

## Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

**Langzeitnutzen der PARP-Hemmer-Therapie wird bestätigt**

Bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom stehen derzeit zahlreiche Therapien in klinischer Prüfung; die Suche nach prädiktiven Biomarkern ist herausfordernd. Bei ererbter BRCA-Mutation (BRCAm) im Stadium der Remission nach Chemotherapie ist das verlängerte PFS und OS unter Erhaltungstherapie mit dem PARP-Hemmer Olaparib bestätigt, und zwar bei guter Lebensqualität.

Dies ergaben zwei Studienanalysen mit Olaparib (Lynparza®), darunter die finale Analyse der «Studie 19», welche letztes Jahr mit Zwischenergebnis präsentiert wurde und zusammen mit der Folgestudie, «SOLO2», aufgrund signifikant verbesserten Überlebens gegenüber Placebo zur Zulassung (u.a.) in der Schweiz führte. Die Phase-III-Studie SOLO2 hatte ein signifikant erhöhtes medianes PFS von 19,1 Monaten (vs. 5,5 Monate unter Placebo) bei Patientinnen mit BRCAm gezeigt.

**Platinsensitives, rezidiviertes, seröses Ovarialkarzinom (PSR SOC)**

Für Patientinnen, die nach platinbasierter Chemotherapie einen Rückfall erleiden, aber platinsensitiv sind, empfehlen die Guidelines als Folgetherapie eine Platin-kombination mit oder ohne Antiangiogenese oder eine Platinkombination, der ein PARP-Hemmer folgt, so Elise Krohn, Washington, auf einer Education Session während des «ASCO 2017» (1). Bis anhin besteht für diese Frauen eine schlechte Prognose mit einem PFS von zirka 6 Monaten.

**Studie 19 und SOLO2 mit Olaparib**

Charlie Gourley, Edinburgh/UK, präsentierte die Studienresultate mit den jetzt vorliegenden finalen Überlebensdaten der **Studie 19** (2): Die randomisierte, multizentrische Doppelblindstudie der Phase II untersuchte Wirksam- und Verträglichkeit von Olaparib im Vergleich zu Placebo bei 265 Patientinnen mit einem rezidivierten, platinsensitiven, serösen Ovarialkarzinom (PSR SOC), welche nach der letzten Therapie eine Remission erreichten. Die am «ASCO 2016» präsen-

tierten Daten zeigten bereits ein signifikant verbessertes PFS (gegenüber Placebo) und den grössten Nutzen in der Gruppe der Frauen mit BRCA1/2-Mutation (BRCAm). Zwischenergebnisse (mit Data-Cut-off 30. September 2015) liessen auf ein verlängertes Gesamtüberleben schliessen. Retrospektive Keimbahnmutationstests zeigten einen BRCAm-Status bei 254 Frauen (96%). Beim finalen Data-Cut-off, am 9. Mai 2016, betrug das mediane Gesamtüberleben in der Olaparib-Gruppe 78,0 Monate. Im Toxizitätsprofil zeigte sich keine Änderung gegenüber den vorherigen Analysen. Ein

dauerhafter Nutzen wurde bei mehr als 10% der Patientinnen mit BRCA-Mutation und BRCA-Wildtyp beobachtet.

**Längeres PFS und bessere Lebensqualität**

Die Folgestudie mit Olaparib, **SOLO2**, in Phase III, hatte unter Erhaltungstherapie mit Olaparib in neuerer Analyse, 2017, ein signifikant höheres medianes PFS gegenüber Placebo um sogar 70% (Hazard Ratio: 0,30) ergeben. Michael Friedlander, Australien, präsentierte jetzt die Analyse zur Lebensqualität in SOLO2 (3): Bei allen 295 Studienteilnehmerinnen wurde in beiden Studiengruppen (unter Olaparib vs. Placebo) die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen Studienbeginn und 12 Monaten danach bestimmt. Die zweite Analyse schloss die Dauer «guter Lebensqualität» ohne Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen («quality-adjusted PFS») ein.

**Für fortgeschrittenen Brustkrebs mit BRCA-Mutation existiert eine neue Option mit Olaparib**

*Der PARP-Hemmer Olaparib (Lynparza®) hat auch bei metastasiertem, BCRA-mutiertem Brustkrebs eine signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression gezeigt, so eine jetzt präsentierte randomisierte Vergleichsstudie in Phase III. Die Studienteilnehmerinnen mit geerbter BRCA-Mutation waren im Schnitt 44 Jahre alt.*

Dieses Ergebnis zeigte die randomisierte, offene Phase-III-Studie OlympiAD\* an 302 betroffenen Frauen mit metastasierten, BRCA-positiven Tumoren (ER-positiv, HER2-negativ oder triplenegativ), welche nach ein oder zwei Vorbehandlungen nun entweder das orale Olaparib oder die Standardchemotherapie erhielten. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsverschlechterung oder nicht akzeptierten Toxizität.

