



PARP-Inhibitoren für alle- Können wir aufhören zu sequenzieren?

Nadine Biernath

13.09.2023



Potentielle Interessenskonflikte

Institutionelle finanzielle Interessenskonflikte:

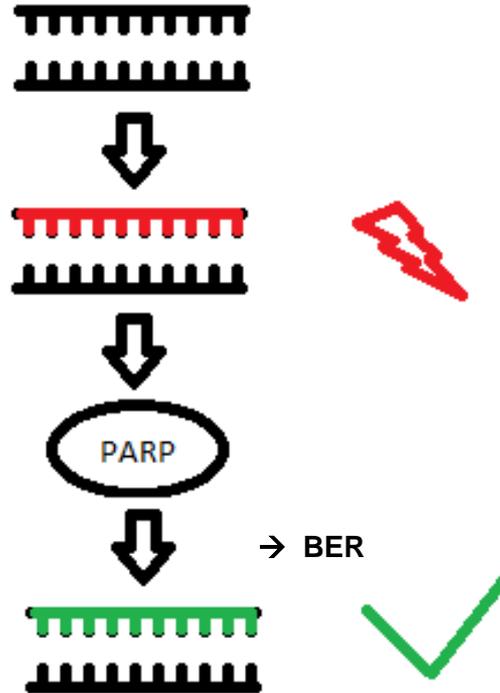
Amgen, Astellas, AstraZeneca, Basilea, Bayer, Bioclin, BMS, Clovis, Eisai, Ferring, Ipsen, Janssen, MSD, Merck, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre Oncology, Roche, Sandoz, Sanofi, SeaGen

Persönliche finanzielle Interessen: Adboards und Vorträge: Hexal, Accord, Astellas, Janssen, Merck

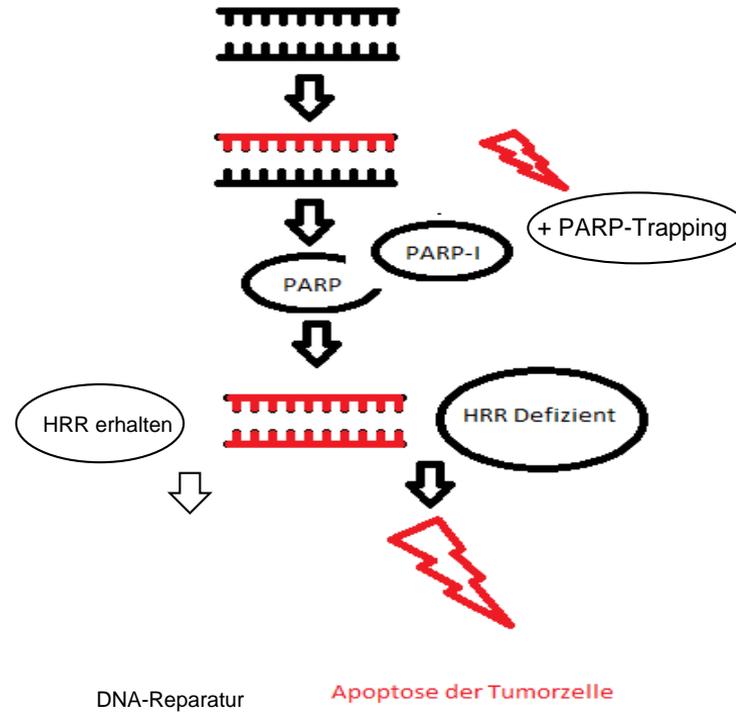
AGENDA

1. Was ist eigentlich PARP und was sagen die Leitlinien?
2. Olaparib: PROfound und PROpel
3. Niraparib: Magnitude
4. Talazoparib: TALAPRO-2
5. Nebenwirkungen
6. Zusammenfassung

PARP- Reparaturmechanismus DNA Einzelstrangbrüche (vereinfacht)



Reparaturmechanismus DNA Doppelstrangbrüche- homologe Rekombination Reparatur (HRR)



Leitlinienempfehlungen EAU und S3

Offer mCRPC patients somatic and/or germline molecular testing as well as testing for mismatch repair deficiencies or microsatellite instability.	Strong
---	--------

7.44	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	

7.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer <i>BRCA1/2</i> Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	

Quelle:

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf
EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf (d56bochluxqz.cloudfront.net)

