

11. Juli 2018

---

## Ergebnisse der TOPACIO- und QUADRA-Studie vom ASCO Jahreskongress 2018

**Die Daten der TOPACIO-Studie zeigen eine vielversprechende Aktivität von Niraparib (Zejula®) in Kombination mit einem Anti-PD-1 monoklonalen Antikörper beim platinresistenten bzw. platinrefraktären Ovarialkarzinom und beim tripelnegativen Mammakarzinom. Die Wirksamkeit ist nicht auf Patientinnen mit BRCA-Mutation beschränkt und unterstützt die Durchführung von Zulassungsstudien in diesen Indikationen. Die Ergebnisse der QUADRA-Studie zeigen ein dauerhaftes Ansprechen der Patientinnen mit stark vorbehandeltem rezidiviertem Ovarialkarzinom auf die Therapie mit Niraparib auch bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation und legen eine Ausweitung der Zulassung von Niraparib nahe.**

TESARO, ein auf Onkologie spezialisiertes biopharmazeutisches Unternehmen, stellte im Rahmen der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 eine Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden klinischen Studien TOPACIO und QUADRA vor.

„Die vielversprechenden Daten, die auf dem diesjährigen ASCO-Jahreskongress präsentiert wurden, demonstrieren das Potential von Niraparib, nicht nur als Monotherapie bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, sondern auch in Kombination mit einem Anti-PD-1-Antikörper, denn sie zeigen einen bedeutsamen klinischen Benefit auch bei Patientinnen, bei denen keine BRCA-Mutation vorliegt“, sagte Dr. Mary Lynne Hedley, President und COO von Tesaro. „Unsere Strategie in der klinischen Entwicklung in der Onkologie ist es, uns auf rationale therapeutische Kombinationen zu fokussieren. Das Grundgerüst für diese Strategie bilden Niraparib und unser Anti-PD-1-Antikörper TSR-042. Die Ergebnisse der TOPACIO-Studie unterstreichen die Bedeutung von Kombinationsstudien beim Ovarial- und Mammakarzinom. In diesen Settings haben wir mit der Vorbereitung von Zulassungsstudien für Niraparib in Kombination mit TSR-042 begonnen. Die Ergebnisse der QUADRA-Studie machen deutlich, dass Niraparib als Late-Line-Therapie nicht nur bei Patientinnen mit BRCA-Mutation wirksam ist - dem einzigen Setting, in dem PARP-Inhibitoren in den USA derzeit zugelassen sind. Wir beabsichtigen, im letzten Quartal 2018 einen Antrag auf Erweiterung der Zulassung (Supplemental New Drug Application, sNDA) einzureichen.“

### **Daten der TOPACIO-Studie zeigen ermutigende Wirksamkeit von Niraparib in Kombination mit einem Anti-PD-1-Antikörper beim platinresistenten/platinrefraktären Ovarialkarzinom**

In früheren klinischen Studien waren Monotherapien mit einem PARP-Inhibitor oder mit einem Anti-PD-1-Antikörper in der Therapie des schwierig zu behandelnden platinresistenten/platinrefraktären Ovarialkarzinoms oder des tripelnegativen Mammakarzinoms außer bei Patientinnen mit BRCA-Mutation wenig wirksam. Patientinnen ohne BRCA-Mutation haben im Allgemeinen eine sehr schlechte Prognose. Die Phase-I/II-Studie TOPACIO untersucht Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib plus Pembrolizumab bei Patientinnen mit rezidiviertem, platinresistentem/platinrefraktärem Ovarialkarzinom oder tripelnegativem Mammakarzinom (TNBC). Nach der Dosisfindung in Phase I wird Niraparib in einer Dosierung von 200 mg einmal täglich oral in Kombination mit 200 mg Pembrolizumab intravenös alle 3 Wochen in den zwei Kohorten (platinresistentes/platinrefraktäres Ovarialkarzinom oder tripelnegatives Mammakarzinom) verabreicht. Die

Studienendpunkte sind die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DOR) und die Krankheitskontrollrate (DCR: Disease Control Rate: komplettes Ansprechen (CR) + partielles Ansprechen (PR) und stable disease (SD)).

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 60 der 62 eingeschlossenen Patientinnen mit Ovarialkarzinom hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar. Im Median waren sie mit 2 (Range 1 bis 5) Therapielinien vorbehandelt. 50% der Patientinnen waren platinresistent, 29% platinrefraktär und 21% waren für eine platinhaltige Chemotherapie nicht geeignet (platinungeeignet nach Einschätzung des Prüfarztes, zumeist wegen vorangegangener Überempfindlichkeit gegenüber Platin und/oder Toxizitäten). 63% waren bereits mit Bevacizumab vorbehandelt.

