

Arzneimittel

PROFIL

Niraparib

Mai 2019

ArzneimittelPROFIL Onkologie

Scientific Editor

Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski, *Wien*

Managing Scientific Editor

Univ.-Prof. Dr. Johannes Drach, *Wien*

Editorial Board

Univ.-Prof. Dr. Werner Aberer, *Graz*
 Priv.-Doz. Dr. Walter Albrecht, *Mistelbach*
 Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Marija Balic, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Thomas Bauernhofer, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Thomas Brodowicz, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Martin Burian, *Linz*
 Priv.-Doz. Dr. Maria De Santis, *Berlin*
 Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Richard Greil, *Salzburg*
 Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Felix Keil, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Gabriela Verena Kornek, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Loidl, *Linz*
 Univ.-Prof. Dr. Christine Marosi, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Markus Müller, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Robert Pirker, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Markus Raderer, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Klemens Rappersberger, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Hellmut Samonigg, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Manuela Schmidinger, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelde, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Josef Smolle, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Günther Steger, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Susanne Taucher, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Peter Valent, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Herbert Watzke, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Andreas Widschwendter, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Martin Widschwendter, *London*
 Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Heinz Zwierzina, *Innsbruck*

Ziel der Publikation

Die Reihe ArzneimittelPROFIL fasst die aktuell verfügbare wissenschaftliche Evidenz zu einer Substanz objektiv und komprimiert, aber nicht selektiv zusammen. Pharmakologische Aspekte, Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil werden übersichtlich und leicht verständlich dargestellt. Grundlage für die Erstellung ist die umfassende Sichtung der wissenschaftlichen Fachliteratur. Hierbei kann auch auf Datenmaterial der Hersteller zurückgegriffen werden. Große kontrollierte Studien werden bevorzugt behandelt, ergänzend ev. Abstracts und Kongressberichte. Die Einhaltung wissenschaftlicher Grundsätze wird durch einen Scientific Editor, einen Managing Scientific Editor sowie ein Editorial Board gewährleistet, das bei der Auswahl von Substanzen, Autoren und Reviewer beratende Funktion hat. Die Beiträge werden von Experten der jeweiligen Fachgebiete verfasst. Objektivität und Korrektheit sind durch zwei unabhängige Reviewer gewährleistet. Die Meinung der Autoren und Reviewer muss nicht immer mit der des Editorial Boards und des Verlags übereinstimmen. Die kritische Beurteilung der jeweiligen Substanz und deren klinischer Wertigkeit beruht allein auf der Einschätzung der unabhängigen Experten. Bei Vorliegen neuer Daten wird eine Aktualisierung angestrebt.

Autoren dieser Ausgabe

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth (Einleitung, Wirkmechanismus, Präklinik), Medizinische Universität Innsbruck
 Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinhaller (Wirksamkeit, Verträglichkeit, Bewertung & Aussichten), Medizinische Universität Wien

Offenlegung von Interessenkonflikten

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth: Reiseunterstützungen, Vortragshonorare und finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte und klinische Prüfungen von Amgen, AstraZeneca, Novartis, PharmaMar, ratiopharm/Teva, Roche, Tesaro
 Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinhaller: Beratungs- und Vortragstätigkeit, Projektunterstützung: Amgen, AstraZeneca, Novartis, PharmaMar, Roche, Tesaro
 Die Autoren wurden bei der Manuskripterstellung unterstützt von Dr. Andreas Billich.

Impressum: Verleger, Eigentümer und Herausgeber: Medizin Medien Austria GmbH, DVR-Nr: 4007613, Verlagsanschrift: Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax-DW: -730, Geschäftsführung: Thomas Letz, Prokuristen: Mag. (FH) Andreas Eder, Mag. Magdalena Paulnsteiner, Dr. Christine Zwinger, Malte Wagner, Chefredaktion: Dr. Susanne Billich, billich@arzneimittelprofil.at, Koordination: Dr. Susanne Billich, Leitung Medizin Medien/Verkauf: Mag. Birgit Gasser, E-Mail: sales@medizin-medien.at, Art Direction: Karl J. Kuba, Layout und DTP: Johannes Puffler, Lektorat: Katharina Hexel, Druck: Friedrich Druck & Medien GmbH, A-4020 Linz, Offenlegung gemäß §25 Mediengesetz siehe <https://medizin-medien.at/impressum>; Auflage: 1000 Exemplare

Die Realisierung dieser Ausgabe ermöglichte Tesaro Bio Austria: erstellt 5/2019
 Eine inhaltliche Einflussnahme durch die Firma ist abgesehen von Datenkorrekturen gemäß den Studienergebnissen nach Ermessen der Redaktion nicht erfolgt.

Copyright: Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung bleiben der Medizin Medien Austria GmbH vorbehalten. Kein Teil des Werks darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verlags reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Hinweise: Autoren, Reviewer und Verlag verwenden höchste Sorgfalt darauf, alle Daten dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechend anzugeben. Der Verlag kann für etwaige Fehler jedoch keine Gewähr übernehmen. Jeder Anwender ist angehalten, die aktuelle Fachinformation zu beachten. Zugunsten der besseren Lesbarkeit wird auf das Verwenden weiblicher Endungen verzichtet. Die Bezeichnung Patient ist geschlechtsneutral zu verstehen.

ISSN 2220-3842 (Print)

ISSN 2220-3850 (Online)

www.arzneimittelprofil.at

▼ Niraparib

Christian Marth, Alexander Reinhaller

Abstract

Das Ovarialkarzinom gehört zu den aggressivsten Tumoren der Frau. Als Standard-Erstlinientherapie wird eine platinbasierte Chemotherapie durchgeführt. Rezidive sind häufig und erfordern meist eine erneute Chemotherapie. Um den Zeitraum zwischen den Chemotherapien zu verlängern, wurde Niraparib als wirksame, zielgerichtete Therapie entwickelt. Niraparib inhibiert die Funktion der Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen 1/2 und somit deren Fähigkeit zur DNA-Reparatur in der Tumorzelle.

In einer doppelblinden Phase-III-Studie wurden die Effizienz und Sicherheit von Niraparib als Erhaltungstherapie bei rezidivierten platinsensiblen Ovarialtumoren von prädominant high-grade seröser Histologie untersucht. Die 553 Patientinnen in dieser Studie wurden je nach An- oder Abwesenheit einer Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutation in zwei unabhängige Kohorten (gBRCAmut und non-gBRCAmut) eingeteilt, die jeweils 2:1 auf Niraparib (300 mg/d) oder Placebo randomisiert wurden. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches durch unabhängigen radiologischen Review sowie zentralen und verblindeten klinischen Review definiert wurde. Unter Niraparib war das PFS signifikant länger: 21,0 versus 5,5 Monate in der gBRCAmut-Kohorte (Hazard Ratio [HR] 0,27), 9,3 versus 3,9 Monate in der non-gBRCAmut-Kohorte (HR 0,45) und 12,9 versus 3,8 Monate bei non-gBRCAmut-Patientinnen mit Defekten der homologen Rekombination (HRD; HR 0,38; $p < 0,001$ für alle drei Vergleiche). Auch das chemotherapiefreie Intervall und die Zeit bis zur nächsten Therapie waren nach Niraparib signifikant länger. Die Nebenwirkungen von Niraparib, insbesondere die hämatologischen Nebenwirkungen, konnten durch Dosisanpassungen kontrolliert werden.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde Niraparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose zugelassen. Die Zulassung ist unabhängig vom *BRCA1/2*- oder HRD-Status. Weitere klinische Studien, insbesondere zu Kombinationstherapien mit Niraparib und zum Einsatz bei malignen anderen Tumoren, wurden initiiert.

Inhalt

1. Einleitung	4
2. Wirkmechanismus	4
3. Pharmakokinetik	4
4. Pharmakodynamik	5
4.1. Präklinische Pharmakodynamik	5
4.2. Klinische Pharmakodynamik	6
5. Wirksamkeit	6
5.1. Phase-I-Studien	6
5.2. Phase-II-Studien	7
5.3. Phase-III-Studien	7
5.4. Studien zur Kombinationstherapie	8
5.5. Weitere klinische Studien	8
6. Verträglichkeit	8
7. Dosierung und Verabreichung	9
8. Zulassungsstatus	9
9. Bewertung und Aussichten	9
10. Abkürzungen	10
11. Literatur	11

Eigenschaften von Niraparib

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300mg einmal täglich.

Aufnahme und Verteilung

Orale Bioverfügbarkeit

C_{max} 804ng/ml

t_{max} 3 Stunden

$t_{1/2}$ 48–51 Stunden

Serumproteinbindung 83%

Verteilungsvolumen 1.074l

Metabolisierung und Elimination

Niraparib wird primär durch Carboxylesterasen und anschließende Glucuronierung des entstehenden Hauptmetaboliten metabolisiert. Etwa 48% werden mit dem Urin und 39% in den Fäzes ausgeschieden.

