

Zielgerichtete Therapie mit Olaparib bei BRCA 1/2 Mutationsträgerinnen mit Eierstockkrebs

T. W. Park-Simon
B. Schlegelberger



Medizinische Hochschule
Hannover

Weltweit werden 240.000 Ovarialkarzinome pro Jahr neu diagnostiziert, davon sind 15% erblich

240.000

Neudiagnosen/Jahr

15% erbliche Ovarialkarzinome²

Häufigste Todesursache von Tumoren bei Frauen



4% aller Krebsfälle* bei Frauen¹

Häufigste Genmutationen in den Genen

BRCA1 und **BRCA2**

- Hochgradig seröse Ovarialkarzinome
- Fortgeschrittenes Stadium (FIGO IIb-IV)

150.000

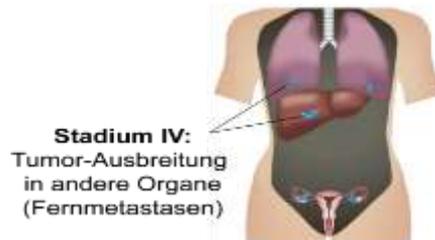
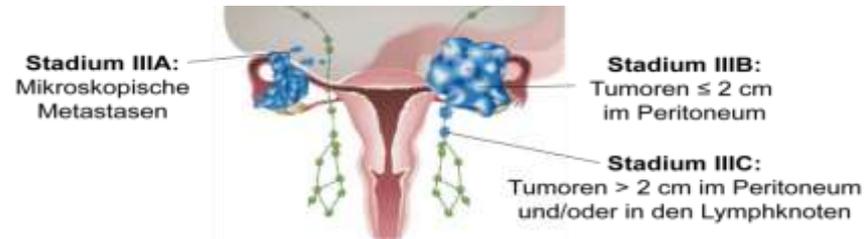
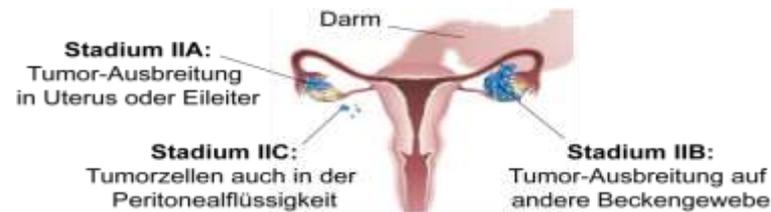
Todesfälle/Jahr¹

