

29. März 2018

Niraparib und Rolapitant bereichern Antitumor- und Supportivtherapie

Wie TESARO, ein auf Onkologie spezialisiertes biopharmazeutisches Unternehmen, auf einem Symposium im Rahmen des diesjährigen Deutschen Krebskongresses bekannt gab, stehen mit dem PARP-Inhibitor ZEJULA[®] und dem NK₁-Rezeptorantagonisten (NK₁-RA) VARUBY[®] 2 neue Therapieoptionen in der Onkologie zur Verfügung.

ZEJULA ist der erste in der Europäischen Union zugelassene orale, einmal täglich einzunehmende Poly (ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) 1/2-Inhibitor, für den keine Testung des BRCA-Mutationsstatus oder eine andere Biomarkertestung erforderlich ist. Der hoch selektive NK₁-RA VARUBY weist mit rund 7 Tagen die längste Halbwertszeit unter allen derzeit verfügbaren NK₁-RAs auf (1,2) und wird im Rahmen eines Triple-Antiemeseregimes nur einmal vor der Applikation der Chemotherapie eingenommen. ZEJULA ist seit November 2017 in der Europäischen Union als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose ohne Einschränkung in Bezug auf den BRCA-Mutationsstatus zugelassen. (3) In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie AGO-OVAR2.22/ENGOT-OV16/NOVA mit 553 Patientinnen mit einem Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv hatte die Erhaltungstherapie mit ZEJULA das progressionsfreie Überleben (PFS) gegenüber Placebo signifikant ($p < 0,001$) verlängert, sowohl bei den Frauen mit ($n=203$) als auch ohne BRCA-Keimbahnmutation ($n=350$) (4). Besonders deutlich profitierten die Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutation mit einem medianen PFS von 21,0 Monaten unter ZEJULA vs. 5,5 Monaten unter Placebo, (HR=0,27; 95%-KI: 0,17-0,41; $p < 0,001$). In der Kohorte ohne BRCA-Keimbahnmutation betrug das mediane PFS 9,3 vs. 3,9 Monate zugunsten von ZEJULA (HR=0,45; 95%-KI: 0,34-0,61; $p < 0,001$) (4). Die Verlängerung des PFS und die durch die Erhaltungstherapie erzielte Hazard Ratios seien „deutlich mehr als wir in der Vergangenheit von entsprechenden Chemotherapiestudien erwarten konnten“, erklärte Prof. Dr. Sven Mahner, München. ZEJULA ist bei Patientinnen mit und ohne BRCA-Keimbahnmutation unabhängig vom Ansprechen auf vorherige Chemotherapien (5) und auch altersunabhängig (6) wirksam.

Die häufigsten Grad 3/4-Nebenwirkungen von ZEJULA waren in der NOVA-Studie Thrombozytopenie (34%), Anämie (25%) und Neutropenie (20%). Nach individueller Dosisanpassung war die Inzidenz von Grad 3/4 Thrombozytopenien gering und lag nach 3 Monaten bei 2,4%. (1) Der Großteil der hämatologischen Nebenwirkungen ließ sich durch Dosismodifikationen gut handhaben. „Wenn die individuelle Dosis gefunden ist, können die Patientinnen damit lange Zeit stabil behandelt werden“, resümierte Mahner. Die zugelassene Anfangsdosis von ZEJULA beträgt 300 mg einmal täglich. Bei Patienten unter 58 kg Körpergewicht kann eine Anfangsdosis von 200 mg einmal pro Tag erwogen werden (3). Ein entscheidendes Kriterium einer Erhaltungstherapie ist laut Prof. Dr. Jacobus Pfisterer, Kiel, die Verträglichkeit. „Die Lebensqualität wird durch die Niraparib-Erhaltungstherapie nicht verschlechtert“, erklärte der Kieler Experte. So zeigte der im EQ-5D-5L-Fragebogen erhobene adjustierte "Health Utility Index" keinen negativen Einfluss von ZEJULA auf die Lebensqualität. (1) Seit April 2017 ist VARUBY als neuester Vertreter der Klasse der NK₁-RA in der Europäischen Union zugelassen. Die Substanz wird zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch (HEC) oder moderat emetogenen Chemotherapie (MEC) verwendet (2). Die Zulassung von VARUBY basiert auf 2 Phase-III-Studien mit HEC (HEC-1/2, $n_1=532$, $n_2=555$) (7) und einer Phase-III-Studie mit MEC einschließlich A/C-haltiger Regime (MEC/AC, $n=1.369$) (8). Die Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei emetogenen Chemotherapien sei auch deshalb so wichtig, um die schwer zu behandelnde

antizipatorische Übelkeit und Erbrechen bei den Patienten zu vermeiden, erklärte Dr. Franziska Jahn, Halle/Saale. Die Dreifachprophylaxe mit NK₁-RA, 5-HT₃-Rezeptorantagonist und Dexamethason an Tag 1 vor Verabreichung der Chemotherapie wird nicht nur bei allen HEC, einschließlich Anthrazyklin/Cyclophosphamid(AC)-basierter Chemotherapien, empfohlen, sondern auch bei Carboplatin-basierten Regimen (9).

Quelle: TESARO Bio Germany GmbH

Literatur:

(1) Duffy RA et al. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;102:95-100

(2) Fachinformation VARUBY, Stand Mai 2017

(3) Fachinformation ZEJULA, Stand November 2017

(4) Mirza MR et al. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164

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

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

(7) Rapoport BL et al. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1079-1089

(8) Schwartzberg LS et al. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1071-1078

(9) Onkopedia Leitlinien. Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie.

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/@@view/html/index.html>. Letzter Zugriff am 13.03.2018