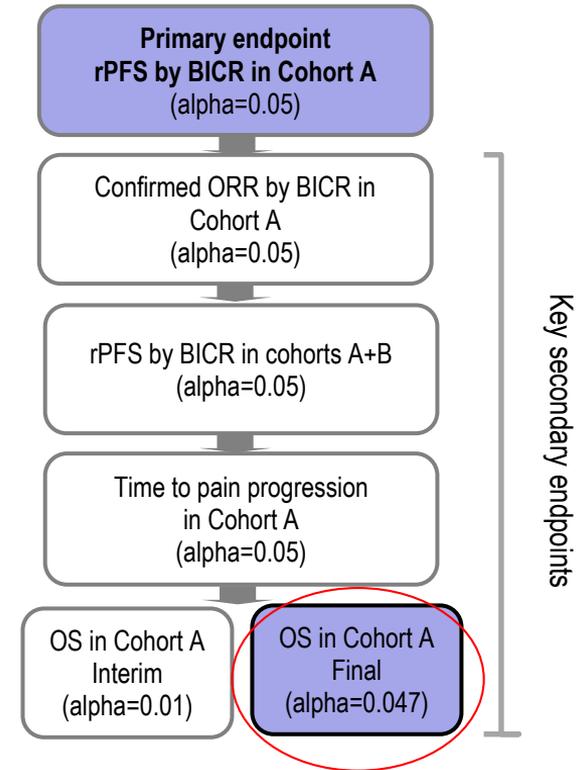
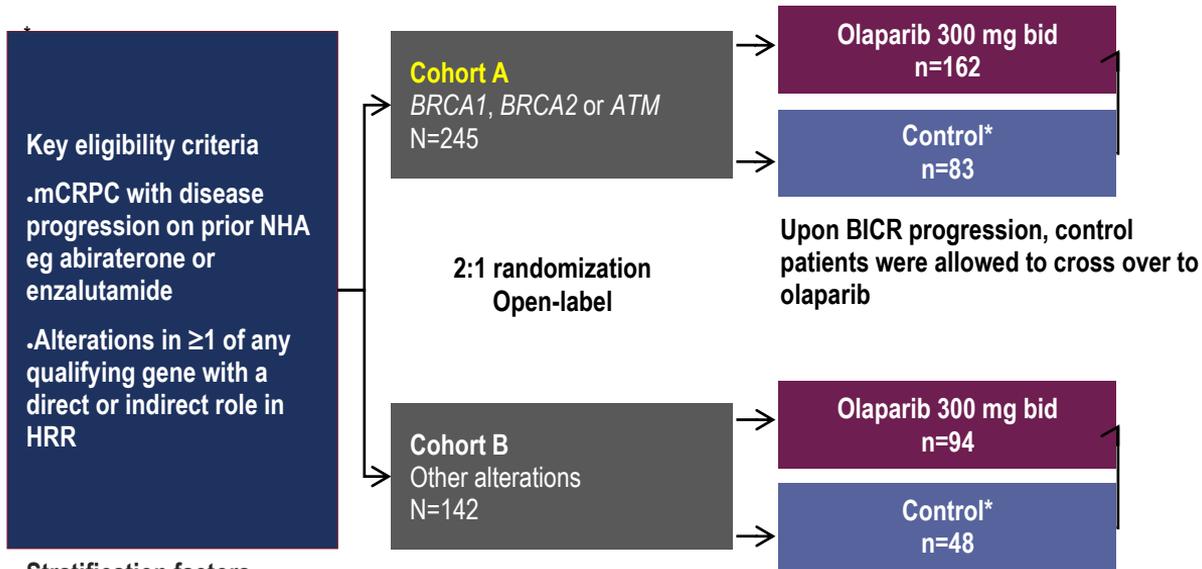
Welche PARP-Inhibitoren gibt es?

1. Olaparib
2. Niraparib
3. Rucaparib
4. Talazoparib
5. (Veliparib)

Welche PARP-Inhibitoren gibt es?

1. Olaparib
2. Niraparib
3. Rucaparib
4. Talazoparib
5. (Veliparib)

PROfound Phase III Studiendesign



Patients randomized between April 2017 and November 2018; DCO for final OS: 20 March 2020

Control either enzalutamide (160 mg qd) or abiraterone (1000 mg qd + prednisone [5 mg bid]).

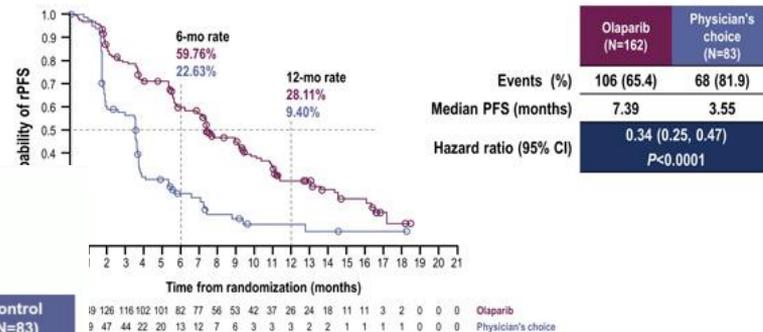
BICR, blinded independent central review; bid, twice daily; DCO, data cut-off; ORR, objective response rate; qd, once daily; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours

Quelle: De Bono J, Mateo J, Fiazi NEJM 2020

Primärer Endpunkt + sek. Endpunkt OS PROfound

PROfound Primary endpoint

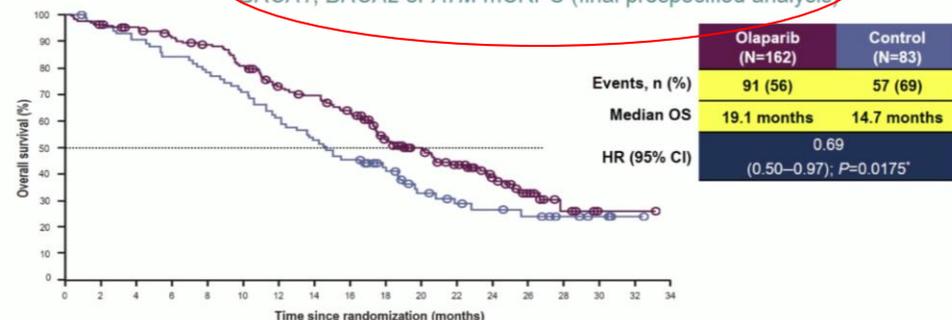
rPFS BY BICR IN PATIENTS WITH ALTERATIONS IN BRCA1, BRCA2, OR ATM (COHORT A)



Prespecified sensitivity analysis based on investigator assessment: Hazard ratio 0.24 (95% CI 0.17, 0.34); P<0.0001

VIRTUAL 2020 ESMO congress

Olaparib improved OS in Cohort A
BRCA1, BRCA2 or ATM mCRPC (final prespecified analysis)



No. at risk
 Olaparib: 162 155 150 142 136 124 107 101 91 71 56 44 30 18 6 2 1 0
 Control: 83 79 74 69 64 58 50 43 37 37 18 15 11 9 6 3 1 0

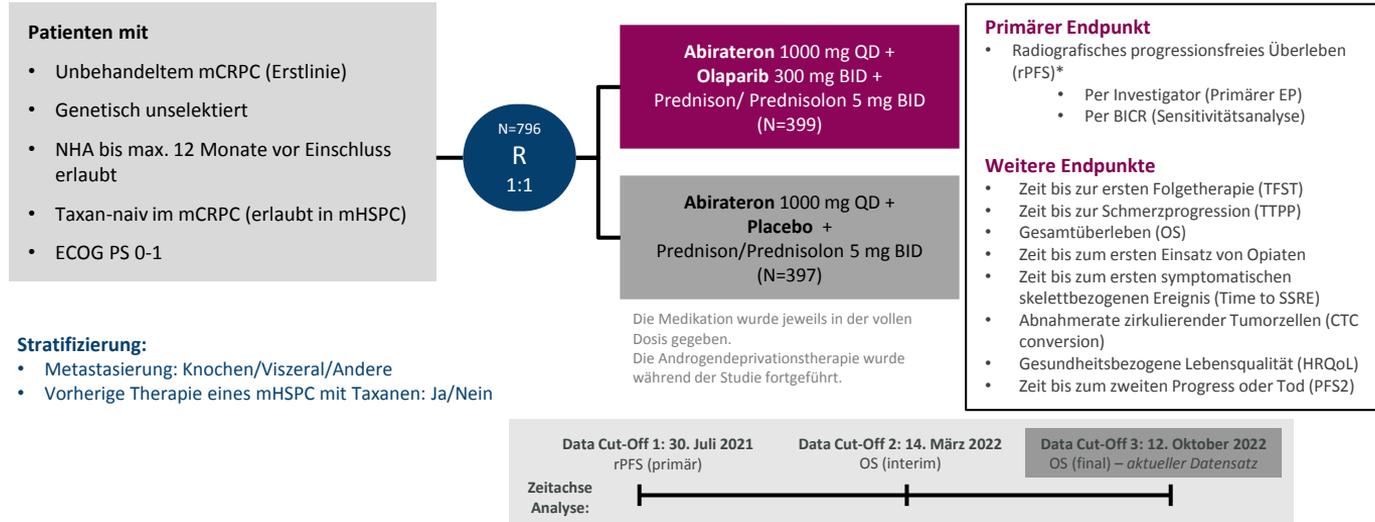
*0.047 alpha spent at the final OS analysis. Median follow-up duration for censored patients was 21.9 months in the olaparib arm and 21.0 in the control arm. CI, confidence interval.

Quelle: De Bono J, Mateo J, Fiazi NEJM 2020;
<https://www.esmo.org/oncology-news/olaparib-outperforms-enzalutamide-or-abiraterone-acetate-in-men-with-mcrpc-and-hrr-alterations>

**Daten PROfound: EMA-Zulassung Olaparib ab
1st line mCRPC nach Einsatz einer NHT seit 12/20 für
BRCA1/2 positive Prostatakarzinome**



Studiendesign



*Nach RECIST 1.1 und PCWG-3.
SSRE, Symptomatic Skeletal-Related Event; TTPP, Zeit bis zur Schmerzprogression .