ca. 8.000 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland

ca. 5600 Sterbefälle/Jahr

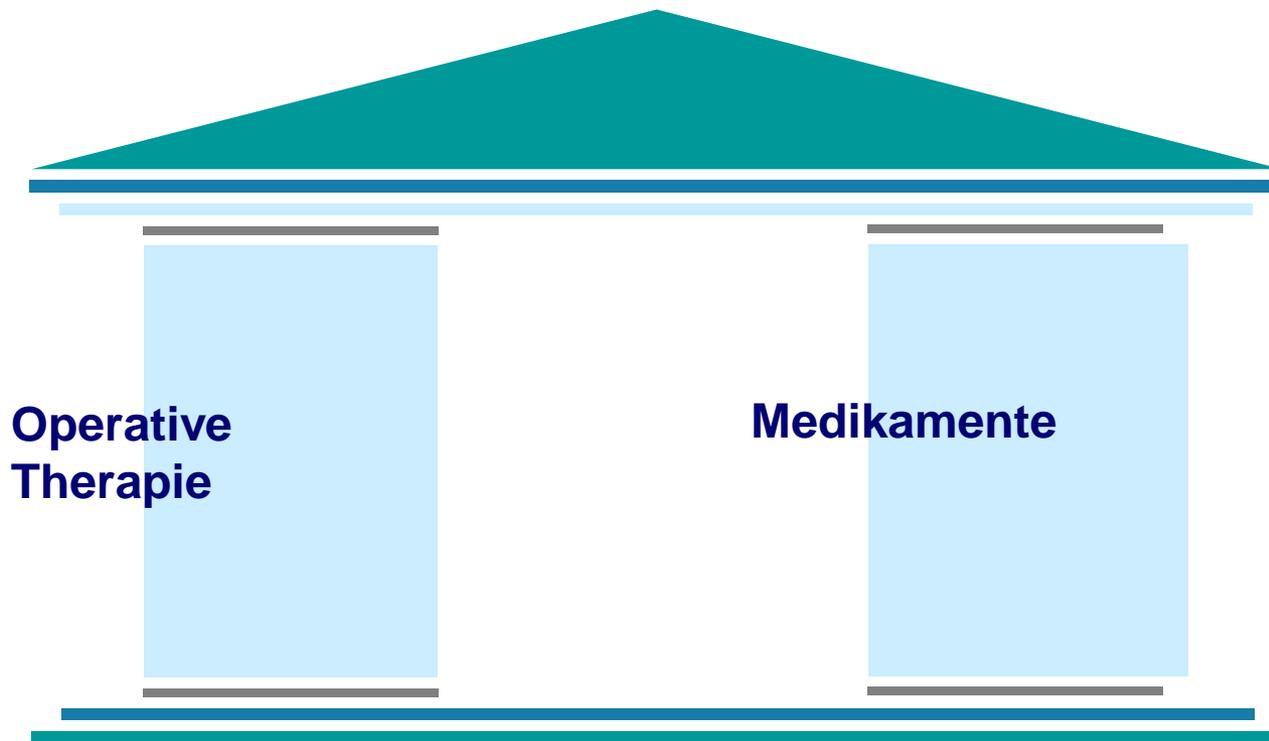
RKI 2010

Stadieneinteilung

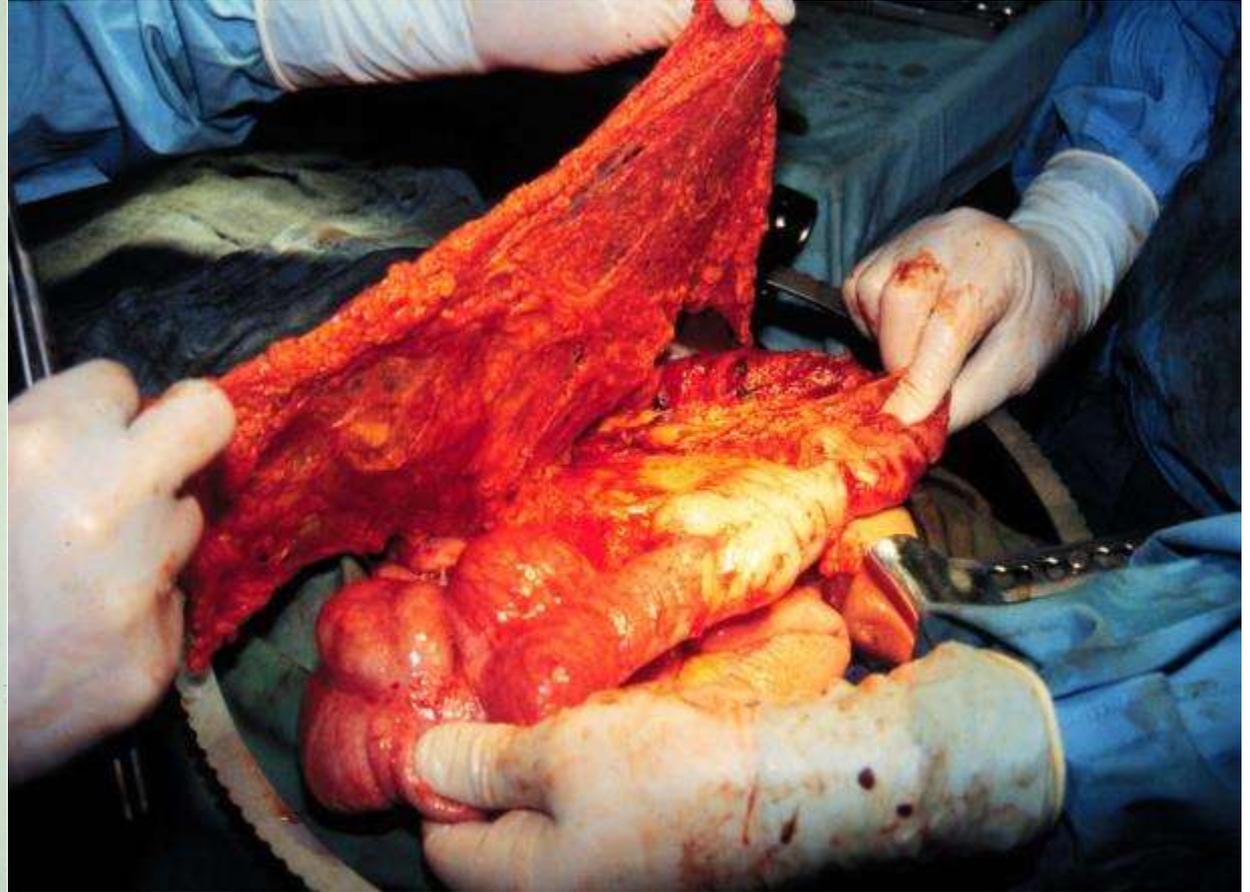
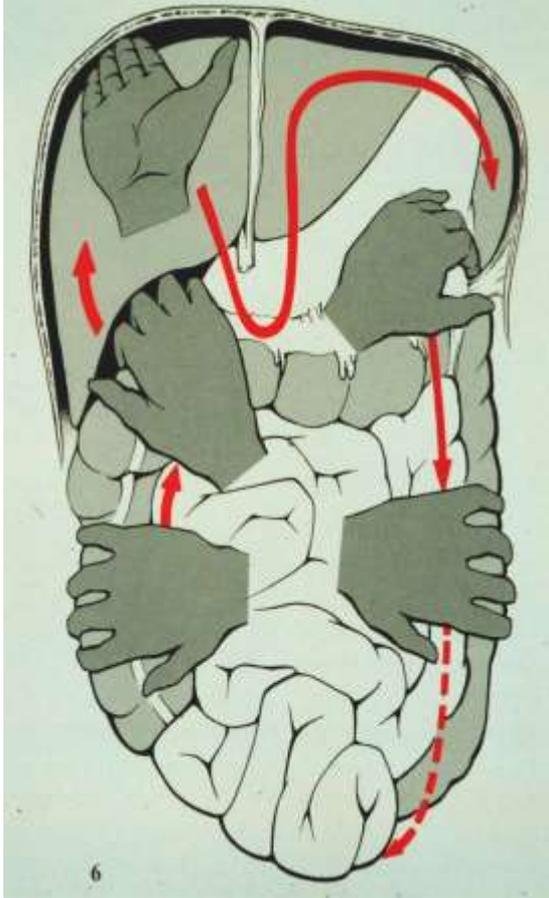