1. Einleitung

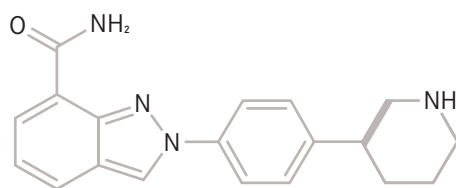
Das Ovarialkarzinom ist eine Tumorerkrankung, die sich bei relativ geringer Inzidenz durch eine hohe Mortalität auszeichnet. Weltweit werden jedes Jahr etwa 225.000 neue Fälle diagnostiziert und 140.000 Frauen sterben daran (Ferlay et al. 2015). Die erste Behandlung bleibt die Operation mit dem Ziel der Entfernung des Tumorgewebes, gefolgt von platinbasierter Chemotherapie. In neuerer Zeit kann auch der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab mit der Chemotherapie kombiniert oder als Erhaltungstherapie eingesetzt werden (S3-Leitlinie 2016). Das Ansprechen auf platinbasierte Therapie ist hoch (>80%), aber die Mehrzahl der Frauen hat ein Rezidiv nach etwa einem Jahr und benötigt weitere Therapien.

Die Rezidivtherapie für Patientinnen mit platin-sensiblen Tumoren besteht aus einer erneuten platinhaltigen Chemotherapie, optional kombiniert mit Bevacizumab (S3-Leitlinie 2016). Die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens sinkt jedoch mit jedem weiteren Therapiezyklus und kumulative Toxizitäten und das Auftreten von Resistenzen limitieren diese Vorgehensweise. Ziel ist es daher, eine verträgliche Erhaltungstherapie zu entwickeln, die den Zeitraum zwischen platinbasierten Chemotherapien verlängern kann. Einen vielversprechenden Ansatz für solch eine Erhaltungstherapie bieten die Inhibitoren der Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen (PARP). Es wurde gezeigt, dass diese Inhibitoren spezifisch in Tumorzellen eine hohe zytotoxische Wirkung entfalten (Jones et al. 2015). Die Grundlage für diese Spezifität ist der Umstand, dass Tumorzellen oft eine Störung der homologen Rekombination aufweisen z.B. durch Mutationen in den *BRCA1/2*-Genen, welche das Risiko für Ovarial-, Mamma- und andere Karzinome erhöhen.

Für den hier vorgestellten PARP-Inhibitor Niraparib konnte in klinischen Studien zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Rezidiv eines platin-sensiblen, high-grade serösen Ovarialkarzinoms eine Wirksamkeit bei deletären *BRCA1/2*-Mutationen und auch bei nicht-mutierten *BRCA1/2*-Genen gezeigt werden. Dies eröffnet neue Möglichkeiten in der Therapie des rezidivierenden Ovarialkarzinoms und potenziell auch anderer Tumorerkrankungen.

Chemische Struktur von Niraparib

Abb. 1



Quelle: Jones et al. 2009

2. Wirkmechanismus

Niraparib (Abb. 1) ist ein niedermolekularer Inhibitor der Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen (PARP) 1 und 2 (Jones et al. 2009, 2015). PARP1 und 2 sind essenziell für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen (SSB, single-strand breaks), die täglich zu Zehntausenden in den Zellen auftreten (Pommier et al. 2016). Diese Enzyme binden an die Brüche und heften Ketten von Poly(ADP-Ribose) (PAR) an sich selbst und an andere Proteine im Zellkern (PARylierung). Das Chromatin wird dadurch relaxiert und Reparaturfaktoren werden rekrutiert, welche dann die Basenexzisionsreparatur der SSB durchführen (Abb. 2). Niraparib inhibiert die PARylierung, wodurch die Einzelstrangbrüche akkumulieren. Neben der Blockierung der katalytischen Aktivität von PARP1/2 bewirkt der Inhibitor auch, dass die Enzyme an der

DNA persistieren („PARP trapping“; Murai et al. 2012; Hopkins et al. 2015). Durch beide Mechanismen führt Niraparib zum Zusammenbruch der Replikationsgabel und der Ausbildung von Doppelstrangbrüchen (DSB). Neben der SSB-Reparatur ist PARP1 auch an der Reparatur angehaltener Replikationsgabeln und von DSB, wie sie z.B. auch durch ionisierende Strahlung entstehen können, beteiligt. Auch in diesen Fällen bewirkt Niraparib, dass PARP-DNA-Komplexe persistieren, wodurch die Reparatur der Brüche behindert wird (Pommier et al. 2016).

Die durch Niraparib induzierten DNA-Doppelstrangbrüche und PARP-DNA-Komplexe können in normalen Zellen durch homologe Rekombination repariert werden, sodass Niraparib hier nur minimale Zytotoxizität zeigt. Tumorzellen weisen jedoch oft eine Defizienz der homologen Rekombination (HRD) auf, bedingt durch Mutation der Tumorsuppressor-Gene *BRCA1* oder *BRCA2* oder anderer Gene, die für Komponenten der homologen Rekombination kodieren, oder durch epigenetische Veränderungen. Die Schädigung der DNA durch Niraparib wird in HRD-defizienten Tumorzellen nicht repariert und es kommt zum Zelltod, der durch den PARP-Inhibitor oder die HRD alleine nicht eingetreten wäre („synthetische Letalität“). Die zytotoxische Wirkung beruht auf der Induktion chromosomaler Instabilität, gefolgt vom Anhalten des Zellzyklus und schließlich dem selektiven, apoptotischen Zelltod (Jones et al. 2015; Pommier et al. 2016).

Klassische Chemo- oder Radiotherapie von Tumorerkrankungen schädigt die DNA durch Einzel- oder Doppelstrangbrüche. Niraparib kann für eine Sensibilisierung der Zellen gegenüber diesen Therapien eingesetzt werden, da die Reparatur der DNA-Brüche durch den PARP-Inhibitor verhindert wird.

3. Pharmakokinetik

Die Daten zur Pharmakokinetik wurden, sofern nicht anders angegeben, der Fachinformation der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entnommen (Fachinformation 2018).

Resorption und Verteilung. Nach Gabe einer Einzeldosis von 300mg Niraparib in nüchternem Zustand war die mittlere Spitzenkonzentration im Plasma (C_{max} =804ng/ml) nach etwa drei Stunden erreicht. Nach mehrfacher oraler Gabe in Dosierungen von 30 bis 400mg einmal pro Tag kam es zu einer Akkumulation von Niraparib auf etwa das Zwei- bis Dreifache.

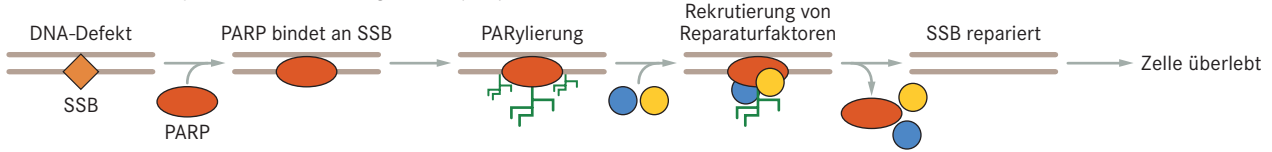
Die systemische Exposition (C_{max} und AUC) gegenüber Niraparib nahm bei Zunahme der Niraparib-Dosierung von 30 auf 400mg proportional zur angewendeten Dosis zu. Die absolute Bioverfügbarkeit von Niraparib beträgt etwa 73% (van Andel et al. 2018). Eine begleitende fettreiche Mahlzeit beeinflusste nach Gabe von 300mg Niraparib die Pharmakokinetik nicht wesentlich (Moore et al. 2018a).

Niraparib wies im menschlichen Plasma eine moderate Proteinbindung auf (83%), vor allem an Serumalbumin. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Niraparib betrug das Verteilungsvolumen bei Karzinompatienten 1.074l, was für eine ausgedehnte Gewebeverteilung spricht (Wang et al. 2017). In einem präklinischen Xenograft-Modell an Mäusen war die Niraparib-Exposition im Tumorgewebe mehr als dreifach höher als im Plasma (Sun et al. 2017).