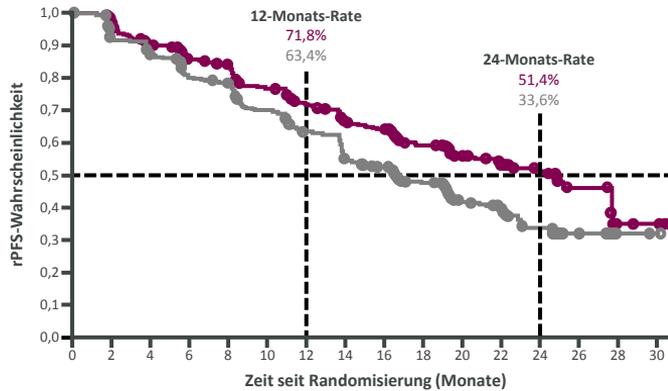
1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>.
Clarke N et al. | LBA16 | ASCO GU 2023



	Abirateron + Olaparib (N=399)	Abirateron + Placebo (N=397)
Ereignisse, N (%)	168 (42,1)	226 (56,9)
Medianes rPFS, Monate	24,8	16,6
HR (95% KI)	0,66 (0,54; 0,81)	
P-Wert	<0,0001**	

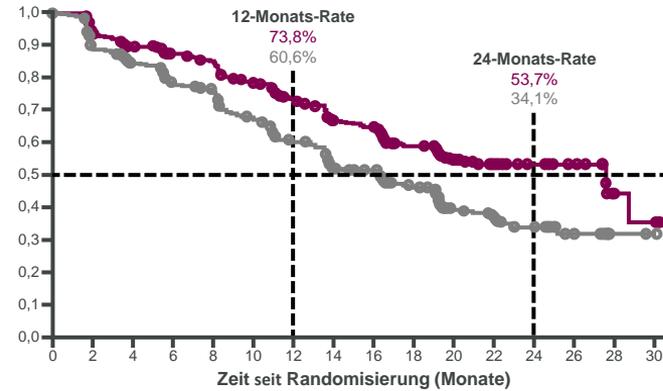
	Abirateron + Olaparib (N=399)	Abirateron + Placebo (N=397)
Ereignisse, N (%)	157 (39,3)	218 (54,9)
Medianes rPFS, Monate	27,6	16,4
HR (95% KI)	0,61 (0,49; 0,74)	
P-Wert	<0,0001†	

rPFS nach Beurteilung durch Investigator*



Mediane Verbesserung des rPFS um 8,2 Monate***

rPFS gemäß BICR†



Mediane Verbesserung des rPFS um 11,2 Monate***

Data Cut-Off 1: 30. Juli 2021. Das mediane Follow-Up für das vom Investigator ermittelte rPFS für zensierte Patienten betrug 19,3 Monate im Abirateron + Olaparib-Arm und 19,4 Monate im Abirateron + Placebo-Arm (19,3 bzw. 19,2 Monate für BICR).

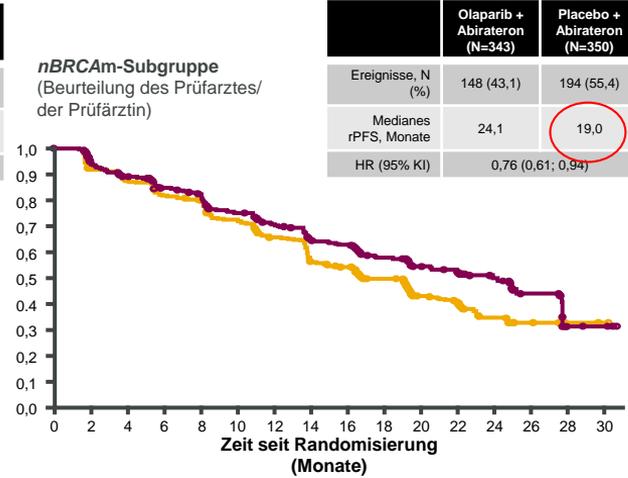
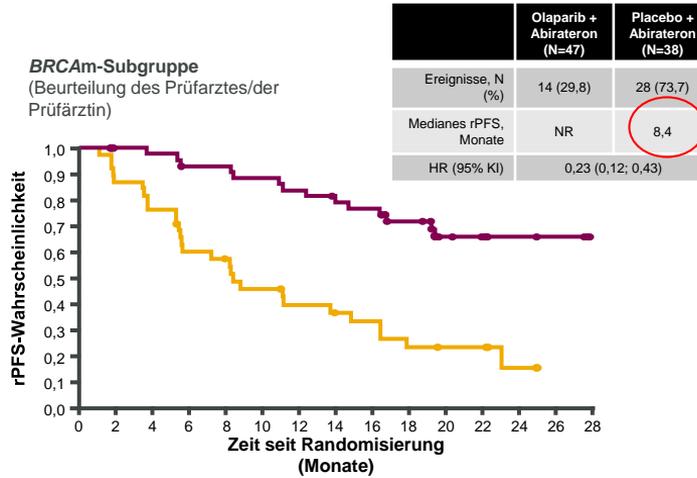
*394 Ereignisse, 49,5% Datenreife. **Präspezifiziertes zweiseitiges α : 0,0324. ***In Kombination mit Prednison oder Prednisolon †Vordefinierte Sensitivitätsanalyse. ‡Nomineller P-Wert.

