

10. Januar 2018

---

## Ovarialkarzinom: Niraparib in der EU zugelassen

**Bei der Einführungspresskonferenz für Niraparib (Zejula<sup>®</sup>) wurde durch die Vorträge namhafter Referenten und die anschließende Podiumsdiskussion deutlich, dass Niraparib die Versorgung von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinoms erheblich verbessert. Laut Prof. Dr. Sven Mahner, München, zeigen die Daten der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie AGO-OVAR 2.22/ENGOT-OV16/NOVA eine hochsignifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch Zejula<sup>®</sup> im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen, die auf ihre letzte Platin-basierte Chemotherapie vollständig oder partiell angesprochen hatten. Das PFS verlängerte sich unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus der Frauen. Wie Prof. Felix Hilpert, Hamburg, mit Blick auf die Studiendaten darlegte, wurde der PFS-Vorteil nicht durch Einbußen bei der Lebensqualität erkauft - ein Aspekt, der gerade im Kontext einer Erhaltungstherapie von größter Bedeutung ist.**

Die Europäische Kommission (EC) hat am 20. November 2017 die Marktzulassung für Zejula<sup>®</sup> erteilt. Der PARP-Inhibitor wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose angewendet, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in partieller oder kompletter Remission befinden. Niraparib ist der erste in Europa zugelassene orale, einmal täglich einzunehmende PARP-1/2-Inhibitor, für den keine Testung des BRCA-Mutationsstatus oder eines anderen Biomarkers erforderlich ist. Das Medikament ist seit dem 6. Dezember 2017 auf dem deutschen Markt erhältlich.

Beim Ovarialkarzinom besteht trotz einiger therapeutischen Neuerungen in den vergangenen Jahren nach wie vor ein hoher Bedarf an Behandlungsoptionen, erklärte Orlando Oliveira, Senior Vice President & General Manager von TESARO International, einem jungen und aufstrebenden, auf die onkologische Therapie spezialisierten Pharmaunternehmen, das im Juni dieses Jahres bereits das Antiemetikum Rolapitant (Varuby<sup>®</sup>) auf den Markt gebracht hat. Die Zulassung von Niraparib sei ein wichtiger Schritt hin zu einer besseren Versorgung von Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom.

### **Hohe Mortalitätsrate der betroffenen Patientinnen**

Mit circa 7.300 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Ovarialkarzinom die achthäufigste Tumorerkrankung der Frau (1) in Deutschland. Die Erkrankungszahlen sind damit zwar deutlich niedriger als beim Mammakarzinom, doch liegt die medizinische Bedeutung dieser Entität im hohen Sterberisiko der betroffenen Patientinnen: Etwa drei Viertel aller Frauen, bei denen ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird, versterben an der Erkrankung, allein in Deutschland sind es jährlich an die 5.400 (1). Damit hat das Ovarialkarzinom immer noch die höchste Mortalität unter allen gynäkologischen Tumoren. Wie Prof. Sven Mahner darlegte, habe sich in den letzten Jahren „einiges positiv entwickelt“ im Hinblick auf das Überleben der Patientinnen, allerdings seien echte Durchbrüche bislang ausgeblieben. Fortschritte gab es vor allem in der Rezidivtherapie, doch konnte - anders als beim Mammakarzinom mit seinen überaus erfolgreichen Neuerungen aus dem Bereich der „targeted therapies“ - die progressionsfreie Zeit zwischen den Therapien nicht wesentlich verlängert werden. Mit der Entwicklung und Einführung der PARP-Inhibitoren sei es nun jedoch möglich, auch beim Ovarialkarzinom zielgerichtete Therapien einzusetzen.