Die Studie wurde in der Plenarsitzung auf der ASCO-Jahreskonferenz 2017 vorgestellt und diskutiert.

**PFS um 42% verringert**

Unter Olaparib war das PFS signifikant länger (HR: 0,58) mit 7,0 versus 4,2 Monaten, auch die Zeit bis zur zweiten Progression war verlängert (HR: 0,57). Die objektive Ansprechrate betrug 59,9% (vs. 28,8%). Dabei war die Verträglichkeit unter dem PARP-Hemmer besser: Nebenwirkungen von Grad  $\geq 3$  traten bei 36,6% (vs. 50,5%) auf; die Lebensqualität wurde separat zu allen Zeitpunkten als höher bewertet.

Der Studienleiter, Mark E. Robson, New York, schätzt, dass Olaparib bei metastasiertem Brustkrebs künftig früher eingesetzt wird. «Besonders ermutigend ist, dass der PARP-Hemmer auch bei triplenegativem Brustkrebs wirksam ist, eine häufige Konstellation bei jungen Patientinnen mit geerbter BRCA-Mutation und sehr schwierig therapierbar.»

hir

\* Robson ME et al.: OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). ASCO annual meeting 2017; abstract LBA4 (Plenary Session).

Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in der progressionsfreien Zeit unter der Olaparib-Erhaltungstherapie: Die Werte des «quality-adjusted PFS» waren in der Studiengruppe (median 14,0 vs. 7,3 Monate) verdoppelt. Der Studienleiter schloss daraus, dass Olaparib nicht nur das Potenzial hat, die Zeit bis zur Krankheitsprogression signifikant zu verlängern, sondern auch die Lebensqualität in dieser Zeit zu erhalten, was die Compliance über die lange Dauer der Erhaltungstherapie erhält.

#### Studie NOVA mit Niraparib

Die Erhaltungstherapie mit einem weiteren PARP-Hemmer, Niraparib, wurde ebenfalls in der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie NOVA im beschriebenen Platin-vorbehandeltem Patientenklientel mit partiellem Ansprechen untersucht (4). Beim «ASCO 2017»

präsentierte Mansoor Raza Mirza, Kopenhagen, die Ergebnisse zum PFS: Die Erhaltungstherapie resultierte in einer signifikanten Verlängerung des PFS, und zwar unabhängig vom BRCA-Mutations-Status. In der Gruppe der Patientinnen mit BRCAm war das Fortschreiten der Erkrankung um 76% verzögert (HR: 0,24); in der Gruppe der Patientinnen ohne BRCA-Mutation um 65% (HR: 0,35).

#### **Platinresistentes, rezidiertes, seröses Ovarialkarzinom (PSR SOC)**

Für Patienten mit platinresistentem, rezidiertem Ovarialkarzinom ist die Chirurgie die Therapieoption zur Organprotektion zusammen mit verschiedenen Chemotherapieregimen mit und ohne Bevacizumab (1). Die Studie AURELIA mit Zugabe von Bevacizumab hatte zu einem deutlich verbesserten PFS und OS geführt (5). ■

#### Quellen:

1. Gordon, D.: Strategic combinations in ovarian cancer. ASCO Daily News June 4, 2017.
2. Gourley, Ch et al.: Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). ASCO 2017 – Abstract 5533.
3. Friedlander M et al.: Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centered outcomes with maintenance olaparib compared with placebo following chemotherapy in patients with germline (g) BRCA-mutated (m) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): SOLO2 phase III trial. ASCO 2017 – Abstract 5507.
4. Mirza MR et al.: Efficacy of niraparib on progression-free survival (PFS) in patients (pts) with recurrent ovarian cancer (OC) with partial response (PR) to the last platinum-based chemotherapy. ASCO 2017 – Abstract 5517.
5. Trillsch F et al.: Prognostic and predictive effects of primary versus secondary platinum resistance for bevacizumab treatment for platinum-resistant ovarian cancer in the AURELIA trial. Ann Oncol 2016; 27 (9): 1733–1739.

hir