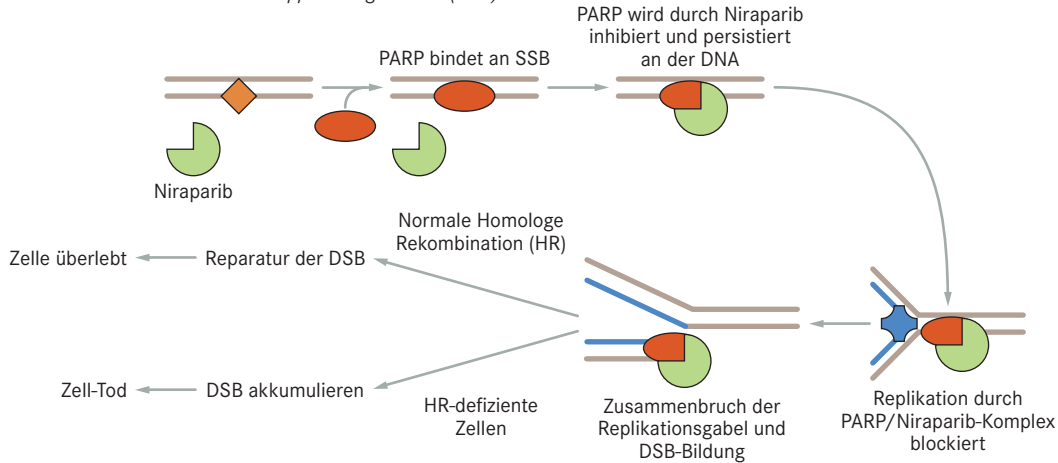
In einer präklinischen Studie an Ratten wurde gezeigt, dass Niraparib nach oraler Dosierung die Blut-Hirn-Schranke passiert und für einen therapeutischen Nutzen ausreichende Konzentrationen im Hirn erreicht werden (Mikule & Wilcoxon 2015).

Metabolisierung und Elimination. Niraparib wird primär durch Carboxylesterase-katalysierte Amidhydrolyse metabolisiert. Dabei wird ein inaktiver Hauptmetabolit M1 sowie das Glucuronid von M1 gebildet (Zhang et al. 2015; van Andel et al. 2017). Nach Gabe

PARP-unterstützte Reparatur von Einzelstrangbrüchen (SSB)



Niraparib-induzierte Akkumulation von Doppelstrangbrüchen (DSB)



HR=Homologe Rekombination; SSB und DSB=Einzel- und Doppelstrangbrüche (single/double-strand breaks)

Quelle: Adaptiert nach Livraghi & Garber 2015

einer oralen Einzeldosis von 300mg Niraparib betrug die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) etwa zwei Tage (48–51 Stunden gemäß *Fachinformation 2018*). Die scheinbare Gesamt-Clearance (CL/F) von Niraparib bei Karzinompatienten betrug 16,2l/h.

Niraparib wird vor allem hepatobiliär und renal ausgeschieden. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 300mg [14 C]-markiertem Niraparib fanden sich in Proben, die über 21 Tage gesammelt worden waren, 47,5% der Dosis im Urin, vor allem in Form von Metaboliten, und 38,8% der Dosis in den Fäzes, vor allem in Form von unverändertem Niraparib (*van Andel et al. 2017*).

Pharmakokinetik in speziellen Patientenpopulationen

Eingeschränkte Nierenfunktion. In pharmakokinetischen Populationsanalysen der Daten aus klinischen Studien bei Patientinnen beeinträchtigte eine vorbestehende geringfügige oder moderate Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance mindestens 30ml/min) die Ausscheidung von Niraparib nicht. Patientinnen mit vorbestehender schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse wurden in den klinischen Studien nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion. Vorbestehende geringfügige oder moderate Leberfunktionseinschränkung beeinflusste die Ausscheidung von Niraparib nicht. Bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionseinschränkung wurde die Pharmakokinetik von Niraparib nicht untersucht.

Alter, Gewicht und ethnische Herkunft. Alter, Gewicht und ethnische Herkunft hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Niraparib.

4. Pharmakodynamik

4.1. Präklinische Pharmakodynamik

Niraparib ist ein potenter Inhibitor der PARP1- und PARP2-Enzyme mit IC_{50} -Werten von 2,1 und 3,8nM, bei mindestens 100-facher Selektivität gegenüber anderen Mitgliedern der PARP-Familie wie PARP3, V-PARP und Tankyrase 1 und 2 (*Jones et al. 2009; Wang et al. 2016*).

Die PARP-Aktivität in Zellen wird durch Niraparib mit EC_{50} =4nM gehemmt; es wurde gezeigt, dass die Aktivität zu ~90% unterdrückt sein muss, um einen funktionellen Einfluss auf die DNA-Reparatur zu haben (*Wang et al. 2016*).

Die zytotoxische Wirkung von Niraparib auf *BRCA1*- oder *BRCA2*-defiziente Krebszelllinien ist allgemein deutlich stärker (CC_{50} =10–60nM) als auf Zellen mit intakten *BRCA1/2* (CC_{50} =850–2.200nM; *Jones et al. 2009, 2015*). Beispielsweise wird das Wachstum von humanen Brustadenokarzinomzellen (MDA-MB-436), die Mutationen in *BRCA1* tragen, potent gehemmt (CC_{50} =18nM). In einem Xenograft-Modell mit diesen Zellen in Mäusen zeigte der Inhibitor eine komplette und nachhaltige Regression der Tumore nach oraler Dosierung (75mg/kg qd für vier Wochen) bei guter Verträglichkeit (*Jones et al. 2015, Sun et al. 2017*). Gute Wirksamkeit von Niraparib wurde zudem in einem Xenograft-Modell mit einer *BRCA2*-defizienten Pankreas-karzinom-Zelllinie beobachtet sowohl nach subkutaner als auch intrakranialer Implantation der Tumorzellen (*Jones et al. 2015; Mikule & Wilcoxon 2015*).

Der Effekt von Niraparib-Monotherapie wurde auch in „patient-derived xenograft“ (PDX)-Modellen untersucht, bei denen Tumorgewebe von Patienten in immundefiziente Mäuse implantiert wird. In Studien mit triple-negativem Mammakarzinomen (Östrogen/Progesteron-Rezeptor-negativ, HER2-negativ) zeigte sich ein robustes Ansprechen auf Niraparib in einem Teil der Tumore. Eine weitere Analyse solcher Tumore sollte das Erstellen einer Gensignatur für Niraparib-Sensitivität ermöglichen (*Wang et al. 2014*). In PDX-Modellen mit gering differenzierten serösen Ovarialkarzinomen wurde gezeigt, dass Mutationen einzelner Gene, die für die homologe Rekombination essenziell sind (z.B. *BRCA*) weder notwendig noch ausreichend sind, um ein Ansprechen auf Niraparib vorherzusagen. Vielmehr scheint eine umfassende Analyse der funktionellen Kapazität für die homologe Rekombination von Tumoren notwendig zu sein, um den Einsatz von Niraparib zu optimieren und für die Therapie am besten geeignete Patienten zu identifizieren (*Haluska et al. 2011; AlHilli et al. 2016*).

Phase-I-Studie (NCT00749502)	Platin		
	-sensibel	-resistent	-refraktär
gBRCAmut (n=20)			
Gesamtzahl	10	9	1
Partielles Ansprechen ¹	5 (50%)	3 (33%)	0
Krankheitsstabilisierung	0	1 (11%)	1 (100%)
Mediane Therapiedauer (Tage) ²	431	340	130
non-gBRCAmut (n=22)			
Gesamtzahl	3	19	0
Partielles Ansprechen	2 (67%)	3 (16%)	
Krankheitsstabilisierung	0	3 (16%)	
Mediane Studiendauer für Responder (Tage)	444	161	

¹ Gemäß RECIST, CA125 CGIG oder beidem; ² für Patientinnen mit partiellem Ansprechen *Quelle: nach Sandhu et al. 2013*

Ein Ansatz zu solch einer Analyse ist der experimentelle HRD-Test von Myriad Genetics: Hier werden sowohl der *BRCA1/2*-Status erhoben als auch drei mit der HRD assoziierte Biomarker als Maß für eine Instabilität des Tumorgenoms (Verlust der Heterozygotie, allelische Imbalancen in den Regionen um die Telomere und langstreckige DNA-Brüche) (siehe <https://myriad.com/products-services/companion-diagnostics/mychoice-hrd/>). In einer Studie im Ovarialkarzinom-PDX-Modell (Mikule et al. 2017) waren alle Tumore, die >50% Regression durch Niraparib-Therapie zeigten (9/30), gemäß dieser Analyse HRD-positiv. Allerdings waren unter den schwach oder gar nicht auf Niraparib ansprechenden Tumoren HRD-positiv wie -negativ in etwa gleicher Zahl vertreten. Auch berichtete eine separate Studie (Sun et al. 2017) von gutem Ansprechen eines Ovarialkarzinoms auf Niraparib mit nicht-mutiertem BRCA und gemäß der Biomarker negativer HRD.

Auch Kombinationstherapien mit Niraparib wurden präklinisch untersucht. Niraparib verstärkte den therapeutischen Effekt von ionisierender Strahlung in Xenograft-Modellen von Brust- und Lungentumoren (Wang et al. 2012) sowie von pädiatrischen gering differenzierten Astrozytomen (Chornenkyy et al. 2015). Der Mechanismus der Radiosensibilisierung durch Niraparib ist unabhängig vom Tumorsuppressor p53 und scheint von der Konversion subletaler SSB zu letalen DSB abzuhängen (Bridges et al. 2014). Niraparib sensibilisierte auch Kolonkarzinom-Zelllinien für den Topoisomerase-Inhibitor Irinotecan, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*; die Kombination der beiden Wirkstoffe war wirksamer als die jeweilige Monotherapie (Genther Williams et al. 2015).