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms gelten genetische Faktoren - hier vor allem der

Nachweis einer BRCA-1 oder BRCA-2-Mutation –, eine Östrogen- oder Hormonersatztherapie (HRT), höheres Alter, Adipositas und Endometriose in der Vorgeschichte. Zu den risikoverringenden Faktoren zählen „Ruhephasen im Ovar“, hervorgerufen etwa durch Schwangerschaft, Stillzeit und die Einnahme oraler Kontrazeptiva. Histologisch handelt es sich beim Ovarialkarzinom in der Mehrzahl der Fälle um seröse Karzinome, also um flüssigkeitsbildende Neoplasien, die sich in der Regel durch Aszites bzw. die damit verbundenen Symptome, etwa Druckgefühl und Schmerzen, bemerkbar machen. Da die Symptome erst spät auftreten, werden Ovarialkarzinome zumeist in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium diagnostiziert. Damit haben die meisten Patientinnen eine ungünstige Prognose, denn die Überlebensrate sinkt nachweislich mit fortschreitendem Stadium bei Diagnosestellung (2). Solange ein effektives Screening zur Früherkennung nicht verfügbar ist und die Mehrzahl der Ovarialkarzinome in den späten, prognostisch ungünstigen Tumorstadien III und IV diagnostiziert wird, seien auch kleine Therapiefortschritte durchaus relevant, betonte Mahner.

### **Wichtige Säulen der Behandlung: Operation und Chemotherapie**

Für Frauen mit der Diagnose Ovarialkarzinom stellt die zytoreduktive Operation (Debulking) die primäre Behandlungsmodalität dar. Von Bedeutung ist dabei ein einmaliger maximaler chirurgischer Aufwand mit dem Ziel, eine möglichst geringe Tumorlast zu hinterlassen. Ein gutes OP-Ergebnis würde für die Patientin „Jahre von zusätzlicher Überlebenszeit“ bedeuten. So hat eine Metaanalyse der Daten von über 3.000 Frauen aus den Phase-III-Studien AGO-OVAR 3, 5 und 7 gezeigt, dass selbst Patientinnen mit Stadium-IV-Tumoren bei vollständiger Tumorentfernung kein schlechteres Überleben hatten als Patientinnen, die zwar in früheren Stadien diagnostiziert, jedoch nicht mit maximalem Aufwand operiert wurden (3). Neben der Tumorentfernung dient die Operation auch der Feststellung der Tumorausbreitung (Staging). Dieser Parameter ist neben dem histologischen Ursprung und der Graduierung des Tumors – unterschieden werden bei den serösen Ovarialkarzinomen Low-grade- (meistens Grad 1) und High-grade- (meistens Grad 2 oder 3) Tumore mit jeweils unterschiedlichen biologischen Eigenschaften – für die Auswahl der anschließenden medikamentösen Therapie relevant.

Die Primärtherapie des Ovarialkarzinoms stützt sich seit nunmehr 15 Jahren auf die Platin-haltige Chemotherapie, je nach Tumorstadium ggf. in Kombination mit Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab (4). Insgesamt habe sich die Therapieauswahl beim Ovarialkarzinom in den letzten Jahren deutlich verbessert, resümierte Mahner. Galt früher noch das „One size fits all“-Prinzip, so könne die Medikation heute schon besser an die individuelle Tumorbiologie angepasst werden.

### **Rezidivtherapie im Fokus**

Bei circa 80% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom tritt nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv auf (5). Das rezidierte Ovarialkarzinom ist in der Regel behandelbar, aber nicht heilbar. Mit jedem Rezidiv verkürzt sich das progressionsfreie Überleben (6), doch sei die Tatsache, dass mitunter bis zu 8 Behandlungslinien möglich sind, insgesamt als Therapieerfolg zu werten. „Auch mit der Diagnose eines Rezidivs können wir den meisten Patientinnen sagen, dass sie ihr Leben in Jahren – und nicht in Monaten – planen können“, fasste Mahner die prognostischen Aussichten in der rezidierten Situation zusammen.

Die wichtigste Therapiemodalität bei Auftreten eines Rezidivs ist die Chemotherapie, aber auch die Operation könne auf Basis aktueller Studiendaten „mit gutem Gewissen“ angeboten werden. Bei den Chemotherapien stehen Platin-haltige Kombinationsregime an erster Stelle, von welchen die Patientinnen über mehrere Therapielinien hinweg profitieren können. Für die Situation der Platinresistenz werden verschiedene Monochemotherapien (z.B. pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan, Paclitaxel) gegebenenfalls in Kombination mit Bevacizumab empfohlen. Als Erhaltungstherapien konnten sich die antiangiogene Therapie mit Bevacizumab und – bei Wirksamkeit von Platin im Rezidiv – seit kurzem auch die PARP-Inhibition etablieren (4).

