



Dresden, 13.12.2014

PARPi Studien

Karin Kast

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Dresden
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Direktorin: Prof. Dr. med. P. Wimberger

Bisherige PARPi-Studien beim Mammakarzinom

■ Tutt et al. Lancet 2010

BRCA-assoziiertes metastasiertes Mammakarzinom

Olaparib 400 mg 2x8 Tbl/d OR 11/27 (41%)

100 mg 2x2 Tbl/d OR 6/27 (22%)

■ Gelmon et al. Lancet 2011

Olaparib 400 mg 2x8 Tbl/d

BRCA-assoziiertes Mammakarzinom SD 5/10 (50%)

16 TNBC ohne/unklarer Mutationsstatus, ohne OR

ABRAZO Biomarin Phase II

I Lokal fortgeschritten/ metastasiertes BRCA1/2-assoziiertes MaCa

BRCA-Analyse 28d vor evtl Baseline ggf. als Screening über Studie

- Frauen und Männer, Her2-neg MaCa
- messbare Läsion (RECIST 1.1)
- nach Ansprechen auf Platin und erneuter Progression > 8 Wochen
- ab 3rd-line ohne vorherige Platin-haltige Therapie
- Her2neu positiv falls Pausierung Her2-gerichteter Therapie wg Resistenz möglich
- Ausschluss: inflammator. MaCa, aktive andere BRCA-assoziierte Tumorerkrankung, nicht BRCA-assoziierte Tumorerkrankung < 5 J, andere Systemtherapie < 28d, Radiatio oder antihormonelle Therapie < 14d

I Protokoll:

- Phase II: einarmig mit PARPi BMN-673 p.o. 1x1 morgens
- 6-wöchentlich MRTs
- 18 wöchentliche Visiten, dann 3-wöchentlich

Kriterien für BRCA-Screening

- Personal history of breast cancer + one or more of the following:
 - Diagnosed age ≤ 45 y
 - Diagnosed < 50 years with:
 - An additional primary
 - ≥ 1 close blood relative^b with breast cancer at any age
 - An unknown or limited family history
 - Diagnosed age ≤ 60 y with a triple negative breast cancer
 - Diagnosed at any age with:
 - ≥ 1 close blood relative^b with breast cancer diagnosed ≤ 50 y
 - ≥ 2 close blood relatives^b with breast cancer at any age
 - ≥ 1 close blood relative^b with epithelial ovarian cancer
 - ≥ 2 close blood relatives^b with pancreatic cancer and/or prostate cancer (Gleason score ≥ 7) at any age
 - Close male blood relative^b with breast cancer

EMBRACA Biomarin Phase III

I Lokal fortgeschritten/ metastasiertes BRCA1/2-assoziiertes MaCa

BRCA-Analyse 28d vor evtl Baseline ggf. als Screening über Studie

- Frauen und Männer, Her2-neg MaCa
- messbare oder nicht messbare Läsion (RECIST 1.1)
- 1st, 2nd oder 3rd line, metastasiert oder LAB
- Anthrazykline und Taxane in Adjuvanz oder metast. Therapie
- keine vorherige Platin-haltige Therapie; außer adjuvant, incl. für OvCa
- Ausschluss: inflammator. MaCa, aktive andere BRCA-assoziierte Tumorerkrankung, nicht BRCA-assoziierte Tumorerkrankung < 5 J, andere Systemtherapie < 28d, Radiatio oder antihormonelle Therapie < 14d

I Protokoll:

- Phase III: Zweiarstig offen mit PARPi BMN-673 p.o. 1x1 morgens vs mono CTx mit Capecitabine, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbine bis zur Progression
- 6-wöchentlich MRTs
- 18 wöchentliche Visiten, dann 3-wöchentlich

Effektivität und Verträglichkeit Phase I BMN 673

■ N= 70

Objektivierbares Ansprechen (OR) bei BRCA-assoziierten Karzinomen:

- Ovarialkarzinom 11/25 (44%)
- Peritonealkarzinom 19/27 (70%)
- Mammakarzinom 8/18 (39%), davon 1x CR

Toxizität:

- Fatigue (30%), Nausea (29%), Alopezie (21%), Anämie (20%),
Thrombozytopenie (19%), Neutropenie (11%)

BROCADE 3 AbbVie M12-914

- Lokal fortgeschritten oder metastasiertes BRCA-assoz. MaCa
BRCA-Analyse ggf. als Screening über Studie, wenn MaCa < 50J oder TNBC oder positive FA (NCCN-Guidelines)
 - 1st, 2nd oder 3rd-line
- Protokoll: Carboplatin/Paclitaxel mit Veliparib p.o. vs Placebo
- Frauen und Männer
- Her2-negativ
- nicht mehr als 2 vorherige CTx-linien incl. Adjuvanz falls < 6Mo
- mit CT messbare oder nicht-messbare Läsion nach RECIST 1.1 ggf. außerhalb eines ggf. vorbestrahlten Bereichs
- Kenntnis cMRT Status, SD falls cerebr. MET
- Ausschluss: andere Systemtherapie <28d, Radiatio <14d, mehr als 1x Platin-Vortherapie oder Progression auf Platin, Taxane falls < 6Monate Remission nach Adjuvanz oder bei mBC
- 7 <12 Monate zurückliegend, andere Krebserkrankung <3 Jahre

Kriterien für BRCA-Screening

- Breast cancer diagnosed at age ≤ 45 years;
- Breast cancer diagnosed at age ≤ 50 years with ≥ 1 first-, second-, or third-degree blood relative with breast cancer diagnosis ≤ 50 years and/or ≥ 1 first-, second-, or third-degree blood relative with epithelial ovarian/fallopian peritoneal cancer at any age;
- Diagnosed at age ≤ 60 years with a triple negative breast cancer;
- Diagnosed at age ≤ 50 years with a limited family history;
- Two breast primaries (i.e., bilateral disease or two or more clearly separate ipsilateral primary tumors) when first breast cancer diagnosis occurred \leq age 50 years;
- Personal history of epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer;
- Diagnosed at any age, with ≥ 2 first-, second-, or third-degree relatives with breast and/or epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer at any age;
- Breast cancer diagnosed at any age with ≥ 2 first-, second-, or third-degree relatives with pancreatic cancer at any age;
- Individual from a family with a known deleterious *BRCA1/BRCA2* mutation;
- Ashkenazi Jewish descent;
- Personal history of male breast cancer; or
- First-, second-, or third-degree male relative with breast cancer.

BROCADE 3 AbbVie M12-914

Protokoll q21d

Veliparib 120 mg (3 Tbl) / Placebo 2xd d-2 bis 5 (400 mg 2xd in Monotherapie)

Carboplatin AUC6 d1

Paclitaxel 80 mg/m² d1+8+15

bis zur Progression

danach Entblindung und open label Veliparib möglich

Staging:

Baseline: CT-Thorax, MRT Abdomen/Becken, Schädel, Skelettszintigraphie

Re-Evaluation: 9-wöchentlich MRT Abdomen/Becken, Schädel, ggf. CT-Thorax

Effektivität und Verträglichkeit Phase I+II Veliparib

I-SPY2

TNBC neoadj. mit Carboplatin+Veliparib+SoC vs SoC

CR 52 vs 26%

CTEP 7967

Therapieresistentes TNBC Carboplatin/Paclitaxel

q21d: OR 50% (2 CR / 3 PR)

q7d: OR 55% (2 CR / 4 PR)

Toxizität

- Epileptische Anfälle und andere neurol. Beschwerden
- Blutbildendes System
- Embryo- und Fetotoxizität
- Zweitmalignome

OLYMPIA

■ High risk BRCA-assoziiertes MaCa **oder** TBNC

Fast track BRCA-Analyse aller high risk TNBC über UKF während adj. Therapie

- Her2-negativ
- Nach adj. Therapie: nodal pos oder nodal neg ab pT2
- Nach neoadj. Therapie: non pCR
- Studieneinschluss bis 8 Wochen nach letzter adjuvanter Therapie (OP, Chemotherapie, Strahlentherapie)

