialkarzinomrezidiv. Relevante Aspekte in der Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs und aktuelle Daten zu Niraparib wurden auf einem Symposium von Tesaro Bio im Rahmen der 27. Wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) 2018 unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, Innsbruck, vorgestellt. Marth präsentierte auch den Fallbericht einer Patientin mit rezidiertem Ovarialkarzinom ohne BRCA-Mutation, die sich seit über 3 Jahren unter Erhaltungstherapie mit Niraparib in kompletter Remission befindet.

Der EMA-Zulassung des ersten PARP-Inhibitors Olaparib beim Ovarialkarzinom im Oktober 2014 für die Erhaltungstherapie beim Platin-sensiblen Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms (HGSOC) mit BRCA-Mutation folgte im November 2017 die Zulassung von Niraparib (Zejula®) in der fast identischen Indikation mit dem wichtigen Unterschied, dass die rezidierte Erkrankung zwar Platin-sensibel sein, der BRCA-Mutationsstatus aber laut Zulassung nicht berücksichtigt werden muss.

NOVA-Studie: Wirksamkeit bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation

Die Daten für diese hinsichtlich des Biomarkerstatus uneingeschränkte Zulassung von Niraparib stammen aus der internationalen Phase-III-Studie AGO-OVAR 2.22/ENGOTOV16/NOVA. Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie untersuchte Niraparib als Erhaltungstherapie bei Frauen mit Platin-sensiblen Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms (1). 553 Frauen wurden in 2 prospektiv gebildete, unabhängige Kohorten eingeteilt: 203 Frauen in die Kohorte mit BRCA-Keimbahnmutation (gBRCAmut) und 350 in die Kohorte ohne BRCA-Keimbahnmutation (non-gBRCAmut). „Die NOVA-Studie ist bislang die einzige Phase-III-Studie in der Größe, die qualitativ hochwertige Aussagen zu BRCA-nicht-mutierten Patientinnen ermöglicht; diese 2 prospektiv gebildeten Kohorten sind ein absolutes Unikum der Studie“, erklärte Prof. Dr.

Christoph Grimm, Wien. Grimm betonte weiter, dass in der NOVA-Studie auch die Wirksamkeit der Folgetherapie untersucht wurde. Damit wurde geprüft, ob der Vorteil durch die PARP-Inhibition in die weiteren Therapielinien mitgenommen werden kann oder ob Patientinnen nach der Erhaltungstherapie schlechter auf weitere Therapien ansprechen. Die Patientinnen, die im Rahmen der Studie Niraparib und jene, die Placebo erhalten hatten, sprachen in der Folge identisch auf weitere Therapien an, was Grimm als besonders wichtige Information für die klinische Praxis wertete. Hier bestätigt sich, dass auch nach einer Niraparib-Erhaltungstherapie der Behandlungserfolg einer Folgetherapie nicht eingeschränkt ist (2).