### **PARP-Inhibition - DNA-Reparaturmechanismen als Target**

PARP-Inhibitoren setzen an den Poly-(ADP-Ribose)-Polymerasen PARP1 und PARP2 an, die bei der Reparatur von DNA-Schäden eine wichtige Rolle spielen. Die PARP-Enzyme setzen Mechanismen in Gang, die DNA-Bruchstellen vor weiterem Abbau schützen und die Bereitstellung von Reparaturenzymen, den sog. HR (homologe Rekombination)-Proteinen, fördern. Vor allem Tumoren mit defekten BRCA-Genen sind auf die Reparatur durch

PARP angewiesen, denn in diesen Zellen ist die homologe Rekombination infolge der BRCA-Genmutation ineffektiv. Werden auch die PARP-Enzyme durch entsprechende Inhibitoren ausgeschaltet, hat die Tumorzelle keine Möglichkeit mehr, ihre Erbgutschäden zu reparieren und wird in den Zelltod getrieben (7). Anders als die Chemotherapie, die alle sich schnell teilenden Zellen gleichermaßen erfasst und damit zu erheblichen Nebenwirkungen führt, sei der Effekt der PARP-Inhibition selektiver und betreffe vor allem Zellen mit vorgeschädigten DNA-Reparatursystemen, betonte Mahner. Beim Ovarialkarzinom liegen Untersuchungen der AGO-Studiengruppe zufolge der Anteil der BRCA-mutierten – und damit gegenüber PARP-Inhibitoren verstärkt sensitiven – Tumoren bei über 20% (8).

Als erster PARP-Inhibitor steht seit Dezember 2014 Olaparib zur Verfügung. Olaparib ist als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms zugelassen (9). Mit Niraparib ist nun erstmals ein Wirkstoff dieser Substanzklasse verfügbar, der in der Indikation eines Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidivs unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus und auch unabhängig von anderen Biomarkern eingesetzt werden kann (10).

### **Wirksamkeit von Niraparib in solider Phase-III-Studie belegt**

Die Zulassung von Niraparib beruht auf der doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, internationalen Phase-III-Studie AGO-OVAR 2.22/ENGOT-OV16/NOVA, die eine Erhaltungstherapie mit Niraparib bei Frauen mit Rezidiv eines Platin-sensitiven, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose untersuchte (11). In die Studie wurden 553 Frauen mit (n=203) und ohne BRCA-Keimbahnmutation (n=350) eingeschlossen, die auf ihre letzte Platin-basierte Chemotherapie vollständig oder partiell angesprochen hatten und sich am Ende der Chemotherapie in Remission befanden. Sie erhielten in einer 2:1 Randomisierung täglich entweder 300 mg Niraparib oder Placebo bis zum Progress. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben. Die Progression (radiologisch oder klinisch) wurde durch einen unabhängigen zentralen Review beurteilt.

Die Erhaltungstherapie mit Niraparib verbesserte das PFS in beiden Kohorten signifikant. Besonders deutlich profitierten Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation: Bei ihnen betrug das mediane PFS 21,0 Monate im Vergleich zu 5,5 Monaten unter Plazebo (HR=0,27; 95%-KI: 0,17-0,41; p<0,001), bei einer Minderung des Risikos für Progression oder Tod um 73%. „Dieses Ergebnis hat uns beeindruckt“, sagte Mahner, der die Studie in Deutschland für die AGO-Studiengruppe leitete, denn ein so ausgeprägter Effekt sei in Phase-III-Studien selten zu beobachten. In der Kohorte der Frauen ohne BRCA-Keimbahnmutation zeigte sich mit einem medianen PFS von 9,3 Monaten unter Niraparib vs. 3,9 Monaten unter Plazebo (HR=0,45; 95%-KI 0,34-0,61; p<0,001) immer noch ein „extrem gutes Ergebnis“. Bei den Frauen ohne BRCA-Keimbahnmutation aber mit einer Defizienz der homologen Rekombination (HRD-Positivität) verlängerte Niraparib das PFS von 3,8 Monate unter Plazebo auf 12,9 Monate (HR=0,38; 95%-KI 0,24-0,59; p<0,001). Aufgrund der guten Wirksamkeit von Niraparib in beiden Kohorten wurde das Medikament ohne Einschränkung in Bezug auf den BRCA-Mutationsstatus zugelassen. Diese Situation sei zwar insofern ein Rückschlag für das Konzept der Biomarker-orientierten Therapie als in der NOVA-Studie gezeigt wurde, dass der BRCA-Mutationsstatus nicht der relevante Biomarker für das Ansprechen auf Niraparib sei, doch bringe sie den großen Vorteil mit sich, dass mit Niraparib die therapeutische PARP-Inhibition nun einem viel größeren Patientinnenkollektiv als bislang zur Verfügung steht, resümierte der Experte.

