

21. Juni 2018

SGO-Kongress – Teil II: Late-Breaking Abstracts zur Kombination aus PARP- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Bei der Late-Breaking-Abstract-Session im Rahmen des Jahrestreffens der Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (SGO) im März 2018 in New Orleans, USA, wurden spannende neue Daten zur Kombination von PARP- mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Ovarialkarzinomrezidiv vorgestellt. In diesen chemotherapiefreien Kombinationen liegt der Weg in die Zukunft, so internationale Experten beim Kongress. Zahlreiche Studien sind derzeit in Planung, haben bereits begonnen oder können schon erste Daten vorweisen. Sowohl die wissenschaftlichen Hintergründe als auch Kostenaspekte wurden diskutiert.

So wurden in New Orleans frühe Daten der Phase-I/II-Studie TOPACIO vorgestellt (1), die den PARP-Inhibitor Niraparib in Kombination mit dem monoklonalen Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab bei Patientinnen mit Platin-resistentem bzw. Platin-refraktärem Ovarialkarzinom sowie Patientinnen, die für eine weitere Platin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind, prüft. Für diese Patientinnen gibt es bis heute nur wenige effektive Behandlungsmöglichkeiten. In der Regel kommt eine Monochemotherapie zum Einsatz, deren Wirksamkeit allerdings beschränkt ist. Vor dem Hintergrund der palliativen Therapiesituation ist auch die Toxizität der Therapie für die Patientinnen problematisch, sodass die Therapien häufig abgebrochen werden. Große Hoffnung setzt man nun auf die chemotherapiefreie Kombination aus PARP-Inhibitor und Immun-Checkpoint-Blockade mit einem Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Inhibitor.

Vorläufige Ergebnisse der TOPACIO-Studie, die beim SGO-Kongress präsentiert wurden, legen nahe, dass die Kombination von Niraparib und dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab diesen Patientinnen unabhängig vom Biomarkerstatus einen signifikanten klinischen Nutzen bringen könnte.

Niraparib + Pembrolizumab vielversprechend unabhängig vom Biomarkerstatus

Bei Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom beträgt das Ansprechen auf eine Chemotherapie 5-18%, einschließlich des in den USA am häufigsten eingesetzten Behandlungsschemas Bevacizumab + pegyliertes liposomales Doxorubicin. Platin-refraktäre Patientinnen haben typischerweise noch niedrigere Ansprechraten und die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Behandlungsrichtlinien empfehlen den Einschluss der Patientinnen in klinische Studien. Die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei Platin-resistenter/-refraktärer Erkrankung bei Patientinnen ohne BRCA-Mutationen beträgt rund 5-10%, und bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen 0-14%. Unter Anti-PD-1-Antikörpern wurden Ansprechraten von 10-15% berichtet. Die Kombination der beiden Konzepte scheint aufgrund entweder additiver

oder synergistischer Wirksamkeit – was genau zutrifft, wird derzeit noch evaluiert – ein plausibles Konzept für die Prüfung der Kombination in klinischen Studien.

TOPACIO ist eine Phase-I/II-Studie, die Sicherheit und Wirksamkeit von Niraparib + Pembrolizumab bei Patientinnen mit rezidiviertem, Platin-resistentem Ovarialkarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom untersucht. Niraparib wird 1x täglich in einer Dosis von 200 mg oral verabreicht und Pembrolizumab wird mit 200 mg i.v. an Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus gegeben. Studienendpunkte sind die Ansprechrate nach RECIST, die Dauer des Ansprechens (DoR), die Krankheitskontrollrate (DCR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Beim SGO-Kongress wurden vorläufige Daten zu Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinomrezidiv vorgestellt. In der vorgestellten Analyse waren 60 der 62 in Phase I und II eingeschlossenen Patientinnen mit Ovarialkarzinom hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar. Patienteneigenschaften waren für alle 62 Patientinnen verfügbar: 97% waren mit Taxanen und 63% mit Bevacizumab vorbehandelt. 29% waren Platin-refraktär. Die Mehrheit (73%) hatte keine BRCA-Mutation. Die Daten aus Phase I und II von 60 Patientinnen zeigen eine Gesamtansprechrate (ORR; komplette Remission (CR) und partielle Remission (PR)) von 25% und eine DCR (CR + PR + stabile Erkrankung (SD)) von 68%. Bei den 17 auswertbaren Platin-refraktären Patientinnen betrug die ORR 24%. Die Ansprechraten waren nicht vom Biomarkerstatus abhängig. So betrug die ORR bei Patientinnen ohne Tumor-BRCA-Mutation (tBRCAwt) 26% und 29% bei Patientinnen mit einer solchen Mutation. Bei Patientinnen mit homologem Rekombinationsmangel (HRD)-negativen Tumoren betrug sie ebenfalls 29%, bei Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren 27%. Die Daten zur Dauer des Ansprechens waren noch unreif, wobei sich noch 9 von 15 (60%) der Responder unter Therapie befanden und mehr als die Hälfte der Patientinnen mit Ansprechen oder SD ihre Behandlung fortsetzten oder bereits seit mehr als 6 Monaten behandelt wurden.