Schließlich wurde auch der Einsatz von Niraparib in der Erhaltungstherapie präklinisch in Maus-PDX-Modellen studiert. So induzierte Niraparib dauerhafte Remissionen, wenn es zur Erhaltungstherapie bei platinempfindlichen wie -resistenten Ovarialkarzinomen eingesetzt wurde (Mikule et al. 2017). Im Falle von kleinzelligen Lungenkarzinomen zeigte Niraparib in der Erhaltungstherapie, eingesetzt nach einem kurzen Cisplatin/Etoposid-Protokoll, in 19% der Fälle ein robustes Ansprechen mit >75% Reduktion des Tumolvolumens (Mikule et al. 2015).

4.2. Klinische Pharmakodynamik

Im Rahmen der ersten Phase-I-Studie (NCT00749502) mit Niraparib wurde die PARP-Aktivität in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) vier Stunden nach der Dosierung bestimmt.

Bei Dosen ≥ 80 mg/Tag war die Inhibition größer als 50% (Sandhu et al. 2013). Die Induktion von γ -H2AX-Foci wurde in Tumorgewebe bzw. in zirkulierenden Tumorzellen der behandelten Patienten nachgewiesen, was die Gegenwart der nach PARP-Inhibition erwarteten DNA-Doppelstrangbrüche belegt.

5. Wirksamkeit

5.1. Phase-I-Studien

Die erste klinische Untersuchung von Niraparib war eine unverblindete, nicht-randomisierte Phase-I-Studie, die Pharmakokinetik und -dynamik untersuchte, aber auch auf Verträglichkeit und Wirksamkeit fokussierte (NCT00749502; Sandhu et al. 2013; Jones et al. 2015). Im ersten Teil (Ia) schloss die Studie zur Dosis-Eskalation 60 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren ein, wo-

bei Patienten, die schädliche *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen in der Keimbahn aufwiesen (gBRCAmut), bevorzugt wurden. Der zweite Teil (Ib; Dosis-Expansion) wurde bei 40 Patienten mit sporadischem, hochgradig serösem Ovarialkarzinom oder kastrationsresistentem Prostatakarzinom unternommen.

Im ersten Teil wurden Dosen zwischen 30 und 400mg/Tag untersucht. Bei der höchsten Dosis trat eine dosislimitierende reversible Grad-4-Thrombozytopenie auf. Die Verträglichkeit einer reduzierten Dosis von 300mg/Tag wurde bei zehn Patienten bestätigt und konnte dann für die Phase Ib empfohlen werden.

Anti-Tumor-Aktivität wurde bei Patienten mit und ohne Keimbahn-BRCA-Mutationen dokumentiert, wobei die Wirksamkeit vor allem bei Ovarialkarzinom bzw. primärem Peritonealkarzinom überzeugend war (Tab. 1). Unter 20 radiologisch einstuftbaren gBRCAmut-Ovarialkarzinomen wurde bei acht (40%) ein Teilansprechen gemäß RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) und der CA125-Spiegel (ein von der Gynecological Cancer Intergroup [GIG] anerkannter Serum-Biomarker beim Ovarialkarzinom) dokumentiert, und zwar bei Dosen von 80 bis 400mg/Tag und mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 387 Tagen. Von den acht Patientinnen, die auf Niraparib ansprachen, waren drei platinresistent und fünf platinempfindlich. Krankheitsstabilisierung für mindestens 120 Tage wurde bei zwei weiteren gBRCAmut Ovarialkarzinom-Patientinnen beobachtet.

Vier gBRCAmut-Brustkrebspatientinnen konnten in dieser Studie evaluiert werden; zwei davon wiesen Teilansprechen für etwa drei Monate bei Dosen von 150 oder 210mg/Tag auf. Ein Patient mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und nachgewiesener gBRCAmut zeigte Krankheitsstabilisierung für 175 Tage bei 110mg/Tag.

Auch unter den Patienten ohne Keimbahn-BRCA-Mutationen (non-gBRCAmut) war Aktivität von Niraparib nachweisbar: so zeigten fünf von 22 (23%) der entsprechenden Ovarialkarzinom-Patientinnen ein Teilansprechen (bei ≥ 60 mg/Tag), drei weitere Krankheitsstabilisierung für ≥ 120 Tage (Tab. 1), sowie ein NSCLC-Patient für 316 Tage bei 40mg/Tag. Neun von 21 (43%) der kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten zeigten Krankheitsstabilisierung, und zwar im Median für 254 Tage.

Insgesamt zeigte die Studie eine signifikante Anti-Tumor-Aktivität von Niraparib über einen breiten Dosisbereich, sowohl in Tumoren mit Keimbahn-BRCA-Mutationen als auch mit somatischen, also sporadischen BRCA-Mutationen. Unter den

Phase-III-Studie ENGOT-OV16/NOVA (NCT01847274)	n	PFS (Monate)		Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
		Niraparib	Placebo		
gBRCAmut	203	21,0	5,3	0,27 (0,17–0,41)	<0,001
Non-gBRCAmut	350	9,3	3,9	0,45 (0,34–0,61)	<0,001
Non-gBRCAmut / HRD-positiv	162	12,9	3,8	0,38 (0,24–0,59)	<0,001
Non-gBRCAmut / HRD-positiv / sBRCAmut	47	20,9	11,0	0,27 (0,08–0,9)	0,02
Non-gBRCAmut / HRD-positiv / non-sBRCAmut	115	9,3	3,7	0,38 (0,23–0,63)	<0,001
Non-gBRCAmut / HRD-negativ	134	6,9	3,8	0,58 (0,36–0,92)	0,02

PFS=medianes progressionsfreies Überleben

Quelle: Mirza et al. 2016

platin-sensiblen Ovarialkarzinomen war der prozentuale Anteil des Ansprechens höher als in platinresistenten Tumoren, was ein erster Hinweis auf Assoziation von Platin-Sensitivität mit späterem PARP-Ansprechen ist.

In einer zweiten Phase-I-Studie wurde die Kombination von Niraparib mit Temozolomid, einem alkylierenden Zytostatikum bei 19 Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung untersucht (NCT01294735). Die maximale tolerierte Dosis von Niraparib betrug hier 40mg/Tag bei gleichzeitiger Gabe von Temozolomid (150mg/m²/Tag). Wirksamkeit wurde bei einem Glioblastom-Patienten (partiell ansprechend) und Krankheitsstabilisierung bei je einem Melanom- und Ovarialkarzinom-Patienten beobachtet (Jones et al. 2015).

5.2. Phase-II-Studien

Die unverblindete Phase-II-Studie QUADRA (NCT02354586) wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenen rezidierten platin-sensiblen Karzinomen von Ovar oder Tuben oder einer primären Peritonealkarzinose durchgeführt (Moore et al. 2018c, 2019). Alle Teilnehmer erhielten orales Niraparib mit einer Anfangsdosis von 300mg. Im Gegensatz zur früheren Phase-III-Zulassungsstudie NOVA (siehe 5.3.), welche überwiegend Patientinnen, die zuvor zwei oder drei Chemotherapie-Zyklen durchlaufen hatten (Mirza et al. 2016), einschloss, wurden Patientinnen mit extensiver Vortherapie (Median von vier Platinzyklen) in die QUADRA-Studie eingeschlossen. Auch untersuchte diese Studie die Monotherapie mit Niraparib, nicht die Erhaltungstherapie. Der primäre Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST, Version 1.1. Bei Betrachtung aller Patientinnen, welche für eine Analyse nach Tumoransprechen auswertbar waren (n=391), wurde eine ORR von 10% bei einer medianen Dauer des Ansprechens (mDOR) von 9,4 Monaten erreicht und ein klinischer Benefit (definiert als CBR16 = komplettes oder partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung für ≥16 Wochen) von 35% (Moore et al. 2018c). Bei Betrachtung der Patientinnen, die ≥4 Chemotherapiezyklen durchlaufen und auf die letzte Platin-Therapie angesprochen hatten sowie HRD-positiv waren (n=51), betrug die ORR 27%, mDOR 9,2 Monate, und CBR16 49%. Niraparib zeigte somit klinische Wirksamkeit auch in späten Therapielinien bei extensiv vorbehandelten Patientinnen. Ein Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und BRCAmut- oder HRD-Status ist aus den vorliegenden Daten nicht erkennbar. Auch schien das Ansprechen auf Niraparib dauerhaft zu sein: etwa 44% des Ansprechens dauerte mehr als zwölf Monate an. Das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen, die in der vierten Linie oder später behandelt wurden, betrug 17,2 Monate; in der Untergruppe der Patientinnen mit BRCAmut-Tumoren betrug das mediane Gesamtüberleben 26,0 Monate (Moore et al. 2018d).