### **Alle Subgruppen profitieren und Langzeitvorteil bestätigt**

Eine auf dem ESMO-Kongress 2017 vorgestellte Analyse zeigte sowohl bei Frauen unter 70 Jahren als auch bei solchen ab 70 Jahren unabhängig vom Mutationsstatus einen Benefit der Erhaltungstherapie mit Niraparib (12). Des Weiteren ergab eine auf dem Jahreskongress der ASCO 2017 präsentierte Analyse, dass Patientinnen mit und ohne BRCA-Keimbahnmutation unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die vorausgegangene Chemotherapie profitierten (13). Ebenso konnte gezeigt werden, dass Niraparib die Wirksamkeit der nachfolgenden Chemotherapie nicht beeinflusste (14). Eine weitere, ebenfalls auf dem ASCO 2017 vorgestellte Analyse bestätigte zudem den PFS-Vorteil durch die Erhaltungstherapie mit Niraparib auch über einen Zeitraum von 24 Monaten: So waren mit der Niraparib-Erhaltungstherapie nach zwei Jahren noch 42% der Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation und 27% der Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation progressionsfrei (15). Die Tatsache, dass viele Patientinnen – insbesondere solche mit BRCA-Keimbahnmutation – langfristig von der PARP-

Inhibition mit Niraparib profitieren können, sei laut Mahner ermutigend zu der Aussage, dass nicht jede fortgeschrittene Erkrankung zwingend letal verlaufen müsse.

### **Nebenwirkungen gut handhabbar**

Die unter Niraparib in der NOVA-Studie am häufigsten beobachteten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren hämatologischer Natur (Thrombozytopenie 33,8%, Anämie 25,3%, Neutropenie 19,6%) und durch Dosismodifikationen gut in den Griff zu bekommen. Grad-3/4-Fatigue und Bluthochdruck traten jeweils bei 8% der Patientinnen auf (11). Laut Prof. Felix Hilpert sei das Sicherheitsprofil von Niraparib gerade für eine Erhaltungstherapie von Vorteil, denn die Patientinnen fühlten sich durch die hämatologischen Laborwertanomalien in der Regel weitaus weniger beeinträchtigt als durch Ereignisse, die mit einer deutlichen Symptomatik einhergehen. Zudem hätte sich gerade auch für Patientinnen  $\geq 70$  Jahre ein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil gezeigt (12), was in Anbetracht des tendenziell höheren Alters von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ein wichtiger Aspekt sei. „Wir wissen nun, dass die Therapie auch bei älteren Patientinnen, die fit sind, weitgehend verträglich und sicher anwendbar ist“, sagte Hilpert.

Die wichtigste Toxizität der Erhaltungstherapie mit Niraparib war die Thrombozytopenie. Diese manifestierte sich typischerweise im ersten Behandlungsmonat, mit einer medianen Zeit von 23 Tagen bis zum Auftreten eines Grad-3/4-Ereignisses. Es zeigte sich jedoch in der NOVA-Studie, dass therapiebedingte Thrombozytopenien – und auch andere hämatologische Toxizitäten – durch ein adäquates Management (Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion) gut handhabbar waren. Thrombozytopenien klangen durch individuelle Dosisanpassungen im Median nach 10 Tagen ab und waren damit ein transientes Phänomen. Nach den entsprechenden Dosisreduktionen traten ab Zyklus 4 Grad-3/4-Thrombozytopenien nur noch bei 2,4%, Anämien bei 16,9% und Neutropenien bei 2,7% der Frauen auf. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie lag bei 3% bzw. 2% und 1% (11).