Alle Subgruppen profitieren

„Im Rahmen der NOVA-Studie wurden aufwändige Subgruppenanalysen durchgeführt, um Erkenntnisse darüber zu erlangen, welche Patientinnengruppen von einem PARP-Inhibitor profitieren“, so Grimm. Bei den 203 Frauen mit BRCA-Keimbahnmutation war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) unter Niraparib mit 21,0 Monaten signifikant länger als unter Placebo mit 5,5 Monaten (HR=0,27; $p < 0,001$). Das entspricht einer Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos um 73%. „Wir sehen häufig bei PARP-Inhibitoren, dass die Kurve gegen Ende hin abflacht, d.h. dass wir gewisse Patientinnen haben, die extrem lange von dem PARP-Inhibitor profitieren“, kommentierte Grimm. Auch bei den 350 Frauen ohne BRCA-Keimbahnmutation wurde eine signifikante Verlängerung des medianen PFS beobachtet (9,3 Monate unter Niraparib vs. 3,9 Monate unter Placebo, HR=0,45; $p < 0,001$). „Besonders spannend sind die Kurven zu den Subgruppenanalysen, wo man ebenfalls einen durchgängigen Effekt von Niraparib beobachten kann“, sagte Grimm. In der vorab definierten exploratorischen Analyse der Subgruppe der HRD-positiven Patientinnen, die eine somatische BRCA-Mutation aufwiesen ($n=47$), führte die Niraparib-Erhaltungstherapie vs. Placebo zu einer Verlängerung des medianen PFS von 11,0 auf 20,9 Monate und damit zu einer ähnlichen Reduktion des Progressionsrisikos wie in der Kohorte der 203 Frauen mit BRCA-Keimbahnmutation (HR=0,27). „Für das Ansprechen auf die PARP-Inhibitor-Therapie ist es relativ unerheblich, ob es sich um eine BRCA-Keimbahnmutation oder eine BRCA-Mutation im Tumorgewebe handelt“, kommentierte Grimm. Bemerkenswerterweise führte Niraparib in der exploratorischen Analyse der Subgruppe von 134 Patientinnen, bei denen keine BRCA-Mutation identifiziert wurde und die auch keine Defizienz der homologen Rekombination aufwiesen, ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 3,8 Monaten unter Placebo auf 6,9 Monate ($p=0,0226$). „Das ist die Gruppe von Frauen, von der wir am wenigsten annehmen würden, dass sie von einem PARP-Inhibitor profitieren, aber auch bei diesen Patientinnen sieht man einen Unterschied im medianen PFS.“

Therapiemanagement

Die unter Niraparib vor allem anfangs auftretenden gastrointestinalen Beschwerden seien ganz überwiegend nur leicht ausgeprägt, hochgradige Übelkeit oder Erbrechen mit einer Inzidenz von 3% bzw. 2% sehr selten. „Diese Beschwerden sollte man vorab besprechen, sie sind aber mit der abendlichen Einnahme von Niraparib oder symptomatischer Medikation gut in den Griff zu bekommen“, so Grimm. Typisch für die Substanzklasse der PARP-Inhibitoren sei die Hämatotoxizität, wobei bei Niraparib die Thrombozytopenie im Vordergrund steht. Sie war in der NOVA-Studie häufigster Grund für Dosisreduktionen. Aufgrund der typischerweise in den ersten 3

Monaten auftretenden Blutbildveränderungen müssen die Patientinnen anfangs engmaschig kontrolliert werden, um diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die eine Therapiepause oder eine Dosisreduktion benötigen. „Mit der meist in den ersten 3 Monaten gefundenen individuellen Dosis kann man die Patientin dann sehr gut weiterführen. Die wesentliche Botschaft ist, dass eine eventuell notwendige Dosisreduktion nicht auf Kosten der Wirksamkeit geht wie eine Datenanalyse der NOVA-Studie gezeigt hat“, erklärte Grimm. Nach der Dosisreduktion zeigte sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Subgruppen (gBRCAmut und non-gBRCAmut) eine vergleichbare Wirksamkeit (3). Zur Frage, ob sich Patientinnen, die wahrscheinlich eine Dosisreduktion benötigen, schon a priori identifizieren lassen, hätten sich ein Körpergewicht < 77 kg und/oder Thrombozytenzahl < 150.000/ μ l vor Beginn der Therapie als Prognosefaktoren erwiesen. „Aus diesem Grund sollten wir nicht zu knapp nach der Platin-basierten Chemotherapie mit der Niraparib-Therapie beginnen. Wir sind nicht an einen Zeitraum von 8 Wochen nach Ende der Chemotherapie gebunden.“ Ein Grund, warum in der NOVA-Studie Dosisreduktionen häufiger vorgekommen seien als bei anderen PARP-Inhibitoren, sei auch, dass sehr vorsichtig vorgegangen wurde und bereits nach dem zweiten Auftreten einer Grad-1-Thrombozytopenie die Dosis reduziert wurde. Der in der NOVA-Studie im EQ-5D-5L-Fragebogen erhobene adjustierte Health Utility Index (HUI) als Maß für die Lebensqualität (QoL) ergab in keiner der untersuchten Kohorten Hinweise auf eine Einschränkung der Lebensqualität durch die Niraparib-Erhaltungstherapie. „Unter den PARP-Inhibitoren können wir eine sehr gute Lebensqualität beobachten, so auch bei Niraparib“, erklärte Grimm.