Therapiesäulen des Eierstockkrebs

Die zwei wichtigsten Säulen



OP Radikale Tumorresektion



Medikamentöse Therapie



Chemotherapie

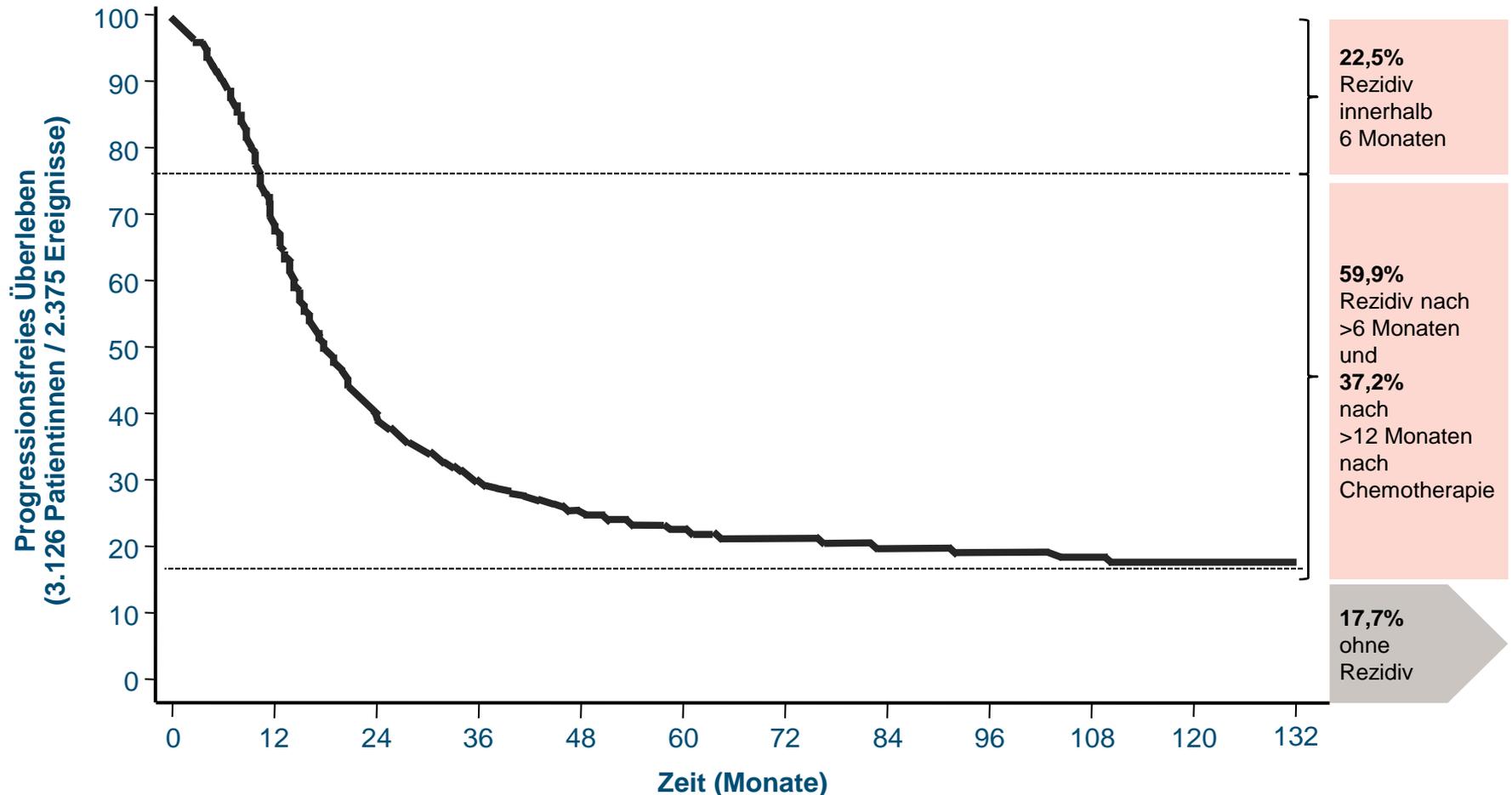
Zielgerichtete Therapie:

Antikörpertherapie

Parp-Inhibitor

Platin-sensitive Tumoren weisen Rezidive innerhalb von 12-60 Monaten auf

Progressionsfreies Überleben bei FIGO IIB-IV Individuelle Patienten-Metaanalyse der AGO-Phase III-Studien



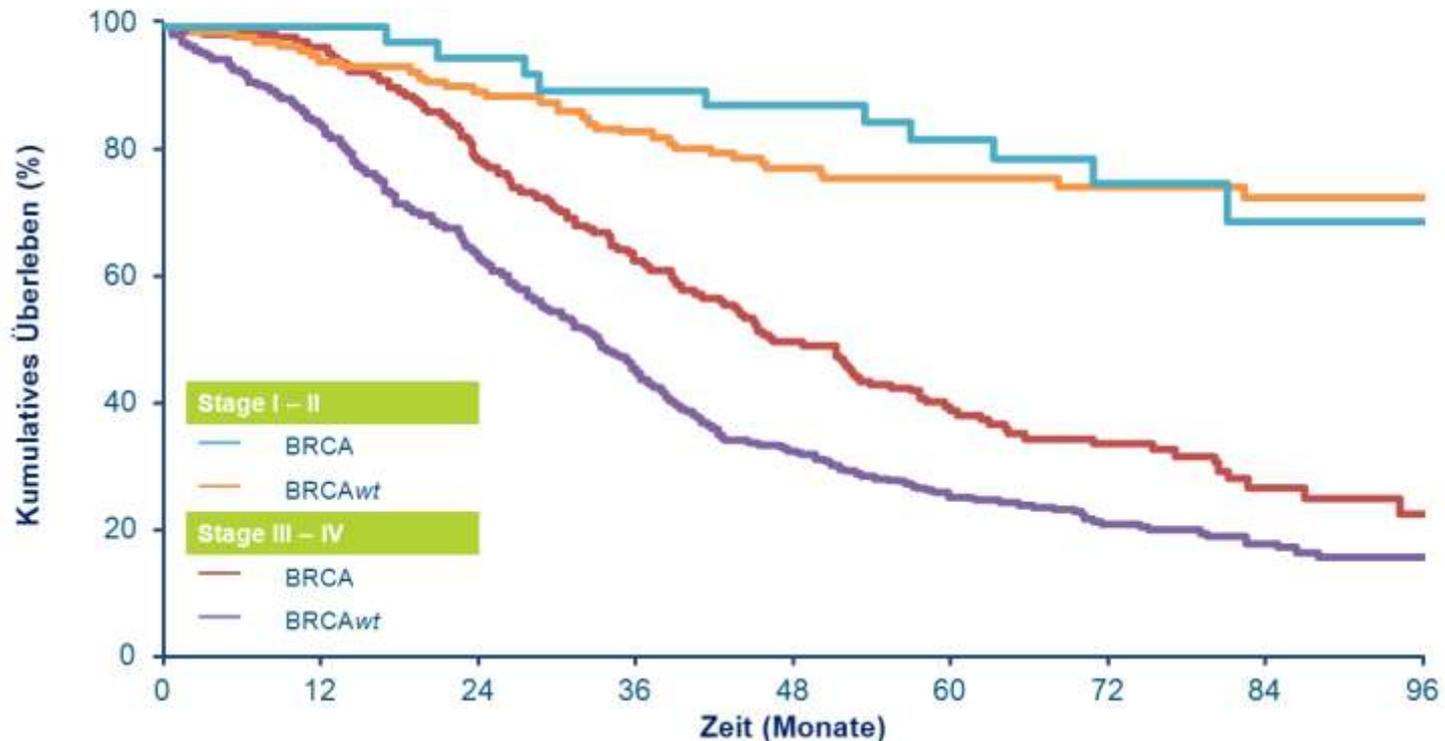
BRCA Mutationen haben einen Effekt auf das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Multivariate Analyse BRCA Mutationsträger (BRCA +) vs. Nichtträger (BRCA -)