5.3. Phase-III-Studien

Auf der Grundlage der ersten Phase-I-Studie wurde eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie initiiert, bei der Niraparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit rezidierten platin-sensiblen Karzinomen von Ovar oder Tuben oder einer primären Peritonealkarzinose eingesetzt wurde (ENGOT-OV16/NOVA, NCT01847274; Mirza et al. 2016). Die Patientinnen wiesen überwiegend gering differenzierte seröse epitheliale Tumore auf. Alle hatten Sensibilität gegenüber platinbasierten Therapien gezeigt und mindestens zwei solcher Behandlungen erhalten. Die insgesamt 553 Patientinnen in der Studie wurden gemäß des Vorliegens von Keimbahn-Mutationen in *BRCA1/2* in gBRCAmut- und non-BRCAmut-Kohorten eingeteilt. Im Sinne einer 2:1 Randomisierung erhielten je zwei Drittel der Patientinnen Niraparib, die anderen Placebo. Die Behandlung setzte spätestens acht Wochen nach der letzten Dosis der Platin-Therapie ein. Niraparib wurde einmal täglich (300mg/Tag) in 28-Tage Zyklen gegeben.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), anhand von RECIST, Version 1.1, oder klinischen Symptomen plus einer erhöhten Konzentration von CA-125 bestimmt. Das PFS wurde definiert durch unabhängigen radiologischen Review sowie durch zentralen Review durch einen Kliniker, der die Zuordnung zur Behandlungsgruppe nicht kannte. Patientinnen in den Niraparib-Gruppen hatten insgesamt ein signifikant längeres PFS als diejenigen in den Placebo-Gruppen (p<0,001; Tab. 2). Dies gilt sowohl für die gBRCAmut als auch für die non-gBRCAmut-Kohorte.

Die Patientinnen in der non-gBRCAmut-Kohorte wurden weiter in Subgruppen eingeteilt: So wurden diejenigen Patientinnen gesondert betrachtet, deren Tumore in dem oben erwähnten HRD-Test positiv waren (Wilcoxon et al. 2016). Auch bei diesen war das PFS in der Niraparib-Gruppe signifikant verlängert (Tab. 2). Weiters wurde der Einfluss somatischer BRCA-Mutationen (sBRCAmut) analysiert (Kategorie „non-gBRCAmut/HRD-positiv/sBRCAmut“). Hier scheint der PFS-Vorteil durch Niraparib-Behandlung ähnlich wie in der gBRCAmut-Kohorte (Tab. 2). Das längere PFS in der non-gBRCAmut-HRD-positiven Gruppe ist aber nicht alleine durch die sBRCA-Mutation erklärbar, denn auch Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren bei Fehlen jeglicher BRCA-Mutation hatten einen Überlebensvorteil. Schließlich wurde auch bei Patientinnen der non-gBRCAmut-Kohorte mit negativem HRD-Test ein PFS-Vorteil, wenn auch von geringerem Ausmaß und mit höherer HR (0,58), durch Niraparib-Therapie beobachtet (Tab. 2); doch selbst in dieser Gruppe zeigten etwa 20% der Patientinnen ein längerfristiges progressionsfreies Überleben von mehr als 18 Monaten.

Insgesamt war also die Dauer des PFS bei allen Niraparib-behandelten Patientinnen länger, unabhängig von BRCA-Mutationen oder HRD-Status. Die Analyse von sekundären Endpunk-

ten zeigte, dass auch das chemotherapiefreie Intervall (CFI), die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und das PFS nach der ersten Folgetherapie in der Niraparib-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe waren. In der gBRCAmut-Kohorte war CFI 22,8 vs. 9,4 Monate, HR 0,26 und TFST 21,0 vs. 8,4, HR 0,31; in der non-gBRCAmut-Kohorte war CFI 12,7 vs. 8,6 Monate, HR 0,50 und TFST 11,8 vs. 7,2, HR 0,55 ($p < 0,001$ für alle Vergleiche). Aus dem verlängerten PFS1 plus PFS2 könnte sich auch ein Vorteil für das Gesamtüberleben der mit Niraparib behandelten Patientinnen ergeben. Hierzu liegen bislang nur vorläufige Daten vor, sodass eine finale Auswertung noch ausständig ist. Jedoch war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bereits klar, dass >80% der Patientinnen in der Niraparib-Gruppe überlebten. Das Gesamtüberleben in den Niraparib- und Placebo-Gruppen war ähnlich (16,1 vs. 19,3% Ereignisse im Beobachtungszeitraum der Studie, medianes Follow-up 16,9 Monate für die Intention-to-Treat-Population).

5.4. Studien zur Kombinationstherapie

Niraparib wurde auch in Kombination mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab eingesetzt (Phase-I/II-Studie TOPACIO, NCT02657889). Bei Patientinnen mit rezidiviertem platinresistenten Ovarialkarzinom ($n=60$) zeigte sich ein klinischer Vorteil mit dieser Kombination bei ORR von 25% und mDOR von 9,3 Monaten, und zwar auch bei BRCAwildtyp(wt)- (ORR 24%) und HRD-negativen (ORR 27%) Patientinnen (Konstantinopoulos et al. 2018).

Eine zweite Kohorte der TOPACIO-Studie schloss Patientinnen mit triple-negativem metastasiertem Brustkrebs ein, die nach Neoadjuvant- oder Adjuvant-Therapie ein Wiederauftreten oder eine Progression der Krankheit zeigten. Klinische Aktivität der Niraparib/Pembrolizumab-Kombination mit einer ORR von 28% ($n=46$) konnte beobachtet werden sowohl bei BRCAwt als auch BRCAmut Patienten (Vinayak et al. 2018).

Weiterhin wurde Niraparib in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit platinweisem Ovarialkarzinom getestet (Phase-I-Studie AVANOVA1, NCT02354131). Die Kombination zeigte vorläufige Evidenz für klinische Aktivität bei einer Ansprechrate von 45% (Mirza et al. 2017). Der darauf aufbauende Phase-II-Teil der Studie (AVANOVA2) wird zurzeit durchgeführt.

5.5. Weitere klinische Studien

Ovarialkarzinom. Drei zurzeit aktiv rekrutierende Studien prüfen erstmals die klinische Wirksamkeit von Niraparib in der Erstlinie als Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf platinbasierte Chemotherapie:

- PRIMA (NCT02655016), Phase-III-Studie mit Niraparib als Monotherapie; aus dieser Studie liegen erste Daten zur Verträglichkeit vor (Gonzalez-Martin et al. 2018; siehe Abschnitt 6.)
- OVARIO (NCT03326193), Phase-II-Studie von Niraparib kombiniert mit Bevacizumab (duale Therapie);
- FIRST (NCT03602859), Phase-III-Studie der Erhaltungstherapie mit einer Kombination von Niraparib mit Bevacizumab und dem anti-PD-1-Antikörper Dostarlimab (Tripel-Therapie).

Als weitere Studien beim Platin-sensitiven Rezidiv des Ovarialkarzinom sind zu nennen:

- ANITA (NCT03598270), laufende Phase-II/III-Studie der Kombination Niraparib plus Atezolizumab
- AVANOVA-IMMUNE, geplante Studie der Kombination von Niraparib mit Bevacizumab und Dostarlimab (Tripel-Therapie).

Letztere Tripeltherapie wird auch bei Patientinnen mit platinresistentem rezidivierendem Ovarialkarzinom in der laufenden Phase-II-Studie OPAL (NCT03574779) geprüft.

Mammakarzinom. Eine Phase-III-Studie von Niraparib bei HER2-negativen, gBRCA-positiven Brustkrebs-Patientinnen begann in 2013 (BRAVO; NCT01905592). Es handelt sich um eine

unverblindete, randomisierte Studie, bei der der PARP-Inhibitor mit zytostatischer Therapie verglichen wird. Schließlich ist auch eine Phase-I-Studie zum Einsatz von Niraparib als neoadjuvante Therapie bei HER2-negativen, BRCAmut-Brustkrebspatientinnen geplant (NCT03329937).

Lungenkarzinom. Auch bei NSCLC-Patienten läuft eine Phase-II-Studie mit Niraparib (JASPER, NCT03308942). Hierbei sollte sowohl die Monotherapie mit Niraparib als auch die Kombination mit Pembrolizumab untersucht werden.

Schließlich wird noch eine Phase-I-Dosisfindungsstudie mit der Kombination von Niraparib oder Niraparib/Bevacizumab mit Dostarlimab bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen durchgeführt (NCT03307785).

6. Verträglichkeit

Die Nebenwirkungen, die in der Zulassungsstudie NOVA mit einem Auftreten bei >10% der Patientinnen unter Niraparib-Monotherapie beobachtet wurden, sind in Tab. 3 in kumulativer Auflistung zusammengefasst (Mirza et al. 2016, Moore et al. 2018b). Wie von den Patienten selbst mittels Fragebogen erhoben war die Lebensqualität unter Niraparib ähnlich der unter Placebo (Mirza et al. 2016). Die Nebenwirkungen hatten somit offenbar keinen wesentlichen Einfluss auf diese Selbsteinschätzung.

