

Rezidiertes Ovarialkarzinom

Erhaltungstherapie mit PARP-Hemmer verlängert Überleben

Frauen mit rezidiertem, BRCA1/2-mutiertem Ovarialkarzinom profitieren von der Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib mit verlängertem Gesamtüberleben von fast 13 Monaten gemäss Langzeitbeobachtung. Eine Kombination des PARP-Hemmers mit dem neuen VEGFR-TKI Cediranib bei vorbehandelten Patientinnen scheint nicht zu lohnen. Bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verlängert die Therapie Veliparib/Chemo- plus Veliparib-Erhaltungstherapie das PFS signifikant und weiter verstärkt, wenn eine BRCA-Mutation besteht.

SOLO-2-Studie: Erhaltungstherapie mit Olaparib

Das platinsensitive, rezidierte Ovarialkarzinom gehört zu den schwierig behandelbaren Erkrankungen. Insbesondere bei BRCA1- oder -2-mutierten Tumoren bewirkt die Therapie mit PARP-Hemmern eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS). Eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen PFS von 13,6 Monaten unter einer Erhaltungstherapie mit Olaparib gegenüber Placebo hatte die randomisierte Studie SOLO2 im Jahr 2017 gezeigt. Beim ASCO-Kongress 2020 wurden nun die Ergebnisse der geplanten Analyse zum Gesamtüberleben (OS) präsentiert (1): In der Langzeitbeobachtung nach 5 Jahren Therapie lebten 42,1% der Frauen unter Erhaltungstherapie mit dem PARP-Hemmer, aber nur 33,2% derjenigen unter Placebo. Die Frauen unter Olaparib lebten im Schnitt 13 Monate länger.

Frauen mit platinsensitivem, BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom hatten nach mehr als 2 Therapielinien randomisiert im Verhältnis 1: 1 eine Erhaltungstherapie mit Olaparib (oder Placebo) erhalten. Stratifiziert wurde nach Ansprechdauer (komplett vs. partiell; platinfreies Intervall). Das OS war sekundärer Endpunkt. Beim finalen Cut-off zum 3. Februar 2020 und unter medianer Beobachtung von 65 Monaten zeigte sich der Vorteil von Olaparib beim OS mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,74 (95%-KI: 0,54–1,00). 38,4% der Patientinnen unter Placebo wechselten zum Verum. Nach den 5 Jahren hatten 28,3% der Frauen unter Olaparib (vs. 12,8% unter Placebo) keine Folgethera-

pie gemäss Kaplan-Meier-Schätzungen erhalten, 42,1% lebten in der Olaparib-Gruppe (vs. 33,2%). Die Langzeitverträglichkeit war konsistent mit früheren Erfahrungen. Die Autoren folgern, dass sich hier eine neue Standardoption etabliert.

Olaparib vs. Cediranib/ Olaparib vs. Chemotherapie

Lässt sich die PARP-Therapie durch Hinzunahme eines VEGFR-Tyrosinkinasehemmers (TKI) weiter verbessern? In einer am ASCO-Kongress 2020 präsentierten offenen Phase-III-Studie (2) wurde die Monotherapie mit Olaparib mit der Kombination Olaparib plus dem neuen VEGFR-TKI Cediranib bei Patientinnen mit rezidiertem, platinsensitivem hochgradigen Ovarialkarzinom verglichen und untersucht, ob diese Therapien der Standardchemotherapie überlegen sind. Eine Phase-II-Studie hatte gezeigt, dass die Kombination das PFS gegenüber der Olaparib-Monotherapie verlängert.

549 Patientinnen mit rezidiertem, hochgradig serösem, endometrioidem oder BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom erhielten nach mindestens einem 6-monatigen platinfreien Intervall randomisiert im Verhältnis 1:1:1 eine Standardchemotherapie oder Olaparib (300 mg 2 x täglich) oder Cediranib plus Olaparib (30 mg täglich + 200 mg 2 x täglich). Ausschlusskriterien für die Studie war eine vorhergehende Therapie mit einem Antiangiogen oder einem PARP-Hemmer. Die erste Analyse startete 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin; primärer Endpunkt war das PFS. Die Daten von 528 Frauen konnten ausgewertet wer-

den; 23,7% hatten eine BRCA-Mutation, das mediane Follow-up betrug 29,1 Monate.