Clarke et al., N Engl J Med Evid 2022;1(9).

Clarke N et al. | LBA16 | ASCO GU 2023



rPFS nach *BRCAM*-Subgruppe



BRCA2m: HR 0,25, 95% KI 0,12; 0,48. Nicht-*BRCA2m*: HR 0,74, 95% KI 0,60; 0,92. Der HRRm- und *BRCAM*-Status der Patienten in PROpel wurde nach der Randomisierung und vor der primären Analyse anhand der kombinierten Ergebnisse der HRRm-Tests von Tumorgewebe und ctDNA aus dem Plasma bestimmt. Bei dieser Subgruppenanalyse handelt es sich um eine explorative Post-hoc-Analyse. Ein Kreis zeigt eine zensierte Beobachtung.
Data Cut-off 1: 30. Juli 2021

Saad F | Abstract 13570 | ESMO 2022

**Daten PROpel: EMA Zulassung für
Kombination Abirateron/Prednisolon + Olaparib ab
1st line Therapie mCRPC für Patienten bei denen
eine Chemotherapie nicht indiziert ist**

Welche PARP-Inhibitoren gibt es?

1. Olaparib
2. Niraparib
3. Rucaparib
4. Talazoparib
5. (Veliparib)



MAGNITUDE Interimsanalyse 2

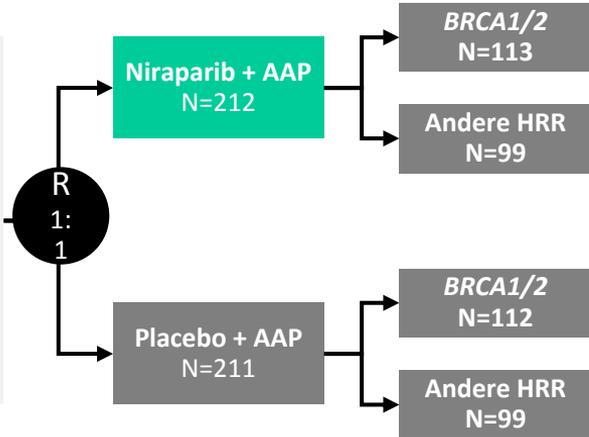
Studiendesign

HRR negativer Arm nach Interimsanalyse wegen Sinnlosigkeit vorzeitig geschlossen

- Einschlusskriterien:**
- 1L-mCRPC
 - ≤4 Monate vorherige AAP-Therapie bei mCRPC erlaubt
 - ECOG PS 0 oder 1
 - BPI-SF größter Schmerz-Score ≤3
- Stratifizierung:**
- Vorherige Taxantherapie (mCSPC)
 - Vorherige AR-Inhibition (nmCRPC oder mCSPC)
 - Vorherige AAP-Therapie (1L- mCRPC)
 - Nur HRR⁺-Kohorte:
 - *BRCA1/2* vs andere HRR-Genalterationen