PARP-Inhibitoren zeigen generell eine Reihe von Nebenwirkungen, die als Klasseneffekte eingestuft werden können. Zum einen zählen hierzu nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Fatigue und Übelkeit, die bei allen PARP-Inhibitoren in klinischen Studien im ähnlichen Ausmaß auftraten (Mirza et al. 2016, Pujade-Lauraine et al. 2017, Swisher et al. 2017), tendenziell bei Niraparib abgeschwächt. Zum anderen sind dies hämatologische Nebenwirkungen wie Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie, die als solche vom Patienten nicht bemerkt werden und eine Kontrolle durch den Arzt notwendig machen.

Hämatologische Nebenwirkungen. Das Auftreten hämatologischer Störungen unter Niraparib ist durch das hohe Verteilungsvolumen des Inhibitors bedingt (siehe Kap. 3), welches nicht nur zu der gewünschten Tumorpenetration führt, sondern auch zur Penetration in das Knochenmark als Ort der Hämatopoese. Allerdings sind die Niraparib-Konzentrationen in Tumorgewebe in Mausmodellen etwa 76-fach höher als im Knochenmark, was das große therapeutische Fenster von Niraparib erklären mag (Sun et al. 2018). In-vitro-Studien zeigten, dass PARP-Inhibitoren einschließlich Niraparib die Proliferation, Differenzierung und Reifung von Megakaryozyten hemmen, was die Einstufung der Thrombozytopenie als Klasseneffekt dieser Wirkstoffgruppe bestätigt (Sun et al. 2018).

PARP-Inhibitoren bewirken ein Anhalten des Zellzyklus in der S/G2-Phase (Wielgos et al. 2018), jedoch keinen Zelltod. Dies erklärt, warum nach einer Therapiepause eine rasche Erholung der hämatologischen Parameter eintreten kann im Gegensatz zu zytotoxischen Chemotherapeutika, die eine protrahierte Myelosuppression auslösen.

Hämatologische Störungen waren die häufigsten schweren Nebenwirkungen unter Niraparib. Thrombozytopenie trat bei etwa 60% der Patientinnen in der NOVA-Studie auf; bei 34% war diese vom Schweregrad 3 oder 4 (Mirza et al. 2016). Thrombozytopenien traten häufiger bei Patientinnen auf, deren Thrombozytenausgangswerte unter $180.000/\mu\text{l}$ lagen (Fachinformation 2018; Moore et al. 2018b, Berek et al. 2018). Bei 13% der Patientinnen kam es zu Blutungen bei gleichzeitiger Thrombozytopenie. Alle Blutungen, die zusammen mit Thrombozytopenie auftraten, waren vom Schweregrad 1 oder 2, mit Ausnahme eines Ereignisses vom Schweregrad 3 mit Petechien und Hämato-

men, das gleichzeitig mit einer schweren Panzytopenie beobachtet wurde (*Fachinformation 2018*).

Anämien traten bei etwa 50% der Patientinnen in der NOVA-Studie unter Niraparib auf (25% Grad 3/4). Bei etwa 30% der Patientinnen traten Neutropenien auf, bei 20% vom Grad 3 oder 4. Etwa sechs Prozent der mit Niraparib behandelten Patientinnen erhielten G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) als Begleittherapie der Neutropenie (*Fachinformation 2018*).

Alle Patientinnen in der NOVA-Studie begannen die Therapie mit einer Dosis von 300mg. Im Laufe der Studie wurde die Dosis jedoch oftmals reduziert; nach dem dritten Monat erhielten nur noch 27,6% der Patientinnen eine Erhaltungsdosis von 300mg (*Berek et al. 2018*). Die meisten hämatologischen Laborwertveränderungen traten während der ersten drei Monate der Niraparib-Therapie auf (*Berek et al. 2018, Moore et al. 2018b*) und waren durch individuelle Dosisanpassungen reversibel. In diesem Zeitraum traten Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie vom Grad 3/4 bei 33%, 13% und 18% der Patientinnen auf; die Inzidenz sank jedoch nach dem dritten Monat für die Thrombozytopenie auf 0,7% und für die Neutropenie auf 1,6%, während die Anämie bei einer Inzidenz von 15% verblieb. Thrombozytopenie jeglichen Schweregrades trat nach dem dritten Monat bei $\leq 1\%$ der Patientinnen auf. Zu bemerken ist auch, dass bei Patientinnen, die ab dem dritten Monat der Behandlung weiterhin auf der 300mg-Dosis blieben, eine verzögerte Thrombozytopenie nur selten auftrat (1,2%).

Nebenwirkungen (Grad 1–4), die bei $\geq 10\%$ der Patienten in der NOVA-Studie auftraten Tab. 3

	Häufigkeit (%)	
	Niraparib	Placebo
Hämatologische		
Anämie	50,1	6,7
Thrombozytopenie	61,3	5,6
Neutropenie	30,2	6,1
Gastrointestinale		
Übelkeit	73,6	35,2
Erbrechen	34,3	16,2
Konstipation	39,8	20,1
Appetitlosigkeit	25,3	14,5
Diarrhoe	19,1	20,7
Dyspepsie	11,4	9,5
Geschmacksstörung	10,1	3,9
Kardiovaskuläre		
Herzrasen	10,4	1,7
Hypertonie	19,3	4,5
Respiratorische		
Dyspnoe	19,3	8,4
Husten	15,0	4,5
Nasopharyngitis	11,2	7,3
Allgemeine		
Müdigkeit	59,4	41,3
Schlaflosigkeit	24,3	7,3
Kopfschmerz	25,9	9,5
Bauchschmerz	22,6	29,6

Quelle: nach Moore et al. 2018b

Zur Überwachung der hämatologischen Parameter wird während des ersten Monats der Behandlung die wöchentliche Anfertigung eines Blutbilds empfohlen, gefolgt von monatlichen Kontrollen über zehn Monate und danach in regelmäßigen Abständen (*Fachinformation 2018*).

Myelodysplastisches Syndrom – akute myeloische Leukämie. Die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms bzw. einer akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) wurde bei einer geringen Zahl von Patientinnen unter Niraparib oder Placebo beschrieben (*Fachinformation 2018; Mirza et al. 2016*). In der NOVA-Studie war die Häufigkeit von MDS/AML bei Patientinnen unter Niraparib mit 1,4 % der von Patientinnen unter Placebo (1,1 %) vergleichbar. Die Fälle waren typisch für sekundäre MDS/AML in Assoziation mit einer antineoplastischen Therapie, die Patientinnen zuvor durchlaufen hatten. Wenn unter Behandlung mit Niraparib MDS und/oder AML diagnostiziert werden, sollte die Therapie abgebrochen werden (*Fachinformation 2018*).

Hypertonie. Unter Behandlung mit Niraparib wurden Hypertonien, einschließlich hypertensiver Krisen, beobachtet. Unabhängig vom Schweregrad traten Hypertonien bei 19,3% der mit Niraparib behandelten Patientinnen auf, Hypertonie von Grad 3 oder 4 bei 8,2%. Die Hypertonie war in den meisten Fällen mit Standard-Antihypertensiva oder Dosisanpassungen von Niraparib ausreichend beherrschbar. Bei weniger als ein Prozent der Patientinnen kam es wegen der Hypertonie zum Therapieabbruch. Bei hypertensiven Krisen oder wenn eine klinisch relevante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sollte die Behandlung mit Niraparib beendet werden (*Fachinformation 2018*).

7. Dosierung und Verabreichung

Die Dosierung beträgt drei 100mg-Hartkapseln einmal pro Tag, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 300mg. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von weniger als 58kg kann eine Anfangsdosis von 200mg erwogen werden (*Fachinformation 2018*).

Grundlage für letztere Empfehlung ist eine retrospektive Analyse der NOVA-Studie zur Identifizierung klinischer Parameter, die Dosisreduktionen vorhersagen (*Berek et al. 2018*). Hier zeigte sich, dass eine Grad-3-Thrombozytopenie während der ersten 30 Tage der Niraparib-Therapie mit höherer Inzidenz auftrat, wenn das Körpergewicht am Anfang der Behandlung weniger als 58kg betrug, verglichen mit einem Gewicht von mindestens 77kg (45% versus 16%).

Zudem sprechen Daten aus der PRIMA-Studie (siehe 5.5.) für eine individualisierte Anfangsdosis. In dieser prospektiven Studie wurde Niraparib entweder mit einer festen Startdosis von 300mg verabreicht oder nach Amendment mit einer gemäß anfänglichem Körpergewicht und Thrombozytenzahl individualisierten Startdosis: bei Patienten mit $\geq 77\text{kg}$ und ≥ 150.000 Thrombozyten/ μl war die Startdosis 300mg; bei $< 77\text{kg}$ oder < 150.000 / μl betrug sie 200mg (*Gonzalez-Martin et al. 2018*). Es zeigte sich, dass die Nebenwirkungen von Niraparib – hämatologische wie sonstige – reduziert waren, wenn die Anfangsdosis basierend auf dem Körpergewicht und der Thrombozytenzahlen individualisiert wurde. Insbesondere sanken Thrombozytopenien vom Grad 4 mit der individualisierten Startdosis von 16,5% auf 3,2%.