Niraparib + CPI

Derzeit finden sich in der dynamischen Studienlandschaft beim Ovarialkarzinom Studien mit PARP-Inhibitoren in unterschiedlichen Abschnitten der Therapie, beim Platin-sensiblen und Platin-resistenten Ovarialkarzinom sowie in verschiedenen Kombinationen mit anderen zielgerichteten Substanzen. Auf dem Jahreskongress der Society of Gynecologic Oncology 2018 im vergangenen März wurden erste Daten aus der derzeit laufenden Phase-I/II-Studie TOPACIO präsentiert. Die Phase-I/II-Studie untersucht Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Niraparib und dem Immun-Checkpoint-Inhibitor (CPI) Pembrolizumab. Eine Besonderheit dieser Studie ist sicherlich, dass sowohl das schwer zu behandelnde Patientinnenkollektiv mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom als auch Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom eingeschlossen werden. „In der Phase I ging es im Wesentlichen um die Dosisfindung von Niraparib für die Kombination mit 200 mg Pembrolizumab i.v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus. Ermittelt für die Phase II wurde eine Dosierung von 200 mg Niraparib pro Tag“, erklärte Grimm. Erfreulicherweise erwies sich die Kombination Niraparib + Pembrolizumab als sehr gut verträglich mit günstigem und zu erwartendem Nebenwirkungsprofil, berichtete Grimm weiter. Bei den 29 Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom und einem Platin-freien Intervall zwischen 1 und 6 Monaten lag die Gesamtansprechrate bei 24%, die Krankheitskontrollrate bei 72%. „Das sind vielversprechende erste Daten bei diesem stark vortherafierten Kollektiv“, kommentierte Grimm (4).

Zusammenfassend bezeichnete Grimm die PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom als eine sehr wirksame und gut verträgliche Substanzgruppe mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil. Niraparib biete dabei den besonderen Vorteil der nur täglich einmaligen Einnahme und der geringsten Nephrotoxizität. Außerdem betonte Grimm, dass die Bestimmung des BRCA-Status

weiterhin essentiell bleibe, auch wenn PARP-Inhibitoren zunehmend bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation eingesetzt werden. Zum einen bleibe er zusammen mit anderen Faktoren ein wichtiger Faktor bei der Wahl der Rezidivtherapie und ein prädiktiver Biomarker für das Ausmaß der Wirksamkeit der PARP-Inhibition. Zudem habe eine BRCA-Keimbahnmutation wichtige Implikationen für die Familie der Patientin.

Therapiealgorithmus beim Ovarialkarzinomrezidiv

Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist hochdiffizil, trotz bester Firstline-Therapie erleidet die überwiegende Mehrheit der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv. „Auch, wenn bei einigen Frauen eine Langzeitkontrolle der Erkrankung erreicht werden kann, kann man doch postulieren: Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv werden vermutlich an der Erkrankung sterben“, konstatierte Prim. Univ.-Doz. Dr. Lukas Hefler, Linz. Dabei präsentiere sich das Wiederauftreten der Erkrankung sehr heterogen und erfordere die Behandlung durch multi- und interdisziplinäre Teams. Das evidenzbasierte und in Leitlinien empfohlene Operationsziel der Resttumorfreiheit nach Erstoperation als wichtigster positiver Prognoseparameter könne sich außerdem zwischen verschiedenen Operateuren unterscheiden bzw. unterschiedlich definiert werden, so Hefler weiter. Relevant für die Qualität der Operation seien Fallzahlen.