Bei Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom liegt die Ansprechrate auf eine Chemotherapie - inklusive des in den USA am häufigsten eingesetzten Regimes Bevacizumab plus pegyliertes liposomales Doxorubicin - bei 5 bis 18% (1). Bei platinrefraktären Patientinnen sind die Ansprechraten in der Regel noch niedriger. Für die Therapie dieser Patientinnen wird in den NCCN Clinical Practice Guidelines die Teilnahme an klinischen Studien empfohlen (2). Bisher betrug das Ansprechen auf PARP-Inhibitoren bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation und mit platinresistenter Erkrankung etwa 5-10% (3) und 0-14% bei den Patientinnen mit BRCA-Mutation und platinrefraktärer Erkrankung (4). Unter Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern wurden Ansprechraten von 10 bis 15% dokumentiert (5). Diese Resultate zeigen den hohen medizinischen Bedarf für wirkungsvollere Therapien für diese schwierig zu behandelnden Patientinnen.

Bei den auswertbaren Patientinnen in der TOPACIO-Studie wurden eine ORR von 25% und eine DCR von 67% beobachtet, wobei die ORR bei den Frauen mit BRCA-Mutation bei 25% und bei den Frauen ohne BRCA-Mutation bei 24% lag und die DCR bei 63% bzw. 65%. Bei den platinresistenten Patientinnen betrug die ORR 23%, bei den platinrefraktären 24% und 31% bei den platinungeeigneten Patientinnen. Die Ansprechraten waren damit nahezu verdoppelt im Vergleich zu den Ansprechraten, die bei dieser schwierig zu behandelnden Patientenpopulation mit der jeweiligen Monotherapie ermittelt wurden, und weder vom Mutations- noch vom Platinstatus abhängig. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 9,3 Monate, 9 Frauen befinden sich immer noch unter Therapie. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Grad  $\geq 3$  waren Anämie (21%) und Thrombozytopenie (9%). Nach einer erfolgreichen Diskussion mit der FDA ist nun eine Studie mit Niraparib plus TSR-042 geplant.

### **Ermutigende Wirksamkeit der Kombination Niraparib plus Anti-PD-1-Therapie beim fortgeschrittenen tripelnegativen Mammakarzinom in der TOPACIO-Studie**

Für Patientinnen mit TNBC ist der Therapiestandard derzeit eine Chemotherapie, die in der Regel zu einem medianen PFS von 3-5 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von unter 12 Monaten führt (6, 7). Die Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor hat bisher bei Patientinnen mit TNBC und BRCA-Keimbahnmutation klinische Aktivität gezeigt, nicht aber bei Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation (8). Bei vorbehandelten, PD-L1-positiven Patientinnen mit TNBC wurde eine moderate Aktivität einer Monotherapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper beobachtet, mit einer Ansprechrate von etwa 5 bis 18% und einem medianen PFS von ungefähr zwei Monaten (9).

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 46 der 55 Frauen mit TNBC hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar. 15 von ihnen wiesen eine BRCA-Mutation auf und bei 5 lag eine Mutation der Homologen Rekombinationsreparatur (HRR) vor. Die ORR betrug 28% und die DCR 50%. Bei den Patientinnen mit BRCA-Mutation lag die ORR bei 60%, die DCR bei 80% und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 8,3 Monate. Wurden die BRCA-mutierten und die HRR-mutierten Patientinnen gemeinsam ausgewertet, lag die ORR bei 55%, die DCR bei 80% und das mediane PFS bei 6,4 Monaten. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bis jetzt noch nicht erreicht, 62% der Frauen, die auf die Therapie ansprachen, befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse noch immer unter Therapie. Bei fünf dieser Frauen wird ein noch andauerndes Langzeitansprechen von über einem Jahr dokumentiert. Die Kombination war gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Grad  $\geq 3$  waren Anämie (15%) und Thrombozytopenie (13%). Von besonderem Interesse ist, dass durch die Verwendung der 200 mg Dosis von Niraparib die Inzidenz der Thrombozytopenie in der Ovarialkarzinom- und der TNBC-Kohorte deutlich reduziert wurde gegenüber der Inzidenz in den vorherigen klinischen Studien, in denen eine Startdosis von 300 mg Niraparib verwendet wurde. Die TOPACIO-Studie wird in Zusammenarbeit mit Merck Sharp & Dohme B.V., einer

Tochterfirma von Merck & Co., Inc., durchgeführt, die die Studie unterstützen.