Ovarialkarzinom [n=779]

HR 0.72 (95% CI 0.58 -0.91), p= 0.005

weiterer signifikanter Faktor: Alter (HR 1,03 pro Jahr)



Modifiziert nach: Chetrit, A. et al. J Clin Oncol; 26:20-25 2008

Kasuistik geb. 1933

Seröses Ovarial-Ca

FIGO IIIc ED 11/1997

Familienanamnese: leer

Radikale Tumorentfernung, kein Tumorrest 11/1997

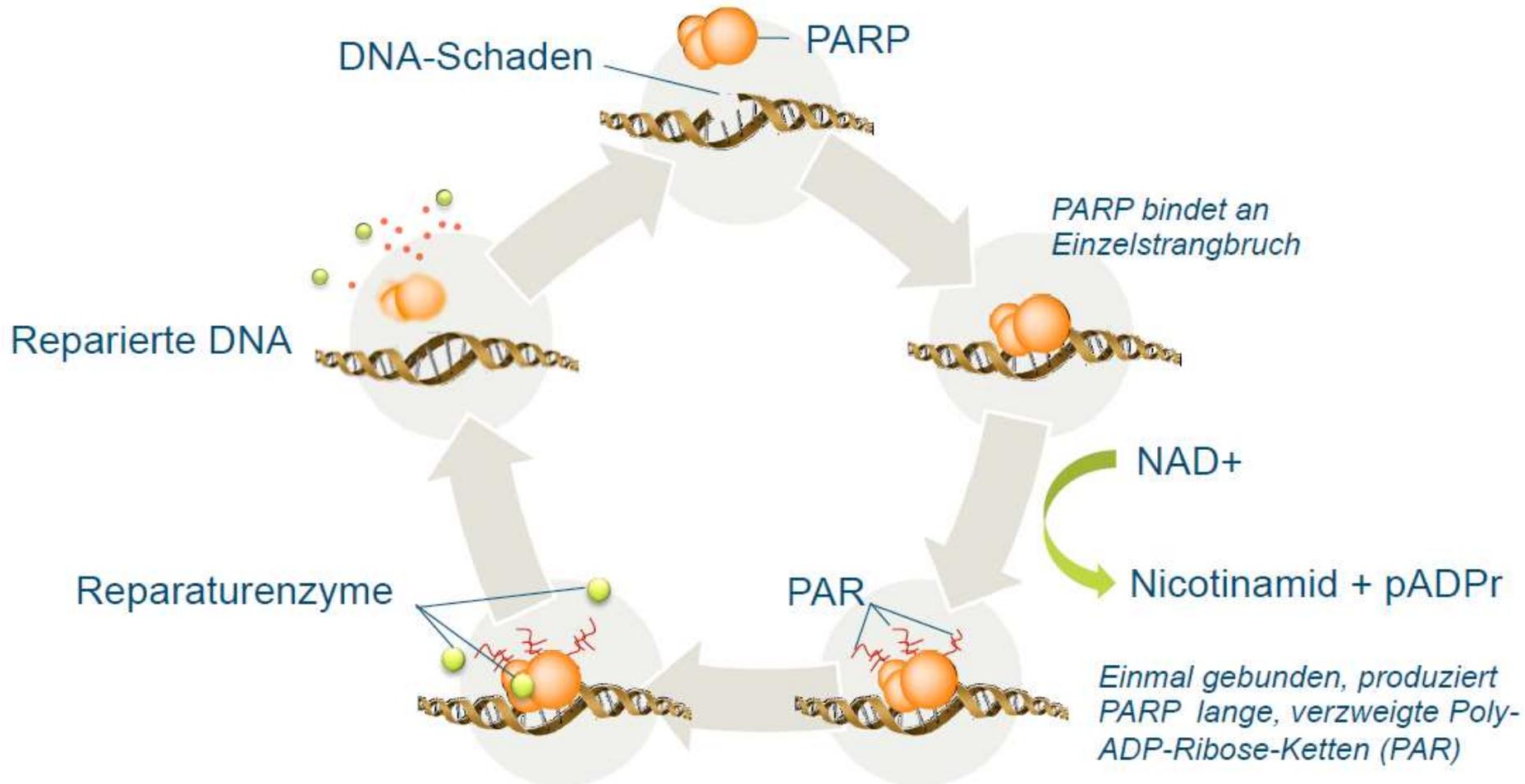
Carboplatin/Epirubicin/Taxol Therapiestudie 12/1997-04/1998

