

24. April 2018

Aktuelles vom SGO Kongress in New Orleans (1)

Bei einer Plenarsitzung im Rahmen des Jahrestreffens der Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (SGO) vom 24.-27. März 2018 in New Orleans wurde eine neue Datenanalyse der Phase-III-Studie AGO-OVAR 2.22 / ENGOT-OV16 / NOVA vorgestellt, die den neuen PARP-Inhibitor Niraparib vs. Placebo als Erhaltungstherapie des Platin-sensiblen Ovarialkarzinom-Rezidivs untersuchte (1). Im Fokus der retrospektiven Auswertung standen Dosisanpassungen, die das Auftreten von höhergradigen Thrombozytopenien unter Niraparib reduzierten.

Studiendesign der Studie AGO-OVAR 2.22/ENGOT-OV16/NOVA

In der doppelblinden, internationalen Phase-III-Studie AGO-OVAR 2.22/ENGOT-OV16/NOVA wurde die Erhaltungstherapie mit Niraparib bei Frauen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose in einer 2:1 Randomisierung vs. Placebo geprüft (2). In die Studie wurden 553 Frauen mit (n=203) und ohne BRCA-Keimbahnmutation (n=350) eingeschlossen, die auf ihre letzte Platin-basierte Chemotherapie vollständig (CR) oder partiell (PR) angesprochen hatten und sich am Ende der Chemotherapie in Remission befanden. Sie erhielten täglich entweder 300 mg Niraparib oder Placebo bis zum Progress. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Progression (radiologisch oder klinisch) wurde durch einen unabhängigen zentralen Review beurteilt.

Effektivität der Erhaltungstherapie mit Niraparib

Die Erhaltungstherapie mit Niraparib verbesserte das PFS von sowohl Frauen mit als auch ohne BRCA-Keimbahnmutation signifikant, wobei Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation besonders deutlich profitierten. Bei ihnen betrug das mediane PFS 21,0 Monate im Vergleich zu 5,5 Monaten unter Placebo (HR=0,27; 95%-KI: 0,17-0,41; $p < 0,001$), was eine Verringerung des Risikos für Progression oder Tod um 73% bedeutet. Bei den Frauen ohne BRCA-Keimbahnmutation verdoppelte Niraparib das mediane PFS auf 9,3 Monate vs. 3,9 Monate unter Placebo (HR=0,45; 95%-KI: 0,34-0,61; $p < 0,001$). Für diese Gruppe stand bisher kein PARP-Inhibitor zur Verfügung, da Olaparib nur für Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation zugelassen ist. Die Zulassung von Niraparib erfolgte auf Basis der NOVA-Studie unabhängig vom Mutationsstatus. Dass die Patientinnen auch langfristig von der Erhaltungstherapie mit Niraparib profitieren, zeigte eine beim Jahreskongress 2017 der Amerikanischen Krebsgesellschaft ASCO vorgestellte Analyse. Sie bestätigte den signifikanten PFS-Vorteil durch die Erhaltungstherapie mit Niraparib auch über einen Zeitraum von 24 Monaten: So lebten mit der Niraparib-Erhaltungstherapie nach 2 Jahren noch 42% der Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation und 27% der Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation progressionsfrei gegenüber 16% bzw. 12% der Patientinnen ohne Niraparib-Erhaltungstherapie.

Retrospektive Analyse identifizierte Prädiktoren für eine frühe Dosismodifikation von Niraparib

Die nun beim SGO Kongress vorgestellte retrospektive Analyse der Phase-III-NOVA-Studie identifizierte zwei Ausgangsmerkmale, die prädiktiv für das Auftreten einer Thrombozytopenie von Grad 3 oder 4 waren: ein Körpergewicht (KG) von < 77 kg oder eine Thrombozytenzahl von $< 150.000/\mu\text{l}$ zu Beginn der Erhaltungstherapie mit Niraparib. Die Inzidenz von Thrombozytopenien im ersten Monat betrug in dieser Population in der NOVA-Studie 35% gegenüber 12% bei Patienten mit höherem Gewicht und Thrombozytenzahl. Bis zum Monat 4 erhielten 83% der Patienten, die noch unter Therapie standen, mit einem KG < 77 kg oder einer

Thrombozytenzahl von $< 150\ 000/\mu\text{l}$ zu Beginn eine Dosis von Niraparib < 300 mg. Mit Dosisunterbrechungen betrug die durchschnittliche Tagesdosis dieser Gruppe in den ersten zwei Monaten der Niraparib-Therapie 207 Milligramm. Ungeachtet dessen war die Wirksamkeit bei Patienten, die 200 mg gegenüber 300 mg Niraparib erhielten, nicht beeinträchtigt (HR=1,01; 95%-KI: 0,69-1,48). Bemerkenswerterweise wurde in der TOPACIO-Studie mit der Niraparib-Anfangsdosis von 200 mg eine nur 9%ige Inzidenz von Grad-3/4-Thrombozytopenien beobachtet.

Wie der Studienleiter der NOVA-Studie, Dr. Mansoor Raza Mirza, Kopenhagen, Dänemark, beim SGO Kongress zusammenfasste, trägt diese Analyse dazu bei, dass frühzeitig für jede Patientin die am besten geeignete Dosis identifiziert werden kann. Der Experte empfahl, mit der zugelassenen Dosierung von 300 mg pro Tag zu starten und in den ersten 4 Wochen engmaschige wöchentliche Blutbildkontrollen durchzuführen, um frühe Thrombozytopenien entdecken und entsprechend handeln zu können.

Für JOURNAL ONKOLOGIE kommentiert Prof. Dr. Hans-Joachim Lück, Hannover, der selbst an der Studie teilgenommen und bereits viele Patientinnen mit dieser neuen Therapieoption behandelt hat.



Prof. Lück bestätigt die positiven Studienergebnisse zu Niraparib mit Erfahrungen aus seiner eigenen täglichen Praxis.



In laufenden Studien wird Niraparib als Teil einer Kombinationstherapie wie z.B. in der TOPACIO-Studie mit Immuntherapeutika wie dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab untersucht. Erste Ergebnisse dieser Studie wurden ebenfalls beim SGO-Kongress vorgestellt (3). In dieser Studie wurde als Anfangsdosis eine tägliche Gabe von 200 mg Niraparib gewählt, wobei eine nur 9%ige Inzidenz von Grad-3/4-Thrombozytopenien beobachtet wurde.

Dr. Petra Ortner

Quelle: journalonko.de

Literatur:

(1) Lord R et al. Scientific Plenary Safety and dose modification for patients with low body weight receiving niraparib in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial. SGO 2018, New Orleans, USA; Vortrag R. Mirza im Rahmen der Scientific Plenary Sitzung am 25.

März 2018.

(2) Mirza MR et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.

(3) Konstantinopoulos PA et al. Topacio: Preliminary activity and safety in patients (pts) with platinum resistant ovarian cancer (PROC) in a phase 1/2 study of niraparib in combination with pembrolizumab. SGO 2018, New Orleans, USA; Vortrag im Rahmen der Late-Breaking Abstract Sitzung am 26. März 2018.