Biomarker-Status-

- HRR⁺ Panel:**
- ATM*
 - BRCA1*
 - BRCA2*
 - BRIP1*
 - CDK12*
 - CHEK2*
 - FANCA*
 - HDAC2*
 - PALB2*



IA2-Beurteilungen

Primärer Endpunkt:*

- rPFS gemäß zentralem Review

Sekundäre Endpunkte:**

- TCC
- TSP
- OS

Zusätzliche Endpunkte

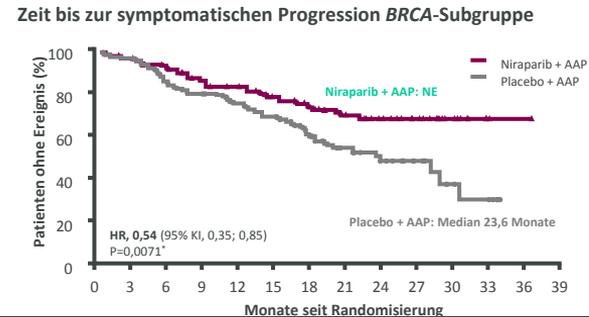
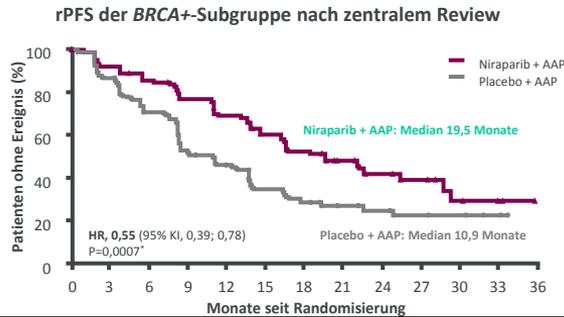
- TTPP
- TTPI

*Da rPFS in der ersten Interimsanalyse statistische Signifikanz erreichte, wurde in IA2 keine formelle statistische Prüfung durchgeführt.**Die sekundären Endpunkte erreichten in der ersten Interimsanalyse nicht die konservative präspezifizierte Signifikanzgrenze und wurden daher in IA2 in der HRR⁺-Population formal getestet.

AAP, Abirateronacetat + Prednison; IA2, 2. Interimsanalyse; TCC, Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie; TSP, Zeit bis zur symptomatischen Progression; TTPI, Zeit bis zur Schmerzbeeinträchtigung; TTPP, Zeit bis zur Progression.



Mit zusätzlichen 8 Monaten Follow-Up



Niraparib + AAP verringerte das Risiko für Progression oder Tod um 45% und verlängerte das rPFS um >8 Monate bei Patienten mit BRCA-Mutationen

- rPFS gemäß zentralem Review zeigte einen konsistenten und klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt zugunsten von Niraparib + AAP, mit einem medianen rPFS von 19,5 Monaten in IA2 im Vergleich zu 10,9 Monaten für Placebo + AAP
- Durch Investigator beurteilte HR 0,46 (95% KI 0,32; 0,67)
- Eine deutliche Verbesserung der TSP wurde bei Patienten unter Niraparib + AAP gegenüber Placebo + AAP beobachtet

Die Ergebnisse sind deskriptiv. Es wurde kein formeller statistischer Test durchgeführt. Konsistente Ergebnisse wurden beobachtet für rPFS, bewertet durch den Investigator für die BRCA-Subgruppe als auch die HRR*-Population. *Nominaler P-Wert.

AAP, Abirateronacetat + Prednison; IA2, 2. Interimsanalyse; TSP, Zeit bis zur symptomatischen Progression.

Efstathiou E et al. | Abstract 170 | ASCO GU 2023



**Seit 06/2023 Zulassung für AKEEGA®
(Niraparib/Abirateron)
-die erste Dual Action Tablette für diese
Indikation in der EU**

Voraussetzung: mCRPC +BRCA1/2-Mutationen (in
der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine
Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist
-in Deutschland bisher nicht verfügbar

Welche PARP-Inhibitoren gibt es?

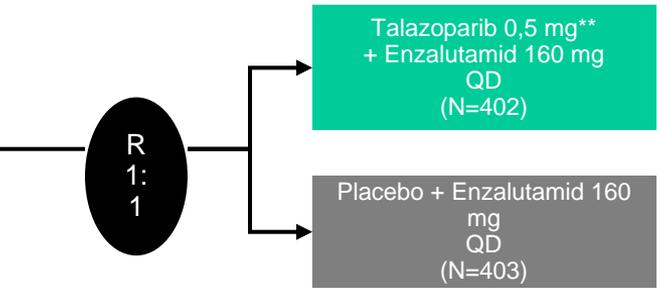
1. Olaparib
2. Niraparib
3. Rucaparib
4. Talazoparib
5. (Veliparib)



Studiendesign

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie

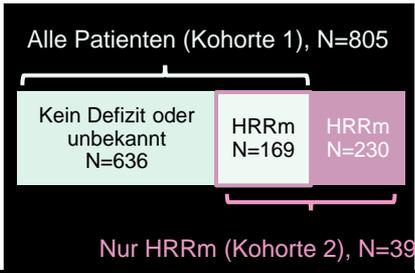
- Patientenpopulation**
- 1L mCRPC
 - ECOG PS 0 oder 1
- Stratifizierungsfaktoren**
- Frühere Behandlung mit Abirateron* oder Docetaxel im HSPC (Ja oder Nein)
 - Status der HRR-Genveränderung (Defizit vs kein Defizit oder unbekannt)



Primärer Endpunkt
rPFS nach BICR

Wichtigster sekundärer Endpunkt
• OS (α-geschützt)

- Weitere sekundäre Endpunkte**
- Zeit bis zu zytotoxischer Chemotherapie
 - PFS2 nach Bewertung des Investigators***
 - Objektive Ansprechrate (ORR)
 - Patientenberichtete Ergebnisse
 - Sicherheit