Relevante Aspekte bei der Wahl der Rezidivtherapie

Bei der Auswahl der Rezidivtherapie müsse man die alte kalendarische Einteilung der Platin-Sensitivität im Hinterkopf behalten, aber auch eine Reihe anderer Faktoren berücksichtigen, wie den histologischen Subtyp, Anzahl und Art der Vortherapien, Symptome wie Ileus, Pleuraerguss oder Aszites sowie das operative Ergebnis der letzten zytoreduktiven Operation. „Platin-Sensibilität ist nicht nach Wochen und Tagen zu bestimmen, sondern eine kontinuierliche Variable. Sie hängt auch davon ab, welche Untersuchungen man in der Nachsorge durchführt“, so Hefler. Auch Alter, Allgemeinzustand, Komorbidiäten sowie Ängste und Wünsche der Patientin seien bei der Rezidivtherapie zu berücksichtigen. Außerdem solle die Rezidivtherapie wenige Nebenwirkungen haben, nur wenige Krankenhausaufenthalte, Untersuchungen und intravenöse Therapien erfordern und lang wirksam sein. Von den Patientinnen am meisten gefürchtet seien Chemotherapie-typische Nebenwirkungen wie Polyneuropathien, Übelkeit und Erbrechen sowie Haarausfall. Für Patientinnen sei oft eine recht geringe Verlängerung der Überlebenszeit und auch die alleinige Verbesserung der Lebensqualität ausreichender Anlass für die Durchführung einer Erhaltungstherapie, berichtete Hefler. Das Ziel, ein Ovarialkarzinomrezidiv in eine chronische Erkrankung zu überführen, könne man durch den Einsatz der PARP-Inhibitoren zumindest bei einigen Frauen für eine lange Zeit erreichen. Bei PARP-Inhibitoren sei die Platin-Sensitivität der Erkrankung allerdings zwingende Voraussetzung.

Beim Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv sollte bei positivem AGO-Score der Patientin (ECOG-Staus 0, kein Resttumor nach Primäroperation und < 500 ml Aszites) und resezierbarem Rezidiv zunächst evaluiert werden, ob eine Patientin von einer sekundären Zytoreduktion profitieren würde. Diesbezüglich mahnte Hefler zur Zurückhaltung und einer sehr sorgfältigen Patientinnenselektion. Grundsätzlich sollte bei allen Patientinnen im rezidierten Stadium eine

molekularbiologische Testung des BRCA-Status vorliegen, außer, die Patientin lehne diese ab, so Hefler weiter. Patientinnen mit einer somatischen BRCA-Mutation oder BRCA-Keimbahnmutation sollten nach Ansprechen auf die Platin-basierte Chemotherapie für ihre rezidierte Erkrankung einen PARP-Inhibitor erhalten. Bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation sollte nach Bevacizumab-Vorbehandlung (in der Erstlinie oder im Rezidiv) ein PARP-Inhibitor gegeben werden, ansonsten Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie. Hefler merkte an, dass in Deutschland nach einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor beim ersten Rezidiv gemäß Zulassung in späteren Therapielinien kein Bevacizumab gegeben werden dürfe, im Gegensatz zur gängigen Praxis in Österreich. Auch die Immuntherapie sei eine Option, inwieweit die Wirksamkeit und FDA-Zulassung von Pembrolizumab bei verschiedenen fortgeschrittenen soliden Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high-Tumoren) beim Ovarialkarzinom eine Rolle spielten, werde sich noch zeigen. „Wir haben in einer sehr komplexen Situation mit vielen Daten für die Entscheidungsfindung und bei einer sehr heterogenen Patientinnengruppe ein breites Armamentarium zur Verfügung, was uns aber auch Chancen bietet“, schloss Hefler.

Interaktive Fallbesprechung: langanhaltende Remission unter Niraparib

Abschließend stellte Marth den Fall einer 47-jährigen Patientin vor, bei der im März 2008 im Alter von 47 Jahren ein high-grade seröses Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IIIc diagnostiziert wurde. Nach ihrer Primäroperation verblieb kein Resttumor, im Rahmen einer Studie erhielt sie außerdem intraperitoneales Catumaxomab. Aufgrund von Komplikationen musste bei der Patientin außerdem eine Relaparotomie durchgeführt werden, berichtete Marth. Nach kompletter Abheilung erhielt die Patientin 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel mit kompletter Remission.

