

Ovarialkarzinom

PARP-Inhibitoren in der Erstlinienerhaltung und nach Oligometastasierung

Die Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren bei Ansprechen auf eine Erstlinienchemotherapie ist eine etablierte Strategie in der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Beim ESMO-Kongress 2022 wurde diese Strategie mit Langzeitdaten bestätigt und zusätzliche wichtige Informationen zum optimierten Einsatz der PARP-Inhibitoren präsentiert.

Überlebensgewinn mit Olaparib plus Bevacizumab nach erster Therapielinie

In der primären Analyse der 2:1-randomisierten Phase-III-Studie PAOLA-1/ENGOT-ov25 konnte ein signifikanter Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt werden, wenn Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach einer Standardtherapie mit Bevacizumab eine zweijährige Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib plus Bevacizumab verglichen mit Placebo plus Bevacizumab erhielten (1). Die insgesamt 806 Patientinnen waren im Median 60 bis 61 Jahre alt und bei der Hälfte war der Tumor (mit makroskopischen Tumorresten bei 38–41% der Patientinnen) reseziert worden. Nahezu ein Drittel der Patientinnen war im FIGO-Stadium IV und fast die Hälfte HRD-positiv (Homologe Rekombinations-Defizienz, HRD). Das Risiko für einen Krankheitsprogress wurde insgesamt um 41% reduziert (Hazard Ratio [HR]: 0,59; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,49–0,72; $p < 0,001$), bei Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren um 67% (HR: 0,33; 95%-KI: 0,25–0,45).

Bei HRD-positiver Erkrankung signifikant verlängertes Gesamtüberleben

Zur Zeit der beim ESMO-Kongress 2022 präsentierten finalen Analyse hatten alle Patientinnen die Studie beendet. 53 versus 59% der Patientinnen in beiden Studienarmen waren verstorben, 43 bzw. 39% hatten die Studienmedikation komplett erhalten. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben (OS) betrug 62 Monate. Die OS-Auswertung der ITT-Population zeigte mit einer

Hazard Ratio von 0,92 (95%-KI: 0,76–1,12; $p = 0,4118$) keinen Unterschied zwischen den Studienarmen. Nach 5 Jahren lebten 47,3% der Patientinnen, die Olaparib plus Bevacizumab erhalten hatten, versus 41,5% derjenigen des Kontrollarms mit Placebo plus Bevacizumab.

Für die Subgruppe der Patientinnen mit HRD-positiver Erkrankung war das Ergebnis signifikant mit einem medianen OS von 75,2 versus 57,3 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 65,5 versus 48,4%. Das Risiko zu versterben wurde bei diesen Patientinnen durch die Olaparib-Gabe um 38% reduziert (HR: 0,62; 95%-KI: 0,45–0,85). 17,3% (Olaparib-Arm) versus 50,8% (Placebo-Arm) der Patientinnen mit HRD-positiver Erkrankung erhielten auch im Verlauf der nachfolgenden Therapie einen PARP-Inhibitor. Für Patientinnen mit HRD-negativer Erkrankung wurde kein OS-Unterschied gesehen (HR: 1,19; 95%-KI: 0,88–1,63). Die aktualisierten PFS-Daten der HRD-positiven Subgruppe zeigten eine PFS-Verlängerung durch Olaparib von 17,6 auf 46,8 Monate, die 5-Jahres-PFS-Raten betragen 46,1 versus 19,2% (HR: 0,41; 95%-KI: 0,32–0,54). Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Langzeitdaten zur Olaparib-Monotherapie als Erstlinienerhaltung

In der SOLO1-Studie wurde Olaparib als Monotherapie in der Erhaltung bei Ansprechen auf eine Erstlinienchemotherapie untersucht. Mit 5 Jahren Nachbeobachtungszeit wurde ein PFS bei 48,3% im Olaparib- versus 20,5% im Placebo-Arm gezeigt.