### **Algorithmen zur individuellen Dosisanpassung**

Wie Hilpert weiter berichtete, seien die Algorithmen für Dosisanpassungen bei der Erhaltungstherapie mit Niraparib bereits vorhanden. Wichtig seien wöchentliche Blutbildkontrollen im ersten Therapiemonat, um die schnell auftretenden hämatologischen Ereignisse sicher zu erfassen. Im Restjahr sind die Kontrollen monatlich und danach periodisch durchzuführen. Tritt eine Thrombozytopenie jedweden Grades auf, ist eine Dosisunterbrechung (bis zu 28 Tage) mit wöchentlicher Blutbildbestimmung vorzunehmen. Klingt die Thrombozytopenie innerhalb von 28 Tagen ab (Anstieg der Thrombozytenzahlen  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ), kann die Therapie mit Niraparib wieder aufgenommen werden: Handelte es sich bei dem Ereignis um das erste Auftreten einer Grad-1-Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl 75.000-99.999/ $\mu\text{l}$  am Tiefstpunkt), kann zur Therapiefortführung die gleiche oder eine reduzierte Dosis Niraparib eingesetzt werden; beim zweiten Auftreten einer Grad-1-Thrombozytopenie ist mit reduzierter Dosis fortzufahren. Lag initial eine Thrombozytopenie Grad  $\geq 2$  ( $<75.000$  am Tiefstpunkt) vor, ist beim Weiterführen der Therapie die Niraparib-Dosis auf täglich 200 mg, wenn nötig auch auf 100 mg zu reduzieren. Dabei sind nicht mehr als zwei Dosisreduktionen erlaubt. Falls bereits auf 100 mg/Tag reduziert wurde, muss die Therapie bei Auftreten einer erneuten Thrombozytopenie beendet werden (11,16).

### **Individuelle Dosisfindung - „ein probates Vorgehen“**

Einer Datenanalyse zufolge, die beim ESMO-Kongress 2017 präsentiert wurde, beeinträchtigen Dosisreduktionen bis 100 mg/Tag die Effektivität der Therapie mit Niraparib nicht – weder bei Frauen mit BRCA-Keimbahnmutation noch bei solchen mit BRCA-Wildtyp-Gen (17). „Die Dosisanpassung stellt keinen Tribut an die Wirksamkeit der Medikation dar“, kommentierte Hilpert die Daten. Vielmehr sei sie ein probates Vorgehen, das auch bei einigen Zytostatika, etwa dem liposomalen pegylierten Doxorubicin, in dieser Form praktiziert wird. So wie in der NOVA-Studie, in der ab dem zweiten Therapiemonat bei der Mehrzahl der Patientinnen individuelle Dosisreduktionen auf 200 mg bzw. 100 mg/Tag vorgenommen wurden, werde es in der täglichen Praxis auch gehandhabt werden. „Wir werden schnell identifizieren können, welche Patientinnen eine Dosisanpassung brauchen und diese entsprechend unseren Algorithmen behandeln“, erklärte der Hamburger Experte. Darüber hinaus sei die

Identifizierung von prädiktiven Faktoren für eine frühe Dosisreduktion ein zentrales Anliegen.

### **Parameter Körpergewicht und Thrombozytenzahl**

Eine retrospektive, explorative multivariate Analyse der NOVA-Studiendaten identifizierte zwei Risikofaktoren für eine frühzeitige, Thrombozytopenie-induzierte Dosisreduktion: das Baseline-Körpergewicht und die Baseline-Thrombozytenzahl, mit dem höchsten Risiko für eine Grad-3/4-Thrombozytopenie bei Patientinnen < 58 kg und solchen mit Thrombozytenzahlen  $\leq 180.000 \mu\text{l}$  (18). In der RADAR-Analyse (Rapid Adjustment of Dose to reduce Adverse Reactions) zeigten sich für die Kombination dieser beiden Faktoren folgende Schwellenwerte:

- Baseline-Körpergewicht <77 kg und/oder
- Baseline-Thrombozytenzahl <150.000/ $\mu\text{l}$

39% der Patientinnen, die diesen Kriterien entsprachen, entwickelten eine Grad-3/4-Thrombozytopenie, während dies im Kollektiv der Patientinnen mit Baseline-Körpergewicht  $\geq 77$  kg und Baseline-Thrombozytenzahlen  $\geq 150.000/\mu\text{l}$  nur bei 16% der Fall war. Die Tatsache, dass in der NOVA-Studie nur 13% der Patientinnen mit niedrigem Körpergewicht Niraparib in der vorgesehenen Dosis von 300 mg/Tag über Zyklus 3 hinaus erhielten, sei als Hinweis darauf zu werten, dass bei solchen Frauen eine „eher großzügige“ Dosisanpassung zugunsten der Sicherheit angeraten sei. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht <58 kg könne sogar eine Anfangsdosis von 200 mg erwogen werden, so Hilpert.