Proben wurden prospektiv auf HRR-Genveränderung (*BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, ATR, CHEK2, FANCA, RAD51, NBN, MLH1, MRE11A*) mittels FoundationOne®CDx und/oder FoundationOne® Liquid CDx untersucht

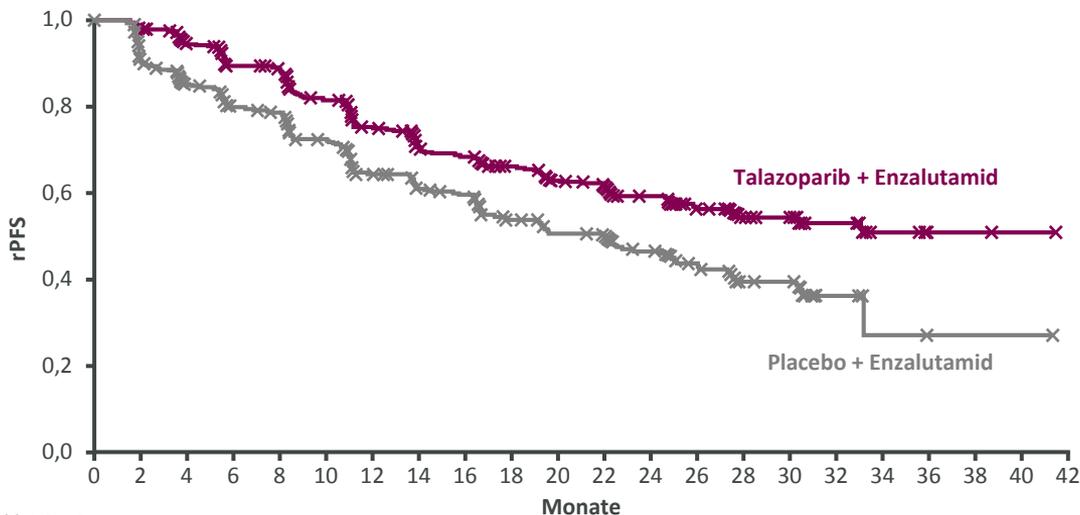
Ergebnisse werden nur für die Gesamt-Kohorte der Männer unabhängig von der HRR-Genveränderung berichtet

Data Cut-Off: 10. August 2022. Um den gesamten Fehler Typ I zu schützen oder unter einseitigem Wert von 0,025 zu bleiben, wurde α für das rPFS nach BICR gleichmäßig zwischen der Gesamtkohorte und der zukünftigen molekular ausgewählten Kohorte (einseitiges α 0,0125 für beide) geteilt. Wenn das rPFS statistisch signifikante Verbesserung zeigte, wurde das Gesamtüberleben schrittweise in einem hierarchischen Prozess getestet, um den gesamten Fehler Typ I zu vermeiden. *Zwei Patienten in jedem Behandlungsarm erhielten zuvor Orteronel; **0,35 mg täglich bei moderater Nierenfunktionsstörung; ***Zeit seit Randomisierung bis zum Datum der dokumentierten Progression der ersten folgenden anti-neoplastischen Behandlung oder Tod jeglicher Ursache, was auch immer zu erst erfolgte.

TALAPRO-2



Primärer Endpunkt: rPFS nach BICR



Anzahl Patienten

TALA + ENZA	402	379	353	326	318	285	256	234	226	209	193	175	136	97	67	61	29	13	2	2	1	0
PBO + ENZA	403	346	311	279	272	237	200	185	179	154	140	124	96	68	43	42	14	3	1	1	1	0

	TALA + ENZA (N=402)	PBO + ENZA (N=403)
Ereignisse, N	151	191
Median (95%-KI), Monate	NR (27,5; NR)	21,9 (16,6; 25,1)
HR (95% KI)	0,63 (0,51; 0,78); P<0,001	