- | | | | |
|-------------|-----------------|---------|------------------------|
| 1. Rückfall | OP, Carboplatin | 01/2009 | |
| 2. Rückfall | Topotecan | 04/2010 | |
| 3. Rückfall | Carboplatin | 03/2011 | |
| 4. Rückfall | Carboplatin | 06/2012 | |
| 5. Rückfall | Carboplatin | 05/2013 | |
| 6. Rückfall | Carboplatin | 07/2014 | SOLO2-Studie BRCA-Test |

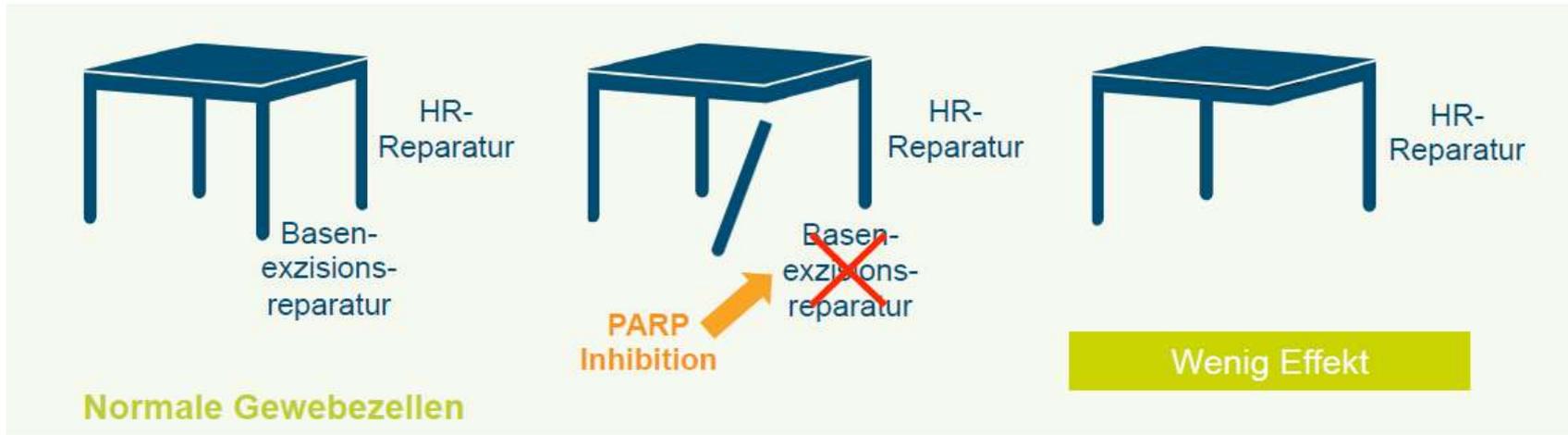
Klinische Charakteristika des Eierstockkrebs bei BRCA1/2 Mutationsträgerinnen

1. Hohe Ansprechrate auf platinhaltige Chemotherapie
2. Langes krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben
3. Möglicherweise höhere Rate an Organbeteiligung
4. Überwiegend high grade seröse Ovarialkarzinome

PARP spielt eine wesentliche Rolle bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen



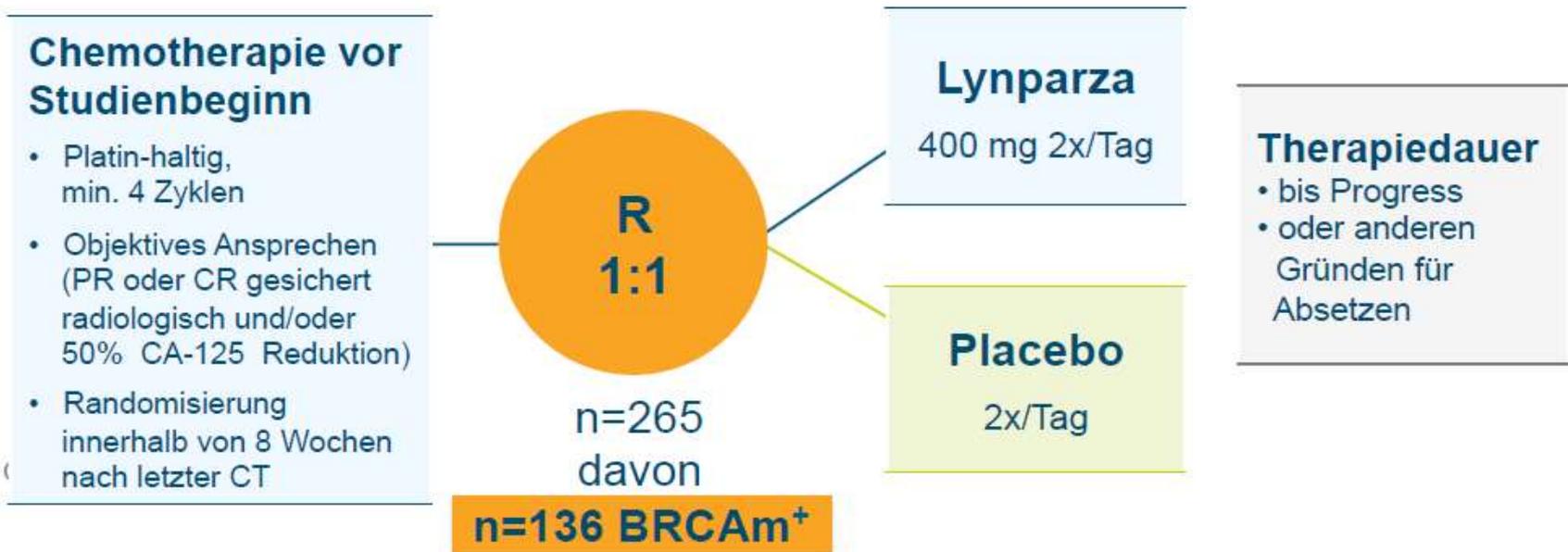
PARP-Inhibition und tumorspezifische synthetische Letalität



Zulassungsstudie

Design

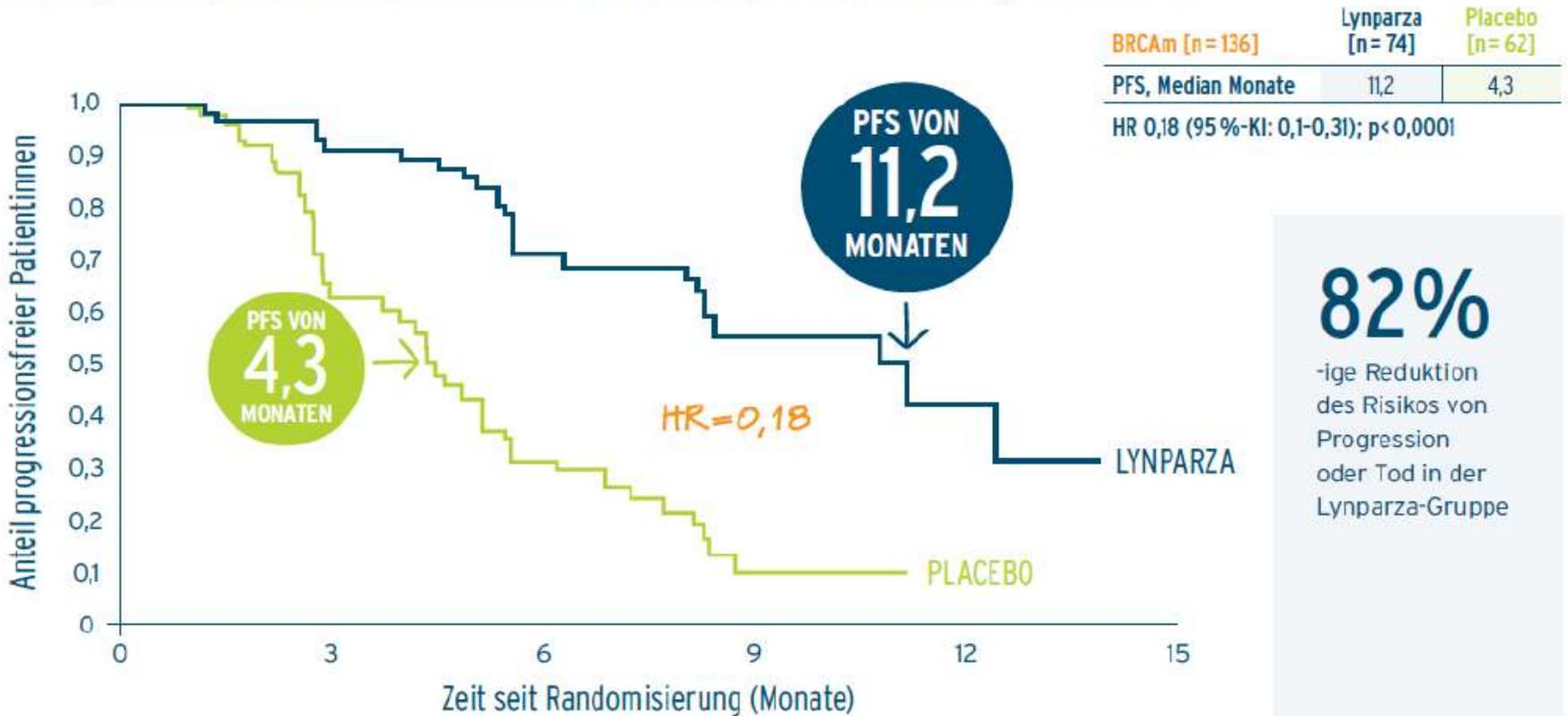
Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-II-Studie
(82 Zentren in 16 Ländern)