### **Lebensqualität - Was ist für die Patientin relevant?**

Die Frage, welchen Nutzen eine Erhaltungstherapie für die Patientin hat, lasse sich nicht allein anhand des PFS beantworten. Entscheidender sei die Frage, ob die Progressionsfreiheit einen Lebensqualitätsvorteil mit sich bringt, erklärte Hilpert. In diesem Kontext sei es wichtig, den individuellen Benefit mittels geeigneter, patientenfokussierter Instrumente zu erfassen. Hilpert verwies darauf, dass die Einschätzung der Ärzte in Bezug auf die Relevanz von Toxizitäten sich oftmals nicht mit der Wahrnehmung der Patienten decke. Insbesondere subjektive Toxizitäten, also die tatsächliche Belastung der Patienten durch Nebenwirkungen der Therapie, würden von Ärzten häufig unterschätzt. Ein probates Mittel zur Erfassung subjektiver Toxizitäten sind die Patient-related outcomes (PROs). Dabei handelt es sich um validierte Fragebögen für Daten, die von den Patienten selbst geliefert werden. In der NOVA-Studie kamen zur Lebensqualitätsanalyse zwei Instrumente zum Einsatz: der EQ-5D-5L-Fragebogen zur Erfassung der Funktionalität der Patienten im Alltag und der FOSI - Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian Symptom Index -, ein Ovarialkarzinom-spezifischer 8-Punkte-Index für die Symptome Fatigue, Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, Schwellung/Druckgefühl, Krämpfe im Bauch, Angst und Lebensqualität. PRO-Messungen wurden zu Beginn der Studie und danach für die ersten 12 Monate alle acht Wochen durchgeführt. Die letzte Messung erfolgte 6-10 Wochen nach Behandlungsstopp.

### **Keine Einbußen bei der Lebensqualität**

Der im EQ-5D-5L-Fragebogen erhobene adjustierte Health Utility Index (HUI) als globales Maß für die Lebensqualität (QoL) gab in keiner der untersuchten Kohorten (Patientinnen mit bzw. ohne BRCA-Keimbahnmutation) Hinweis auf eine Verschlechterung der Lebensqualität durch die Niraparib-Erhaltungstherapie. Dass sich das Toxizitätsprofil von Niraparib nicht in einer eingeschränkten Lebensqualität niederschlägt, sei „eine wichtige Message an die Patientin“, so Hilpert. Als Zugewinn für die Patientinnen sei zudem zu werten, dass unter Niraparib der Patienten-zentrierte Endpunkt PFST - die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie - sich in allen Kohorten deutlich und signifikant verlängerte: von 8,4 Monaten unter Placebo auf 21,0 Monate in der Kohorte mit BRCA-Keimbahnmutation (HR 0,31;  $p < 0,0001$ ) und von 7,2 Monaten auf 11,8 Monate in der Kohorte ohne BRCA-Keimbahnmutation (HR 0,55;  $p < 0,0001$ ) (14). Dieser Aspekt sei durchaus relevant, denn das TFST sei - anders als das PFS - ein Maß für die therapiefreie und damit in der Regel asymptomatische Zeit. Grund dafür ist, dass beim Rezidiv eines Ovarialkarzinoms mit der Therapie erst begonnen wird, wenn die Patientin symptomatisch wird.