Beim ESMO-Kongress 2022 wurden nun Ergebnisse zum OS nach 7 Jahren Nach-

beobachtungszeit präsentiert (2). Nach 60 Monaten betrug die OS-Rate 73,1 versus 63,4%, und nach 84 Monaten waren 67,0 versus 46,5% der Patientinnen am Leben. Während im Olaparib-Arm das mediane OS noch nicht erreicht war, betrug es im Placebo-Arm 75,2 Monate. Das Risiko zu versterben wurde laut dieser deskriptiven Auswertung um 45% reduziert (HR: 0,55; 95%-KI: 0,40–0,76; $p = 0,0004$). Bemerkenswert ist dieses klinisch relevante Ergebnis auch, weil 44,3% der Patientinnen des Placebo-Arms nachfolgend mit einem PARP-Inhibitor behandelt wurden.

Nutzen der Rucaparib-Erhaltung entsprechend der Risikosubgruppen

Ein weiterer PARP-Inhibitor, Rucaparib, wurde in der ATHENA-MONO-Studie als Erhaltungstherapie 4:1-randomisiert gegen Placebo geprüft (3). Eingeschlossen waren neu diagnostizierte Patientinnen mit high-grade Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium III-IV. Stratifizierungsparameter waren der HRD-Status, das Ansprechen nach Chemotherapie und der Zeitpunkt der Rucaparib-Therapie (primäre Operation oder Intervall-Debulking).

Progressionsrisiko sinkt in allen Verumgruppen

Die Patientinnen profitierten unabhängig von der Risikogruppe basierend auf dem FIGO-Stadium, dem Zeitpunkt der Erhaltungstherapie, dem Ansprechen auf die Chemotherapie oder dem CA-125-Wert. HRD-positive Patientinnen mit einer R0-Resektion erreichten durch die Erhaltungstherapie eine Reduktion des Risikos für einen Progress um 48% (HR: 0,52; 95%-KI: 0,30–0,92) und Patientinnen mit residualem Tumorgewebe eine Risikoreduktion um 71% (HR: 0,29; 95%-KI: 0,15–0,56). Innerhalb der ITT-Population betrug die Reduktion des Risikos für einen Progress 40% bei R0-Resektion (HR: 0,60; 95%-KI: 0,43–0,84) und 59%

bei residualem Tumorgewebe (HR: 0,41; 95%-KI: 0,27–0,62). In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie wurde das Risiko bei einem partiellen (PR) bzw. kompletten Ansprechen (CR) der HRD-Population um 57% (HR: 0,43; 95%-KI 0,18–1,02) bzw. 49% (HR: 0,41; 95%-KI: 0,10–1,63) reduziert. In der ITT-Population lag die Risikoreduktion bei Patientinnen mit PR bei 63% (HR: 0,37; 95%-KI: 0,21–0,65) und mit CR bei 52% (HR: 0,48; 95%-KI: 0,23–1,03).

Langzeitdaten bestätigen Niraparib als Erstlinien-erhaltungstherapie

Die doppelblinde, plazebokontrollierte, 2:1-randomisierte Phase-III-Studie PRIMA untersuchte die Erhaltungstherapie mit Niraparib bei Patientinnen mit CR oder PR auf eine Erstlinienchemotherapie (4). Der primäre Endpunkt war das PFS in der HRD- und der intent-to-treat (ITT)-Population.

Zur Zeit der beim ESMO-Kongress 2022 präsentierten Auswertung waren 16,3% der Patientinnen im Niraparib-Arm und 11,1% der Patientinnen im Plazeboarm noch unter Studienmedikation. 21,3 versus 16,0% der Patientinnen waren für eine Dauer von ≥ 3 Jahren behandelt worden. Das mediane PFS betrug in der aktualisierten Auswertung, mit einer Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren, in der HRD-Population 24,5 versus 11,2 Monate (HR: 0,52; 95%-KI: 0,40–0,68; $p < 0,001$) und in der ITT-Population 13,8 versus 8,2 Monate (HR: 0,66; 95%-KI: 0,56–0,79; $p < 0,001$). Nach vier Jahren lebten 38 versus 17% (HRD-Population) bzw. 24 versus 14% (ITT-Population) der Patientinnen ohne Progress. Die Daten für das OS waren mit insgesamt 41,2% Ereignissen noch nicht reif. 9,2 versus 33,3% der Patientinnen des Niraparib- bzw. Plazeboarms hatten als Nachfolgetherapie einen PARP-Inhibitor erhalten. Insgesamt war die Anzahl an Therapieabbrüchen in der Langzeitbehandlung mit Niraparib gering, seit der Primäranalyse hatten 11 weitere Patientinnen die Niraparib-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die

häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale gesehen.

