

Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial

Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, del Campo JM, Berton-Rigaud D, Banerjee S, Scambia G, Berek JS, Lund B, v. Tinker AV, Hilpert F, Palacio Vásquez I, d'Hondt V, Benigno B, Provencer D, Buscema J, Agarwal S, Mirza MR

Hintergrund

Die Lebensqualität (QOL) ist gegenüber anderen Parametern (u.a. progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) ein wichtiger komplementärer Faktor in der klinischen Forschung geworden. Die Erhaltungstherapie mit Niraparib hat eine signifikante Zunahme des progressionsfreien Überlebens gezeigt. Ziel der Studie von Oza et al war die Frage, ob aus Patientensicht die Effekte der Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die Einschränkungen in der Lebensqualität aufgrund der behandlungsassoziierten Nebenwirkungen bei Niraparib-Erhaltungstherapie ausgeglichen werden.

Methoden

Die ENGOT-OV16/NOVA Studie ist eine doppelblinde Multicenter-Phase-III-Studie, die randomisiert-kontrolliert in 107 Studienzentren in den USA, Kanada, Europa und Israel durchgeführt wurde. Patientinnen mit platin sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv wurden im 2:1 Verhältnis randomisiert, um dann entweder 300mg Niraparib oder ein Placebo als Erhaltungstherapie zu erhalten.

Die Randomisierung erfolgte nach Progressionsintervall, nach der vorletzten platinhaltigen Chemotherapie, vorheriger Therapie mit Bevacizumab und bester Antwort auf die letzte platinhaltige Therapie. Ausgewertet wurde dies mittels interaktivem Web-Randomisierungssystem. Die Untersuchung schloss zwei unterschiedliche Kohorten in Hinblick auf ihren BRCA-Keimzell-Mutationsstatus ein (gBRCAmut oder non-gBRCAmut, getestet durch BRCA $Analysis$ Testing, Myriad Genetics, Salt Lake City, UT, USA). Der primäre Endpunkt der ursprünglichen Untersuchung war das progressionsfreie Überleben. In dieser Studie wurde unter Verwendung des FOSI-Indexes zur Beurteilung Eierstockkrebs-bezogener

Symptome und des EQ-5D-5L-Fragebogens (fünfdimensionaler europäischer Fragebogen zur Lebensqualität, European QOL five-dimension five-level questionnaire) als Endpunkt die patientenbezogene Therapiebeurteilung (patient-reported outcome, PRO) gesetzt. Die Befragung wurde von Beginn der Studie für die ersten 14 Zyklen alle 8 Wochen sowie 12 Wochen danach durchgeführt. Wenn eine Patientin aus der Studie ausgeschlossen wurde, erfolgte die Erhebung des PROs zum Zeitpunkt des Ausschlusses und 8 Wochen danach (± 2 Tage). Untersucht wurden u.a. die hämatotoxischen Effekte auf die QOL, wobei die häufigsten Grad III^o-IV^o unerwünschten Ereignisse (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie) in einem gemischtes Modell mit Tumorhistologie, vorheriger Behandlung, Alter, geplanter Behandlung und Basisscores als Kovariaten analysiert wurden. Die Studie wurde mit der Nummer NCT01847274 in ClinicalTrials.gov registriert.

Ergebnisse

Zwischen dem 8. August 2013 und dem 1. Juni 2015 wurden n=553 Patientinnen eingeschlossen und zufällig für die Niraparibeinnahme (n=138 in der the gBRCAmut Kohorte, n=234 in der non-gBRCAmut Kohorte) oder die Placebogabe (n=65 in der gBRCAmut Kohorte, n=116 in der non-g BRCAmut Kohorte) randomisiert.

Der mittlere FOSI-Score bei Studienbeginn war ähnlich zwischen den Gruppen (Spannweite zwischen 25·0–25·6 in beiden Gruppen) Die Gesamt-QOL Scores blieben während der Behandlung in der Niraparibgruppe und stabil, signifikante Unterschiede wurden zwischen der Niraparib- und der Placebogruppe nicht gefunden. Ebenso zeigten die EQ-5D-5L-Scores ähnliche Werte zwischen beiden Kohorten (in der gBRCAmut Kohorte 0·838 [0·0097] in der Niraparibgruppe vs 0·834 [0·0173] in der Placebogruppe und 0·833 [0·0077] in der Niraparibgruppe vs 0·815 [0·0122] in der Placebogruppe in der nicht-gBRCAmut Kohorte). Die häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse während des Screenings waren Energiemangel (425 [79%]; davon 97 [18%] mit schwerwiegendem Energiemangel), Schmerz (236 [44%]) und Übelkeit (118 [22%]). Bis auf die Angabe von Übelkeit blieben alle Symptome in der Niraparibgruppe stabil. Die häufigsten Grad III^o und IV^o Toxizitäten, die in der Niraparibgruppe beobachtet wurden, waren hämatologischer Natur: Thrombozytopenie (124 [34%], Anämie (93 [25%]) und Neutropenie (72 [20%]). Die weitere Analyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen diesen toxischen Nebenwirkungen der Niraparibeinnahme und der Beeinträchtigung der QOL.

Conclusio

Diese PRO-Daten legen nahe, dass Frauen unter Niraparib-Erhaltungstherapie bei rezidivierendem, platinsensitiven Eierstockkrebs in der Lage sind, die Lebensqualität im Vergleich zur Placebothherapie zu halten.

Kommentar

Eine gute Lebensqualität und die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sind die maßgeblichen Therapieziele in der Rezidivsituation des Ovarial-, Tuben und des Peritonealkarzinoms.

Dennoch sind die eingesetzten Instrumente zur Messung der Lebensqualität in der Regel nicht für die sogenannte Erhaltungstherapie (beispielsweise die Behandlung mit PARP-Inhibitoren oder Angiogenesehemmern wie mit Bevacizumab) validiert oder geeignet.

Im Rahmen der Erhaltungstherapie sind insbesondere Einschränkungen der Lebensqualität durch geminderte körperliche Aktivität und einen veränderten Bewegungsradius sowie auch zum Beispiel die Qualität des Schlafes von entscheidender Bedeutung. Dies findet in bisherigen Untersuchungen aber keine ausreichende Beachtung.

In der vorliegenden Studie wurde versucht, das patient-reported-outcome, also die Sicht der Patientinnen auf die Therapiewirkung, besser zu charakterisieren und damit die wichtigen Faktoren der Lebensqualität mit zu erfassen.

Diese Untersuchung zeigt für die Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren sehr eindrucksvoll, dass die Tumorkontrolle (rezidivfreies Überleben, Verhinderung von Symptomen) bei guter Verträglichkeit der Therapie, insbesondere mit geringen nicht-hämatologischen- und wenigen hämatologischen Nebenwirkungen von Nutzen sind, auch wenn bisher Daten zur Verbesserung des Gesamtüberlebens fehlen.

Der Ansatz der patientenzentrierten Erfassung von Lebensaktivitätsfaktoren sollte weiter konsequent verfolgt werden. Das Konzept der in Kürze beginnende Studie der NOGGO für Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom, in der unter anderem auch

die Nebenwirkungen auf die Kognition und die Fatigue prospektiv digital analysiert werden, ist zukünftig absolut zu begrüßen.