■ Protokoll: Olaparib 2x 300mg (6Tbl.) p.o. vs Placebo für 12 Monate



Bisherige PARPi-Studien beim Ovarialkarzinom

■ Audeh et al. Lancet 2010

BRCA-assoziiertes Ovarialkarzinom

Olaparib 400 mg 2xd OR 11/ 33 (33%)

100 mg 2xd OR 3/24 (13%)

■ Lederman, Lancet Oncology, 2012, Phase II, n=265

Platin sensitives rezidivierendes Ovarialkarzinom

alle: HR 0,35, Verlängerung PFS 4,8 vs 8,4 Monate

gBRCA: PFS HR 0,1, PFS 4,3 vs 11,2 Monate, OS HR 0,73, p=0,19

Studien beim Ovarialkarzinom

ARIEL3

- Platin-sensitives OvCa/Peritoneal-Ca oder Tuben-Ca
 - **somatisch BRCA1/2-positiv oder high grade serös**
 - CA125 Normbereich
- Protokoll: Rucaparib p.o. vs Placebo Erhaltungstherapie ab 2rd-line

TESARO nova

- Platin-sensitives OvCa/Peritoneal-Ca oder Tuben-Ca
 - BRCA1/2-positiv **oder high grade serös**
 - CA125 Normbereich (Abfall um 90%) und messbarer Tumor < 2cm
 - Protokoll: Niraparib p.o. vs Placebo Erhaltungstherapie ab 2nd-line
- Kostenübernahme Fahrtkosten: mind. 27 €/Visite

Tabletteneinnahme

ARIEL 3

- Kontinuierliche
Tabletteneinnahme
- 600 mg Rucaparib / Placebo 2x
täglich, immer zur gleichen
Uhrzeit
- Tablettenstärke 120 mg =
5 Tabletten 2x täglich, nüchtern
oder zu den Mahlzeiten im
Ganzen mit 240 ml Wasser



Tesaro Nova

- Kontinuierliche
Tabletteneinnahme
- 300 mg Niraparib / Placebo 1x
täglich, immer zur gleichen
Uhrzeit
- Tablettenstärke 100 mg =
3 Tabletten 1x täglich
- **2 Stunden vor und nach
Einnahme nüchtern,**
Einnahme mit Wasser

Wechselwirkungen

■ Nicht erlaubt: Therapie mit **starken CYP1A2- oder CYP3A4-Inhibitoren:**

- Grapefruit
- Ciprofloxacin, Clarithromycin, Carbamazepine
- ... siehe Protokoll

■ **Vorsicht:** moderate CYP-Inhibitoren (Rauchen, Fluconazol, Verapamil, ...), Vitamin K-Antagonisten (Marcumar, Warfarin, ...), Digoxin

■ **Erlaubt:** Bisphosphonate, Magenschutz

■ **Wechselwirkung durch Therapie mit CYP1A2-Inhibitoren oder Induktoren:**

- Grapefruit
- Ciprofloxacin, Clarithromycin
- Carbamazepine
- ... siehe Protokoll

■ **Wechselwirkung durch Therapie mit Induktoren oder Inhibitoren des p-Glykoproteins**

- Digoxin, Digitoxin
- Amiodaron
- Verapamil
- Carbamazepin
- Amoxicillin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Clarithromycin

Tesaro Nova

Zusammenfassung PARPi-Studien am UFK

Mammakarzinom

- ABRAZO - Monotherapie mBC, einarmig Phase II
- EMBRACA – Monotherapie mBC, zweiarmig offen, vs CTx
- BROCADE3 – Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel vs Placebo
- OLYMPIA – Erhaltungstherapie nach neoadj. ohne pCR / N1 adjuvant

Ovarialkarzinom

- ARIEL3 – Erhaltungstherapie nach platin-sensiblen Rezidiv
- TESARO nova – Erhaltungstherapie nach platin-sensiblen Rezidiv

Rückfragen oder Vorstellung von Patientinnen in der Studiensprechstunde:

OÄ Dr. med. Kast, Tel. 0351 458 12880

Dr. med. Link, Tel. 0351 458 18084

Onkologische Ambulanz, Tel. 0351 458- 6863 oder Allgemeinambulanz, 0351 458 12183