Resultate: Die berechnete HR für das PFS betrug 0,86 (95%-KI: 0,66–1,11) für Cediranib plus Olaparib versus Chemotherapie. Für Olaparib versus Chemotherapie betrug die HR 1,20 (0,93–1,54). Das mittlere PFS betrug 10,3, 8,2 und 10,4 Monate unter Chemotherapie, Olaparib-Monotherapie und der Kombination. Ansprechraten beliefen sich auf 71,3%, 52,4% und 69,4%.

Bei den Frauen mit BRCA-Mutation betrug die HR für das PFS 0,55 für die Kombination versus Chemotherapie und 0,63 für Olaparib versus Chemotherapie. Lag keine BRCA-Mutation vor, war die HR entsprechend 0,97 und 1,41. Bezüglich OS wurden bisher keine Unterschiede festgestellt. Die Kombination brachte mehr Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 als die Chemotherapie, vor allem gastrointestinale (30,1 vs. 8,4%) und Hypertonie (31,7% vs. 1,8%).

Die Schlussfolgerung der Studienleiter: Die Therapien zeigten ähnliche Wirksamkeiten, der primäre Endpunkt (das verlängerte PFS) wurde nicht erreicht.

Veliparib-Kombination in der Frontline

Die Phase-III-Studie VELIA (3) hatte in einer ersten Analyse durch die Studienärzte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, neu diagnostiziertem, hochgradig serösem Ovarialkarzinom ein signifikant verbessertes PFS unter der Kombination des neuen PARP-Hemmers Veliparib (V) plus Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel; CP) plus Veliparib-Erhaltungstherapie (CPV-V) versus Veliparib-CP versus Placebo-CP gezeigt. Beim ASCO-Kongress 2020 wurden nun die Auswertungen eines unabhängigen Komitees präsentiert.

1140 Patientinnen im Stadium III bis IV waren eingeschlossen (Erstlinientherapie 6 Zyklen, Erhaltungstherapie zusätzlich 30 Zyklen). 26% des Kollektiv hatten eine BRCA-Mutation, 55% einen homologen Rekombinationsmangel (HR-Mangel).

Die unabhängige Auswertung mit Subgruppenanalyse übertraf teilweise mit ihren positiven Resultaten sogar die Analysen der Studienärzte: Das mediane PFS war in der Kombinationsgruppe unter CPV-V gegenüber der Kontrollgruppe (CP) im Gesamtkollektiv mit 29,3 versus 19,2 Monate signifikant erhöht (HR: 0,64). Bestätigt wurden die Vorteile für Patientinnen mit BRCA-Mutation mit deutlich verlängertem PFS («nicht erreicht» vs. 28,8 Monate; HR: 0,44). Zum Vergleich: Bei Frauen mit BRCA-Wildtyp-Tumoren betrug das PFS 23,7 (vs. 17,1) Monate mit einer HR von 0,73. Bei Patientinnen, deren Tumoren einen HR-Mangel aufwiesen, betrug das PFS 34,7 (vs. 22,7) Mo-

nate (HR: 0,60). Zum Vergleich: Bei denen ohne HR-Mangel betrug das mediane PFS 21,1 versus 13,1 Monate (HR: 0,65). ■

Bärbel Hirrle

Quelle: ASCO20 Virtual Scientific Program, 29. bis 31. Mai 2020.

Referenzen:

1. Poveda A et al.: Maintenance Therapy With PARP Inhibitor Olaparib Extends Survival By Over 1 Year in Patients With Relapsed Ovarian Cancer and BRCA Mutation. ASCO 2020; Abstract #6002.
2. Liu JF et al.: A phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. ASCO 2020; Abstr.c #6003.
3. Aghajanian C et al.: PFS by blinded independent central review (BICR) in the VELIA trial of veliparib (V) plus carboplatin/paclitaxel (CP) and as monotherapy in newly diagnosed patients (pts) with high-grade serous ovarian cancer (HGSC). ASCO 2020; Abstr. #6077.

Auf einen Blick

- **5-Jahres-Follow-up der SOLO-2-Studie:** Die Erhaltungstherapie mit **Olaparib** verlängert das **Gesamtüberleben** um 13 Monate (vs. Plazebo) bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutation.
- **Phase-III-Studie: Olaparib/Cediranib** konnte das PFS gegenüber Olaparib-Mono- oder Chemotherapie nicht verlängern (primärer Endpunkt nicht erreicht).
- **VELIA-Studie:** Die Kombination **Veliparib/Chemotherapie plus Veliparib-Erhaltungstherapie** verlängert signifikant das PFS bei De-novo-Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und bei BRCA-Mutation – gemäss einer unabhängigen Analyse.