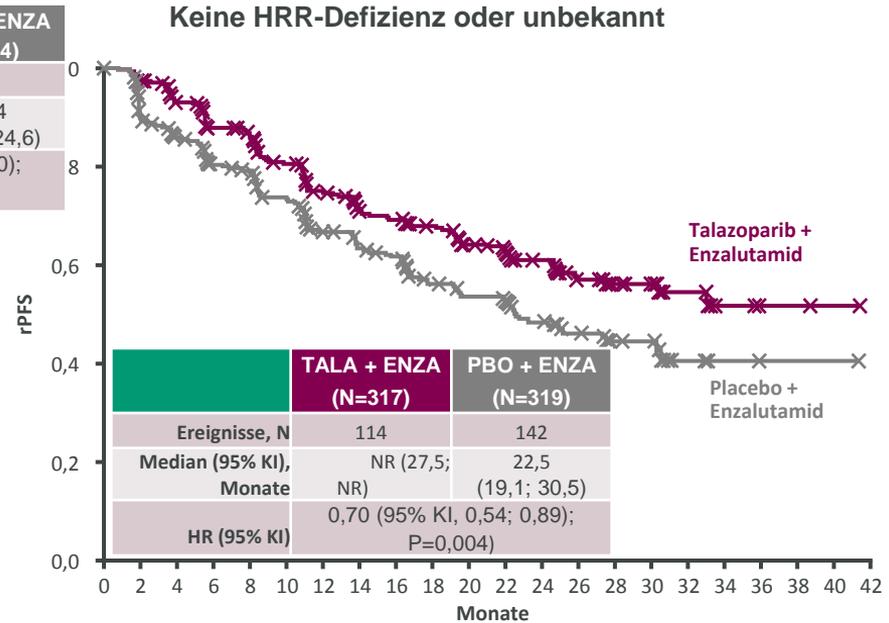
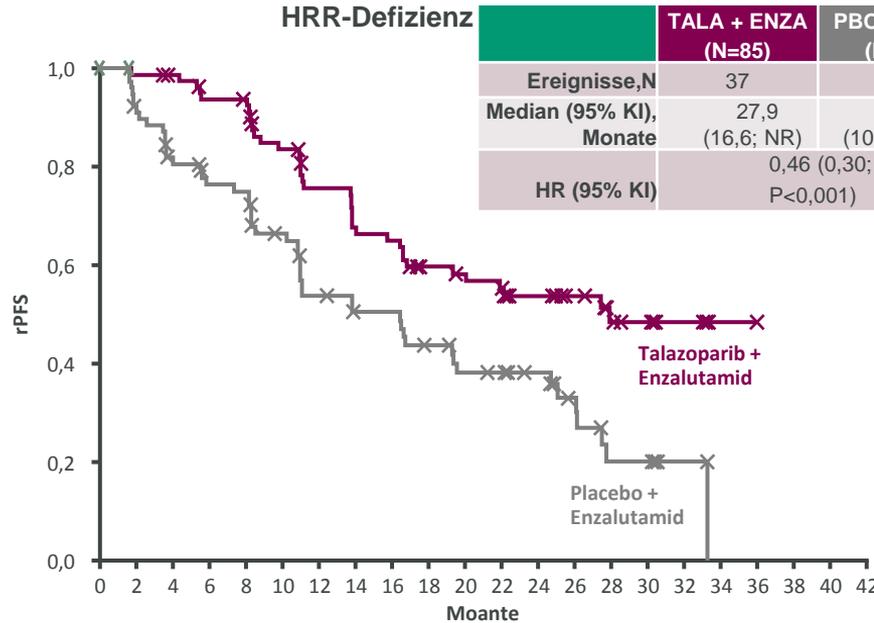
Das medianes Follow-Up für das rPFS betrug 24,9 vs 24,6 Monate

- Die Behandlung mit Talazoparib plus Enzalutamid führte zu einem um 37% verringerten Risiko für Progression oder Tod
- Es zeigt sich ein konsistenter Behandlungseffekt für das Investigator-bewertete rPFS: HR 0,64 (95%-KI, 0,50; 0,81); P<0,001

TALAPRO-2



rPFS nach BICR nach HRR-Status



Eine klinisch relevante Risikoreduktion für Progression oder Tod wurde unabhängig vom HRR-Status beobachtet

Stratifizierungsfaktor: HRR-Defizienz (Defizit vs kein Defizit oder unbekannt) als Stratifizierungsfaktor.

**Seit 06/2023 FDA Zulassung für HRR
mutierte Patienten ab 1st line mCRPC.
EMA Zulassung noch dieses Jahr?**

Häufige Nebenwirkungen der PARP-Inhibitoren allgemein

-Übelkeit und Erbrechen

-Appetitverlust

-Blutbildveränderungen (Anämien, Leukozytopenien, Neutropenien und Thrombozytopenien)

-Diarrhö

-Fatigue

-Kopfschmerzen

-Schwindel

Zusammenfassung:

- PARP-Inhibitoren alleine oder in Kombination fester Bestandteil der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms
- Gesicherter OS Vorteil bisher nur für Olaparib nach Einsatz einer NHT im MCRPC
- Am meisten profitieren von der Kombination die **HRR mutierten** Patienten, daher bleibt eine **genetische Testung vor Therapieeinleitung weiterhin sinnvoll und unbedingt notwendig** – somatisch und ggfs. Keimbahn
- gerade bei der relevanten Toxizität sollte abgeschätzt werden, wer am meisten von der Therapie profitiert

Vielen Dank

Dr.med. Nadine Biernath
FÄ für Urologie
Zusatzqualifikation: fachgebundene genetische Beratung
Sektion für Uroonkologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin