

04. November 2020

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Zulassung für Niraparib als Monotherapie zur Erstlinien-Erhaltungstherapie

Die Europäische Kommission hat den Poly(ADP-ribose)Polymerase (PARP)-Inhibitor Niraparib (Zejula[®]) als Monotherapie zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zugelassen. Damit steht die einmal täglich einzunehmende Therapie nun für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben, zur Verfügung. Niraparib ist derzeit der einzige PARP-Inhibitor, der in der Europäischen Union als Monotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unabhängig vom Biomarkerstatus zugelassen ist.

Prof. Dr. Hal Barron, GSK, sagte: „In Europa erhalten jedes Jahr mehr als 65.000 Frauen die Diagnose Eierstockkrebs (1). Die Zulassung von Niraparib eröffnet viel mehr Frauen die Möglichkeit, diese innovative Behandlung früher zu erhalten. Dies bedeutet, dass das zeitliche Fortschreiten ihrer Krankheit möglicherweise verzögert werden kann.“

Zulassungsstudien

Im April dieses Jahres erteilte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) eine Zulassung des sNDA-Antrags (Supplemental New Drug Application) für Niraparib als Erstlinien-Erhaltungstherapie. Somit erfolgte eine Bestätigung des breiten Labels durch die beiden größten Zulassungsbehörden. Die Indikationserweiterung von Niraparib basiert auf Daten der zentralen Phase-III-Studie PRIMA (ENGOT-OV26/GOG-3012), die gezeigt hatten, dass Niraparib als Erstlinien-Erhaltungstherapie einen klinisch bedeutsamen progressionsfreien Überlebensvorteil (PFS) gegenüber Placebo erzielte (2). An der PRIMA-Studie nahmen Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Eierstockkrebs teil, die auf eine Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie ansprachen – eine Patientinnenpopulation für die bisher wenige Therapieoptionen zur Verfügung standen.

Prof. Dr. Antonio González-Martín, Co-Director, Department of Medical Oncology, Clínica Universidad de Navarra, Spanien, und Studienleiter der PRIMA-Studie, betonte: „Bisher konnten nur Frauen mit BRCA-mutiertem (BRCAm) fortgeschrittenem Eierstockkrebs mit einem PARP-Inhibitor als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltung behandelt werden. Dies sind aber insgesamt nur etwa 20% all dieser Patientinnen (3). Die Ausweitung der Indikation von Niraparib auf den Einsatz eines PARP-Inhibitors als Erstlinien-Erhaltungstherapie unabhängig vom Biomarkerstatus ist ein wichtiger Schritt vorwärts bei der Behandlung dieser herausfordernden Tumorerkrankung.“

Der primäre Studienendpunkt der PRIMA-Studie war das progressionsfreie Überleben, das durch eine hierarchische Testung zuerst in der Population der Patientinnen mit homologer Rekombinationsdefizienz (HRd-positive Patientinnen) und nachfolgend in der Gesamtpopulation analysiert wurde.

In der PRIMA-Studie verbesserte die Erhaltungstherapie mit Niraparib signifikant das PFS aller Patientinnen unabhängig vom Biomarkerstatus. In der HRd-positiven Population führte Niraparib zu einer 57%igen Verringerung des Risikos für Fortschreiten der Krankheit oder Tod gegenüber Placebo (HR 0,43; 95%-KI, 0,31 bis 0,59; $p < 0,001$) und zu einer 38%igen Verringerung des Risikos für ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod vs.

Placebo in der Gesamtpopulation (HR 0,62; 95%-KI 0,50 bis 0,76; $p < 0,001$). Darüber hinaus war das Risiko für Progression bei Patientinnen mit BRCA-mutierten Tumoren um 60% verringert (HR 0,40; 95% CI 0,27 bis 0,62; $p < 0,001$).

Sicherheitsprofil

Das Sicherheitsprofil von Niraparib in der PRIMA-Studie entspricht dem zuvor beobachteten klinischen Sicherheitsprofil. Zu Beginn der PRIMA-Studie erhielten die Patientinnen eine feste Anfangsdosis von 300 mg Niraparib oral einmal täglich. In einer nachträglich genehmigten Änderung des Studienprotokolls erhielten Patientinnen mit einem Körpergewicht unter 77 kg und/oder einer Thrombozytenzahl unter 150.000 / μ l vor Therapiebeginn eine individualisierte Startdosis von 200 mg einmal täglich. Bei der individualisierten Anfangsdosis wurden im Vergleich zur Gesamtpopulation niedrigere Raten an hämatologischen Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 beobachtet (Thrombozytopenie: 14,8% vs. 36,2%, Anämie: 22,5% vs. 35,6%, Neutropenie 9,5% vs. 14,6%) (2).

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die deutsche Fachinformation von Niraparib (4) aktualisiert.

Quelle: GSK

Literatur:

(1) World Ovarian Cancer Coalition; 2018. <https://worldovariancancercoalition.org/wp-content/uploads/2018/10/THE-WORLD-OVARIAN-CANCER-COALITION-ATLAS-2018.pdf>. Accessed October 26, 2020

(2) González-Martín A et al. *N Engl J Med* 2019; 381:2391-2402

(3) Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. *Cancer Discov* 2015; 5(11): 1137-1154

(4) Fachinformation Zejula[®] 100 mg Hartkapseln, Stand Oktober 2020