Niraparib ist täglich zur etwa gleichen Tageszeit einzunehmen. Dies kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann helfen, Übelkeit zu vermeiden.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression fortzuführen. Niraparib ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (*Fachinformation 2018*).

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen. Da Niraparib in der Erhaltungstherapie eingesetzt wird, ist ein unmittelbares Ansprechen auf die Therapie nicht messbar. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, jede Patientin anfangs mit der höchstmöglichen Dosis zu behandeln, um die beste Wirkung und damit einen optimalen Therapieeffekt sicherzustellen. In der NOVA-Studie wurde daher bewusst eine hohe Startdosis (300mg) für alle Patientinnen gewählt, gefolgt von einer individuellen Einstellung auf eine langzeitverträgliche Erhaltungsdosis. Bei rund 70% der Patienten wurde die Startdosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert, meist innerhalb der ersten drei Monate der Therapie (siehe oben); die häufigste Dosis betrug 200mg. Bei Patientinnen mit einem anfänglichen Körpergewicht unter 77 kg oder Thrombozytenzahlen unter 150.000/ μ l betrug die tägliche Dosis im Median ca. 207mg, bedingt durch Unterbrechungen der Dosierung und Dosisreduktion (Berek et al. 2018). Die individuelle Dosisanpassungen führten zu einer Reduktion der Inzidenz hämatologischer und nicht-hämatologischer Nebenwirkungen, welche auch im weiteren Therapieverlauf kaum mehr auftraten (Moore et al. 2018b). So sank bei einer Dosis von 100 oder 200mg die Häufigkeit von Neutropenie auf 0 bzw. 2,9%, die der Anämie auf 7,8 bzw. 18,1% nach dem dritten Zyklus (Mirza et al. 2016; Tab. 4).

Es konnte in einer retrospektiven Analyse gezeigt werden, dass das PFS nach individueller Dosisanpassung auf 200mg oder auf 100mg ähnlich dem bei fortgesetzter 300mg-Anfangsdosis war (Berek et al. 2018). Das individuelle Therapiemanagement zu Therapiebeginn ermöglichte also eine gute Nebenwirkungskontrolle bei stabiler Effektivität.

Auf dieser Grundlage bietet die Fachinformation ausführliche Empfehlungen zu Dosismodifikationen bei Auftreten von Nebenwirkungen. Zunächst wird eine Unterbrechung der Einnahme empfohlen (jedoch nicht länger als über 28 aufeinanderfolgende Tage), um der Patientin zu erlauben, sich von der Nebenwirkung zu erholen. Im Falle von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen oder Neutropenie und Anämie vom Grad ≥ 3 oder Thrombozytopenie Grad ≥ 2 , wird nach dem Abklingen der Nebenwirkungen bzw. Normalisierung der Blutparameter eine Wiederaufnahme der Therapie bei reduzierter Dosis empfohlen. Im Falle einer Grad-1-Thrombozytopenie kann die Wiederaufnahme der Therapie bei erstmaligem Auftreten nach klinischem Ermessen mit der gleichen oder einer reduzierten Dosis erfolgen, bei wiederholtem Auftreten mit reduzierter Dosis (Fachinformation 2018). Dosisreduktionen auf Gesamttagesdosen von zunächst 200mg und falls erforderlich danach 100mg werden empfohlen. Sind Nebenwirkungen mit diesen Maßnahmen einer Therapieunterbrechung und Dosisreduktion nicht beherrschbar, wird das Absetzen von Niraparib empfohlen.

8. Zulassungsstatus

In der EU wurde Niraparib am 16.11.2017 als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platin-sensiblen gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose zugelassen, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

9. Bewertung und Aussichten

Die vorliegenden klinischen Daten zu Niraparib bestätigen, dass PARP-Inhibitoren eine effektive Option zur Erhaltungstherapie des rezidivierenden, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms darstellen. Präklinische wie klinische Daten zeigen, dass Niraparib nicht nur bei Ovarialkarzinomen mit *BRCA1/2*-Mutationen Antitumor-Aktivität aufweist, sondern auch bei intakten *BRCA*-Genen wirksam ist. Dies kann dadurch erklärt werden, dass neben deletärer Mutation von *BRCA1/2* auch deren epige-

NOVA-Studie: Hämatologische Nebenwirkungen ab dem dritten Zyklus (%)

Tab. 4

	Niraparib-Dosis		
	300mg (n=82)	200mg (n=138)	100mg (n=77)
Anämie	23,2	18,1	7,8
Thrombozytopenie	1,2	2,2	3,9
Neutropenie	4,9	2,9	0,0
Fatigue	6,1	2,9	0,0

Quelle: Mirza et al. 2016, Supplementary Appendix

netisches Silencing sowie die Beeinträchtigung vieler anderer Komponenten der homologen Rekombination zur HRD führen kann.

Das PFS, das chemotherapiefreie Intervall und die Zeit bis zur nächsten Therapie werden durch Niraparib signifikant verlängert. Endgültige Gesamtüberlebensdaten der NOVA-Studie waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht reif. Es zeichnete sich allerdings ein positiver Trend von 16,1% Ereignissen im Niraparib-Arm (60/372) versus 19,3% im Placeboarm ab (35/181). Ein abschließendes Ergebnis muss jedoch noch abgewartet werden. Inwieweit Niraparib auch das Überleben der Patientinnen insgesamt verbessert, wird sich daher erst bei längerer klinischer Anwendung dieses neuen Medikaments zeigen. Die Verträglichkeit von Niraparib entspricht weitgehend dem Profil anderer PARP-Inhibitoren und kann durch Dosisanpassungen optimiert werden.

Weitere klinische Studien werden unter anderem prüfen, ob Niraparib auch bei Einsatz nach platinbasierter Chemotherapie in der Erstlinie wirksam ist, und ob die Kombination von Niraparib mit PD-1-Inhibitoren oder Angiogenese-Hemmern eine weitere Verbesserung der Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom liefern kann. Des Weiteren ist zu hoffen, dass für Niraparib auch ein Nutzen für Patienten mit anderen, oft *BRCA*-mutierten oder HRD-positiven Tumoren gezeigt werden kann, insbesondere bei Mamma-, Prostata-, Pankreas- und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

10. Abkürzungen

AML	Akute myeloische Leukämie
CA125 CGIG	Serum-Biomarker CA125, evaluiert nach Kriterien der Gynaecologic Cancer Intergroup (CGIG)
CBR	Clinical Benefit Rate
DSB	Doppelstrangbrüche
gBRCAmut	Schädliche Keimbahn-Mutation in <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i>
sBRCAmut	Schädliche somatische Mutation in <i>BRCA1</i> oder <i>BRCA2</i>
HR	Hazard Ratio
HRD	Defizienz der Homologen Rekombination
mDOR	Median Duration Of Response
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ORR	Objective Response Rate
PAR	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PBMC	Periphere mononukleäre Blutzellen
PDX	Patient-Derived Xenograft
PFS	Progressionsfreies Überleben
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SSB	Einzelstrangbrüche (single-strand breaks)

11. Literatur

In der Online-Version sind die Links zur PubMed-Datenbank, zu Kongressabstracts sowie zum Studienregister verfügbar: www.arzneimittelprofil.at