Gut verträgliche Kombination mit niedriger Thrombozytopenierate

Die Kombination von Niraparib mit Pembrolizumab wurde gut vertragen mit einer Inzidenz von 9% für Thrombozytopenien \geq Grad 3. Neben der Thrombozytopenie gehörten zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 die Anämie (19%) und die Neutropenie (6%).

Vorläufige Daten aus der TOPACIO-Studie wurden auch bei 54. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago, USA, präsentiert (2). Die vorgestellte Analyse zur Toxizität umfasste die Daten von 53 ausgewerteten Patientinnen aus dem Phase-II-Teil der Studie. Wie Prof. Dr. Panagiotis A. Konstantinopoulos, Boston, USA, im Rahmen einer Clinical Science Session berichtete, waren die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen \geq Grad 3 Anämie (21%) und Thrombozytopenie (9%). Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet (2). Insgesamt zeigen die ersten Daten der TOPACIO-Studie nach Ansicht von Konstantinopoulos eine erfolgsversprechende Aktivität der Kombination Niraparib + Pembrolizumab bei Patientinnen mit Platin-resistentem/-refraktärem Ovarialkarzinom sowie eine sichere Anwendbarkeit der Kombination. Die Daten rechtfertigen nach seiner Ansicht eine weitere Evaluation der Kombinationsbehandlung bei dieser Tumorentität (2).

MEDIOLA: Olaparib + Durvalumab bei Frauen mit BRCA-Keimbahnmutation und Platin-sensiblen Rezidiv

Eine andere Studie untersuchte die Kombination des PARP-Inhibitors Olaparib mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab beim BRCA-mutierten, Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv (3). Die Kombination erwies sich in dieser offenen Phase-II-Basket-Studie als gut verträglich und wirksam. Eingeschlossen wurden Frauen mit Platin-sensiblen rezidivierten Ovarialkarzinom und BRCA-Keimbahnmutation, die zuvor mit mind. einer Platin-basierten Therapie behandelt worden waren. Die Patientinnen erhielten in der 4-wöchigen Run-in-Phase 300 mg Olaparib 2x täglich, danach gefolgt von 300 mg Olaparib 2x täglich und 1,5 mg Durvalumab i.v. alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression. Primäre Endpunkte der Studie sind die Krankheitskontrollrate nach 12 Wochen, Sicherheit und Verträglichkeit.

Die vorläufige Analyse zur Wirksamkeit bei 32 Patientinnen ergab eine ORR von 72%, bei Patientinnen mit nur einer Vortherapie von 77%. Die DCR nach 12 Wochen lag bei 81%. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen PD-L1-Expression oder dem Nachweis von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs) und der Wirksamkeit.

Die Verträglichkeit wurde bei 34 Patientinnen ausgewertet. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Anämie (12%) und erhöhte Lipase-Werte (9%).

Sehen Sie unter www.med4u.org/13467 ein Interview mit Prof. Felix Hilpert, Hamburg, zur TOPACIO-Studie.

Dr. rer. nat. Petra Ortner

Quelle: www.med4u.org/13403

Literatur:

(1) Konstantinopoulos PA et al. SGO 2018, LBA 3, Oral Presentation.

(2) Konstantinopoulos PA. Vortrag im Rahmen des Clinical Science Symposiums „Compelling Combinations: Raising the Bar With Immunotherapy“, ASCO 2018, 03. Juni 2018.

(3) Drew Y et al. SGO 2018, LBA 4, Oral Presentation.