Wiederholter Einsatz von PARP-Inhibitoren nach oligometastasiertem Progress

Da es bei vielen Patientinnen unter einem PARP-Inhibitor zu einem Krankheitsrückfall oder zur Progression kommt, wurde in einer retrospektiven Analyse untersucht, ob – im Fall von lokal therapierbaren Metastasen – als Alternative zu einer Chemotherapie ein PARP-Inhibitor wieder oder weiter eingesetzt werden kann (5). In der jetzt präsentierten Studie wurden die Daten von 74 Patientinnen, die zwischen April 2020 und November 2021 behandelt wurden, ausgewertet. Sie waren im Schnitt 61 Jahre alt und hatten mehrheitlich (zu 92%) > 2 Therapielinien erhalten. Bei 65% der Patientinnen wurde eine BRCA-Mutation identifiziert. Als erster PARP-Inhibitor wurden Olaparib (61%), Niraparib (32%) oder Rucaparib (7%) eingesetzt. Die mediane Zeit der PARP-Inhibitor-Gabe vor der lokalen Therapie betrug 16,6 Monate (Spanne: 3,7–39,0 Monate).

Orte der Metastasierung waren bei 42% der Patientinnen die Lymphknoten, bei 27% das Peritoneum, bei 11% die Leber und bei 16% fanden sich andere Viszeralmetastasen. Als lokale Therapiestrategien erfolgten am häufigsten eine Radiotherapie (44%) oder die Metastasenresektion (43%); 4% der Patientinnen erhielten eine perkutane Thermoablation, 1% eine Chemoembolisation. Die mediane Nachbeobachtungszeit zur Zeit der präsentierten Auswertung betrug 14,8 Monate.

Mit der erneuten PARP-Inhibitor-Therapie wurde ein medianes PFS von 11,5 Monaten (95%-KI: 7,4–17,2) erreicht. Nach einem Jahr betrug die OS-Rate 90,7% (95%-KI: 79,1–96,0). Nur 5 Patientinnen (6,8%) brachen die Therapie mit dem PARP-Inhibitor aufgrund von Toxizitäten ab. ■

Ine Schmale

Auf einen Blick

- Die plazebokontrollierte Phase-III-Studie PAOLA-1/ENGOT-ov25 zur Erhaltungstherapie mit Olaparib plus Bevacizumab nach Bevacizumab-haltiger Erstlinienchemotherapie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil durch die zusätzliche Olaparib-Gabe bei HRD-positiven Patientinnen.
- Die Erhaltungstherapie mit Olaparib-Monotherapie erreichte bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation in der SOLO1-Studie lang anhaltende Remissionen.
- Subgruppenauswertungen der ATHENA-MONO-Studie geben Hinweise darauf, dass Rucaparib eine Erstlinien-Erhaltungstherapieoption unabhängig von molekularen Charakteristika ermöglicht.
- In der Nachbeobachtung der PRIMA-Studie wurde bestätigt, dass die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Niraparib langanhaltende Remissionen bei Hochrisikopatientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom bewirkt.
- Eine wiederholte PARP-Hemmer-Therapie bei oligometastasiertem Progress nach lokaler Behandlung der isolierten Metastasierung kann sinnvoll sein.

Referenzen:

1. Ray-Coquard I et al.: Final overall survival results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. ESMO Congress 2022, Abstr. #LBA29.
2. DiSilvestro P et al.: Overall survival at 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation who received maintenance olaparib in the SOLO1/GOG 3004 trial. ESMO Congress 2022, Abstr. #5170.
3. Kristeleit RS et al.: Rucaparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer: Defining benefit according to disease risk subgroups within the phase 3 ATHENA-MONO study. ESMO Congress 2022, Abstr. #527MO.
4. González-Martin A et al.: PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study: Updated long-term PFS and safety. ESMO Congress 2022, Abstr. #530P.
5. Gauduchon T et al.: Is re-introduction or continuation of PARP inhibitors after local therapy for oligometastatic progression in patients with relapsed ovarian cancer relevant? ESMO Congress 2022, Abstr. 528MO.