- AlHilli MM, Becker MA, Weroha SJ, et al.: In vivo anti-tumor activity of the PARP inhibitor niraparib in homologous recombination deficient and proficient ovarian carcinoma; *Gynecol Oncol* 2016; 143: 379-388
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614696>
- Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al.: Safety and dose modification for patients receiving niraparib; *Ann Oncol* 2018; 29: 1784-92
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2976768>
- Bridges KA, Toniatti C, Buser CA, et al.: Niraparib (MK-4827), a novel poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitor, radiosensitizes human lung and breast cancer cells; *Oncotarget* 2014; 5: 5076-5086
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/24970803>
- Chornenkyy Y, Agnihotri S, Yu M, et al.: Poly-ADP-ribose polymerase as a therapeutic target in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric high-grade astrocytoma; *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 2560-2568
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351319>
- Fachinformation Niraparib (Zejula); Dezember 2018;
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004249/WC500239289.pdf
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; *Int J Cancer* 2015; 136: E359-86
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>
- Gonzalez-Martin A, Mirza MR, Vergote I, et al.: A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based upon baseline body weight and platelet count: blinded pooled interim safety data from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study; *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl_8): viii332-viii358
- Haluska P, Timms K, AlHilli M, et al.: Presented at EORTC-NCI-AACR Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2014; Barcelona, Spain.
- Hopkins TA, Shi Y, Rodriguez LE, et al.: Mechanistic dissection of PARP1 trapping and the impact on in vivo tolerability and efficacy of PARP inhibitors; *Mol Cancer Res* 2015; 13: 1465-1477
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26217019>
- Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, et al.: Niraparib: A poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination; *J Med Chem* 2015; 58: 3302-3314
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25761096>
- Jones P, Altamura S, Boueres J, et al.: Discovery of 2-{4-[[3S]-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide (MK-4827): a novel oral poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitor efficacious in BRCA-1 and -2 mutant tumors; *J Med Chem* 2009; 52: 7170-7185
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19873981>
- Konstantinopoulos PA, Waggoner SE, Vidal GA, et al.: TOPACIO (NCT02657889)/Keynote-162: A phase 1/2 study of niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (ROC) - Results from ROC cohort; *J Clin Oncol* 2018; 36 (15 suppl): 106
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.106
- Liu JF, Konstantinopoulos PA & Matulonis UA: PARP inhibitors in ovarian cancer: Current status and future promise; *Gynecol Oncol* 2014; 133: 362-369
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24607283>
- Livraghi L & Garber JE: PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects; *BMC Med* 2015; 13: 188
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/26268938>
- Mikule K & Wilcoxon K: The PARP inhibitor, niraparib, crosses the blood brain barrier in rodents and is efficacious in a BRCA2-mutant intracranial tumor model; *Mol Cancer Ther* 2015; 14(Suppl2): B168 (AACR-NCI-EORTC, 2015)
http://mct.aacrjournals.org/content/14/12_Supplement_2/B168
- Mikule K, Wang Y, Xiao Y, et al.: A mouse avator tumor maintenance study identified a subset of SCLC patient-derived tumor xenograft models sensitive to the PARP inhibitor niraparib; *Mol Cancer Ther* 2015; 14(Suppl2): B169 (AACR-NCI-EORTC, 2015)
http://mct.aacrjournals.org/content/14/12_Supplement_2/B169
- Mikule K, Wang S, Weroha SJ, et al.: A preclinical evaluation of niraparib efficacy as monotherapy, maintenance and after olaparib treatment (PARP inhibitor after PARP inhibitor) in patient-derived ovarian xenograft tumor models; *ECCO 2017*; *Eur J Cancer* 2017; 72(Suppl 1): S96
[http://www.ejca.com/article/S0959-8049\(17\)30399-4/fulltext](http://www.ejca.com/article/S0959-8049(17)30399-4/fulltext)
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al.: Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer; *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-2164
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717299>
- Mirza MR, Wang J, Mau-Sorensen M, et al.: A phase 1 study to evaluate the safety and tolerability of bevacizumab-niraparib combination therapy and determine the recommended phase 2 dose; *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_5): v330-v354
- Moore K, Zhang ZY, Agarwal S, et al.: The effect of food on the pharmacokinetics of niraparib, a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in patients with recurrent ovarian cancer; *Cancer Chemother Pharmacol* 2018a; 81: 497-503
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29322231>
- Moore KN, Mirza MR & Matulonis UA: The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: Management of toxicities; *Gynecol Oncol* 2018b; 149: 214-220.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29397193>
- Moore K, Secord AA, Geller M et al.: QUADRA: A phase 2, open-label, single-arm study to evaluate niraparib in patients (pts) with relapsed ovarian cancer (ROC) who have received ≥ 3 prior chemotherapy regimens; *J Clin Oncol* 2018c; 36 (suppl): abstr 5514
http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_219609.html
- Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al.: QUADRA: A phase 2, open-label, single-arm study to evaluate niraparib in patients with relapsed ovarian cancer in 4th or later line of therapy: Results from the BRCAmut subset; *Ann Oncol* 2018d; 29 (suppl_8): viii332-viii358

- Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al.: Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial; *Lancet Oncol* 2019 Apr 1 [epub ahead of print]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30948273>
- Murai J, Huang SY, Das BB, et al.: Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors; *Cancer Res* 2012; 72: 5588-5599
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23118055>
- Pommier Y, O'Connor MJ & de Bono J: Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action; *Sci Transl Med* 2016; 8: 362ps17
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797957>
- S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2016
https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/2016/032-035-011_Ovarialkarzinom_2016-10.pdf
- Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al.: The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial; *Lancet Oncol* 2013; 14: 882-892
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810788>
- Sun K, Poon G, Wang S, et al.: A comparative pharmacokinetic-pharmacodynamic treatment study of PARP inhibitors demonstrates favorable properties for niraparib activity in preclinical tumor models; *Mol Cancer Ther* 2017; 17 (1, Suppl.), A102 (AACR-NCI-EORTC, 2017)
http://mct.aacrjournals.org/content/17/1_Supplement/A102
- Sun K, Mikule K, Wang Z, et al.: A comparative pharmacokinetic study of PARP inhibitors demonstrates favorable properties for niraparib efficacy in preclinical tumor models; *Oncotarget* 2018; 9: 37080-37096
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324689/>
- van Andel L, Zhang Z, Lu S, et al.: Human mass balance study and metabolite profiling of (14)C-niraparib, a novel poly(ADP-Ribose) polymerase (PARP)-1 and PARP-2 inhibitor, in patients with advanced cancer; *Invest New Drugs* 2017; 35: 751-765
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303528>
- van Andel L, Rosing H, Zhang Z, et al.: Determination of the absolute oral bioavailability of niraparib by simultaneous administration of a (14)C-microtracer and therapeutic dose in cancer patients; *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81: 39-46
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29043410>
- Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg LS, et al.: TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial; *J Clin Oncol* 2018; 36 (15 suppl) 1011
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1011
- Wang L, Mason KA, Ang KK, et al.: MK-4827, a PARP-1/-2 inhibitor, strongly enhances response of human lung and breast cancer xenografts to radiation; *Invest New Drugs* 2012; 30: 2113-2120
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22127459>
- Wang Y, Cairo S, Nicolle D, et al.: The PARP inhibitor niraparib demonstrates robust activity in a subset of patient-derived triple-negative breast cancer xenograft models; *Cancer Res* 2014; 74(19, Suppl): 2742 (AACR 2014)
http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/2742
- Wang S, Woodgate S, Potter J, et al.: Evaluation of clinical-stage PARP inhibitors in cell-based assays to correlate PARP suppression with functional impact on DNA repair; *Eur J Cancer* 2016; 69(Suppl 1): S123-4 (AACR-NCI-EORTC, 2016)
[http://www.ejca.com/article/S0959-8049\(16\)32967-7/abstract](http://www.ejca.com/article/S0959-8049(16)32967-7/abstract)
- Wang J, Zhang, Z-Y, Mirza MR, et al.: The exposure-response relationship of niraparib in patients with gBRCAmut and non-gBRCAmut: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial; *ESMO 2017*; Abstract 933PD; *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_5): v330-v354
<http://oncolymp.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2017-Congress/The-Exposure-Response-Relationship-of-Niraparib-in-Patients-with-gBRCAmut-and-Non-gBRCAmut-Results-from-the-ENGOT-OV16-NOVA-Trial>
- Wilcoxon K, Neff C, Abkevich V, et al.: Homologous recombination deficiency (HRD) of high grade serous ovarian tumors from the NOVA Phase III clinical study; *Mol Cancer Ther* 2016; 4 (12, Suppl 2), C53 (AACR-NCI-EORTC, 2016)
http://mct.aacrjournals.org/content/14/12_Supplement_2/C53.article-info
- Zhang Z-Y, Wang X, Lu S, et al.: Biotransformation and disposition of niraparib, an investigational, selective human PARP-1 and PARP-2 antagonist, in vivo (ISSX 2015)
<https://issx.confex.com/issx/20NA/webprogram/Paper34829.html>

Die Autoren

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck
E-Mail: christian.marth@tirol-kliniken.at

Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinhaller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
E-Mail: alexander.reinhaller@meduniwien.ac.at

Zejula 100 mg Hartkapseln. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Hartkapsel enthält 100 mg Niraparib (als Tosilat 1 H₂O). 1 Hartkapsel Zejula enthält 254,5 mg Lactose (als Monohydrat) außerdem den Farbstoff Tartrazin (E 102). **Sonstige Bestandteile:** Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Gelatine, Brillantblau FCF (E 133), Erythrosin (E 127), Schellack (E 904), Propylenglycol (E 1520), Kaliumhydroxid (E 525), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Natriumhydroxid (E 524), Povidon (E 1201). **Wirkstoffgruppe:** andere antineoplastische Mittel. **ATC-Code:** L01XX54. **Anwendungsgebiete:** Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich unter einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillen. **Zulassungsinhaber:** TESARO Bio Netherlands B.V., Joop Geesinkweg 901, 1114 AB Amsterdam-Duivendrecht, Niederlande. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Dezember 2018. **Weitere Angaben wie Dosierung und Art der Anwendung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