## **Ergebnisse der QUADRA-Studie demonstrieren dauerhaftes Potential von Niraparib in der Late-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms über BRCA-mutierte Patientinnen hinaus**

In früheren Studien war eine nennenswerte Aktivität anderer PARP-Inhibitoren in der Late-Line- Therapie des Ovarialkarzinoms auf die Population mit BRCA-Mutationen beschränkt. Die Wirksamkeit einer Chemotherapie ist bei intensiv vorbehandelten Ovarialkarzinompatientinnen begrenzt. Die einarmige Studie QUADRA mit 463 Patientinnen untersucht die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Niraparib in der Viertlinie oder späterer Therapielinie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom unabhängig von ihrem Platin- oder Mutationsstatus. In der QUADRA-Studie hatten weniger als 20% der Patientinnen eine BRCA-Mutation. 27% erhielten Niraparib als mindestens sechste Therapielinie, zwei Drittel waren platinresistent oder -refraktär (33% bzw. 35%). 48% waren HRD-positiv. Die Mehrheit der platinsensitiven Patientinnen wurde als platinungeeignet eingestuft. 62% waren mit Bevacizumab vorbehandelt. Die mediane Zeit zwischen der letzten Chemotherapie und der ersten Dosis Niraparib betrug zwei Monate.

Die Patientinnen der primären Wirksamkeitsanalyse waren Patientinnen in der Viert- oder Fünftlinie, die PARP-Inhibitor-naiv, platinsensitiv und HRD-positiv waren (n=45). Die ORR betrug bei diesen Patientinnen 29% (95% CI; 16-44; p=0,0003). Etwa ein Drittel der Patientinnen (27%) der QUADRA-Studie wurde in der sechsten Therapielinie oder später behandelt. Unter den Patientinnen, die in der Viertlinie oder später behandelt wurden, die HRD-positiv und platinsensitiv waren (n=51), lag die ORR bei 27%, die DCR lag bei 69%. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 9,2 Monate. Die Krankheitskontrollrate über mindestens 16 Wochen betrug unter den Patientinnen, die in vierter oder späterer Therapielinie behandelt wurden, bei den Patientinnen mit BRCA-Mutation 53% und 49% bei den HRD-positiven und platinsensitiven Patientinnen. Das Ansprechen auf Niraparib war langanhaltend mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 9,4 Monaten über die gesamte auswertbare Patientenpopulation hinweg. Etwa 44% der Patientinnen sprachen mindestens 12 Monate oder länger auf Niraparib an.

Das mediane Gesamtüberleben bei allen Patientinnen, die in vierter oder späterer Therapielinie behandelt wurden, lag bei 17,2 Monaten. Bei den HRD-negativen Patientinnen und denjenigen mit unbekanntem HRD-Status betrug es 16,6 Monate, bei den HRD-positiven Patientinnen 19 Monate und bei den Patientinnen mit BRCA-Mutation 26,0 Monate.

Niraparib wurde mit einer Startdosis von 300 mg täglich oral verabreicht. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse von Grad  $\geq 3$  entsprachen den bisherigen klinischen Erfahrungen, darunter 26,3% Anämien und 20,5% Thrombozytopenien, die in der Regel mit Dosismodifikationen handhabbar waren. Tesaro beabsichtigt im vierten Quartal 2018 bei der FDA einen Antrag auf Zulassungserweiterung (sNDA) einzureichen.

Quelle: Tesaro

*Literatur:*

- (1) Fachinformation Bevacizumab; Stand März 2018.
- (2) NCCN clinical practice guidelines in oncology. Ovarian cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 2. 2018. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf) [letzter Zugriff 25.03.18].
- (3) Gelmon KA et al. *Lancet Oncol* 2011; 12:852-61. Sandhu SK et al. *Lancet Oncol* 2013;14:882-92.
- (4) Fong PC *J Clin Oncol* 2010; 28:2512-9 Domchek SM et al. *Gynecol Oncol* 2016;140:199-203.
- (5) Hamanishi J et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstr 5570) (some patients had clear cell cancer); Varga A et al. *J Clin Oncol* 2017;35 (suppl; abstr 5513).
- (6) Bianchini G et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13:674-690; Foulkes WD et al. *N Engl J Med* 2010;363:1938-48.
- (7) Kim SB et al. *Lancet Oncol* 2017; 18:1360-1372; O'Shaughnessy J et al. *J Clin Oncol* 2014;32:3840-7.
- (8) Robson M et al. *N Engl J Med* 2017;377:523-533.
- (9) Nanda R et al. *J Clin Oncol* 2016; 34:2460-7; Adams S et al. *J Clin Oncol*. 2017;35 (suppl 15):1008; ASCO 2017 Olympiad presentation.