### **Verbesserung in einigen QoL-Domänen**

Die Auswertung des FOSI-Fragebogens zeigte, dass viele Patientinnen bereits zu Studienbeginn symptomatisch waren. Am häufigsten wurde über Fatigue, Schmerzen, Bauchschwellungen und Übelkeit geklagt. Die Ausgangssymptome waren vergleichbar zwischen Patientinnen mit vollständigem und partiellem Therapieansprechen. In Bezug auf die hämatologischen Toxizitäten der Erhaltungstherapie mit Niraparib (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie) war festzustellen, dass diese im Zuge von Dosisanpassungen meist schnell abnahmen und zudem in der Selbsteinschätzung der Patientinnen keinen Einfluss auf die Lebensqualität hatten (19).

Vom Symptom Übelkeit, das im Ovarialkarzinom-spezifischen Fragebogen FOSI evaluiert wurde, waren 20% aller Patientinnen bereits vor Beginn der Erhaltungstherapie betroffen. Unter der Therapie mit Niraparib war ein kurzzeitiger Anstieg von Übelkeit zu verzeichnen, doch kam es, wie oft bei subjektiven Toxizitäten, im Behandlungsverlauf zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik mit Rückfall auf die Werte der Placebogruppe (19). In einigen FOSI-Domänen zeigten sich für Patientinnen, die eine Erhaltungstherapie mit Niraparib erhielten, sogar Vorteile gegenüber der Placebogruppe. Günstige Effekte von Niraparib konnten etwa bei Schwäche/Fatigue beobachtet werden sowie bei Schmerzen – dem häufigsten Symptom von Patientinnen mit Ovarialkarzinom (19).

### **Einfache Handhabung**

Niraparib wird einmal täglich oral verabreicht. Das Medikament kann zu jeder Tageszeit eingenommen werden, allerdings sollten die Einnahmezeiten nicht stark variieren. Die Absorption von Niraparib wird nicht signifikant durch Nahrungsmittel beeinflusst, sodass eine Rücksicht auf Essgewohnheiten bei der Einnahme nicht erforderlich ist. Spezifische Arzneimittelinteraktionen mit Niraparib sind nicht bekannt. Dosisanpassungen sind weder bei Patientinnen mit leicht bis moderat beeinträchtigter Nierenfunktion bzw. leicht beeinträchtigter Leberfunktion noch bei älteren Patientinnen ( $\geq 65$  Jahre) erforderlich (16).

Unter dem Aspekt der Sicherheit, der einfachen Handhabung und der guten Compliance in Verbindung mit einer deutlichen Verbesserung der progressionsfreien Zeit bietet die Erhaltungstherapie mit Niraparib eine wertvolle Alternative zum Konzept des „Watch and Wait“ im Management des rezidierten Ovarialkarzinoms, stellte Hilpert als Fazit fest.

*Andrea Schäffer*

*Quelle: Pressekonferenz von TESARO Bio Germany GmbH zur Markteinführung von Zejula® am 28. November 2017 in München*

### **Literatur:**

- (1) RKI – Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, verfügbar online unter [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile), zuletzt abgerufen am 1.12.2017
- (2) Ledermann JA et al. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi24-32
- (3) Du Bois A et al. *Cancer* 2009;115:1234-44
- (4) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Version 1.0 Juni 2013), verfügbar unter <https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>, zuletzt abgerufen am 2.12.2017
- (5) Ushijima K. *J Oncol* 2010; 2010:497429
- (6) Harker LC et al. *Ann Oncol* 2012;23:2605-12
- (7) Wang D et al. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:307-320
- (8) Harter P et al. *PLoS One*. 2017 Oct 20;12(10):e0186043. doi: (10) 1371/journal.pone.0186043. eCollection 2017.
- (9) [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003726/WC500180151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf), zuletzt abgerufen am 4.12.2017
- (10) [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004249/WC500239289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004249/WC500239289.pdf), zuletzt

abgerufen am 4.12.2017

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

(12) Fabbro M et al. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl. 5):v330-v354; Abstract 934PD

(13) Mirza MR et al. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):Abstract 5517

(14) Mahner S et al., Presented at 8th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology, March 12-15, 2017, National Harbor, MD, USA

(15) Matulonis UA et al. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):Abstract 5534

(16) ZEJULATM (Niraparib) Produktionformation, Waltham MA, Tesaro Inc. 2017

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

(18) Tesaro Inc, Data on file

(19) Oza A et al. *Ann Oncol* 2017;28 (Suppl. 5): v330-v354, Abstract 930O