Im März 2010 folgte nach CA-125-Anstieg die Diagnose des ersten Rezidivs nach einem Platin-freien Intervall von 19 Monaten. Als Therapiemöglichkeiten nannte Marth die erneute Operation auf Basis der DESKTOP III-Studie, die Kombination von Carboplatin/Gemcitabin mit Bevacizumab auf Basis der OCEANS-Daten oder von Carboplatin/Paclitaxel mit Bevacizumab auf Basis der GOG 213-Studie, die Gabe einer Platin-haltigen Chemotherapie mit nachfolgender Erhaltungstherapie mit Niraparib auf Grundlage der NOVA-Studie, eine Platin-haltige Kombinationstherapie nach der ICON4-Studie oder Carboplatin in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) basierend auf der Calypso-Studie. Der BRCA-Status der Patientin war unbekannt. Aufgrund der Vorgeschichte schied die Option der Re-Operation für die Patientin aus. Über die Hälfte der Besucher des interaktiven Symposiums entschieden sich für eine der Kombinationstherapien mit Bevacizumab. Die Kombination von Bevacizumab mit Carboplatin und Paclitaxel werde in Österreich aufgrund der Gefahr einer Polyneuropathie bei erneuter Kombination Platin + Taxan, im Gegensatz zu den USA, kaum verwendet, so Marth. Tatsächlich wurde die Patientin mit 6 Zyklen Carboplatin + PLD gemäß dem Calypso-Protokoll behandelt. Weder Niraparib noch Bevacizumab waren damals in dieser Indikation verfügbar.

Im Juni 2012 wurde nach einem Platin-freien Intervall von 23 Monaten das zweite intraabdominale Rezidiv ohne Aszites nach CA-125-Anstieg diagnostiziert. Zur Wahl stellte Marth die gleichen Optionen wie beim ersten Rezidiv mit der Ausnahme, dass statt Carboplatin + PLD nun eine Monotherapie mit Carboplatin zur Wahl stand. Die meisten Ärzte im Auditorium entschieden sich für eine Behandlung mit 6 Zyklen Carboplatin + Gemcitabin in Kombination mit Bevacizumab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, wie diese junge Patientin in

sehr gutem Allgemeinzustand in der Realität auch behandelt wurde.

Nach einem Platin-freien Intervall von 25 Monaten trat im Juli 2014 mit einem sehr starken Tumormarker-Anstieg das dritte Rezidiv auf und die durchgeführte molekularbiologische Tumoranalyse ergab keine BRCA-Mutation bei der Patientin. In dieser Situation entschied sich die überwiegende Mehrheit des Auditoriums für die Platin-basierte Chemotherapie gefolgt von einer Niraparib-Erhaltungstherapie, was auch der Vorgehensweise in der Realität entsprach. Nach 5 Zyklen einer Monotherapie mit Carboplatin und einem Zyklus Oxaliplatin erreichte die Patientin eine komplette Remission und erhielt daraufhin eine Erhaltungstherapie mit Niraparib im Rahmen der NOVA-Studie. „Bis heute – bis April 2018 – ist die Patientin in kompletter Remission, die damit bereits 40 Monate andauert – das ist wirklich beeindruckend“, berichtete Marth. Die Nebenwirkungen der Erhaltungstherapie waren insgesamt sehr gering. Es trat nur eine kurze Phase einer Grad-1-Thrombozytopenie und einer Grad-1-Fatigue auf, die aber keine Therapiepausen oder Dosisreduktionen erforderten. „Die Patientin erhält heute noch immer die volle Dosis, sie ist in sehr gutem Allgemeinzustand und lebt ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Medikation.“

Mascha Pömmel

Quelle: Symposium „Niraparib: unabhängig vom BRCA-Status. Auf den Punkt gebracht“, im Rahmen der 27. Wissenschaftlichen Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), 11.-14.04.2018, Salzburg; Veranstalter: Tesaro

Literatur:

(1) Mirza MR et al. N Engl J Med 2016;375:2154-64.

(2) Mahner S et al. Präsentation beim 8th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology, 12.-15. März 2017, National Harbor, MD, USA.

(3) Wang J et al. Ann Oncol 2017;28 (Suppl. 5): v330-v354, Abstract 933PD.

(4) Konstantinopoulos PA et al. Late Breaking Abstract 3 und Präsentation.