Modifiziert nach: Ledermann J et al. Lancet Oncol 2014; 15 (8): 852–61.

Lynparza verlängert das PFS bei Patientinnen mit BRCA Mutation

Ovarialkarzinom-Patientinnen mit BRCA Mutation profitieren



82%

-ige Reduktion des Risikos von Progression oder Tod in der Lynparza-Gruppe

Number at risk

Lynparza BRCAM	74	59	34	15	5	0
Placebo BRCAM	62	35	13	2	0	0

”

4.1 Anwendungsgebiete

Lynparza wird als Monotherapie für die **Erhaltungstherapie** von erwachsenen Patientinnen mit einem **Platin-sensitiven Rezidiv**

eines **BRCA-mutierten** (Keimbahn und/oder somatisch) **high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms**, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen).



“

Nebenwirkungen

BRCAm [n = 136]

Nebenwirkungen (Auszug der häufigsten NW)	Grad ≥ 3		alle Grade	
	Lynparza 400 mg 2x/Tag n = 74 [%]	Placebo n = 62 [%]	Lynparza 400 mg 2x/Tag n = 74 [%]	Placebo n = 62 [%]
Jegliche Nebenwirkung	38	18	97	94
Fatigue	7	2	54	37
Anämie	5	2	26	5
Neutropenie	4	2	7	5
Diarrhö	3	2	30	19
Erbrechen	3	0	36	8
Rückenschmerzen	3	0	19	15
Übelkeit	1	0	73	32
Bauchschmerzen	0	3	23	29
Kopfschmerzen	0	2	18	16
Konstipation	0	0	19	11
Appetitlosigkeit	0	0	19	10
Dyspepsie	0	0	18	6

Zusammenfassung

Signifikante Verbesserung des Progressionsfreien Überleben

Gute Verträglichkeit

Lebensqualität wird durch Olaparib nicht beeinträchtigt

BRCA Mutationsstatus ist ein prädiktiver Biomarker

Zunahme der Mutationstestung

Studienübersicht Lynparza

Studien	Rekrutierungs- start	Erste Ergebnisse
BRCAM Ovarialkarzinom		
Phase III PSR Erhaltung	Q3 2013	H2 2015
Phase III 1 st line Erhaltung	Q3 2013	H2 2016
BRCAM Mammakarzinom		
Phase III metastasierende Erkrankungen	Q1 2014	H1 2016
Phase III adjuvante Therapie post-Chemotherapie	Q2 2014	H1 2020
Magenkarzinom		
Phase III 2 nd line Kombination mit Paclitaxel in Asien	Q3 2013	H2 2016
BRCAM Pankreaskarzinom		
Phase III 1 st line Erhaltung	Q3 2014	H1 2016



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit