Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei Prostatakrebs: Welche Rolle spielt die Kombinationstherapie mit PARPi?

Neal Shore
Carolina Urologic Research Center,
South Carolina, USA

touch ONCOLOGY®

PARP-Inhibitoren bei Prostatakrebs: Ein tiefer Einblick in die Beweise

touch ONCOLOGY®

Haftungsausschluss

Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von genehmigten Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Genehmigungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln.

Die präsentierende Fakultät wurde von touchIME® und USF Health beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.

Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME® oder USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME oder USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.

touchIME® und USF Health übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen.

Was ist die optimale Rolle für PARPi bei mCRPC?

ADT

Die Hauptstütze der Behandlung von Prostatakrebs

Das Fortschreiten der Krankheit ist unvermeidlich

PARPis bieten Präzisionsmedizin für Patienten mit HRD-mutiertem mCRPC[1-3]

30 % der Männer mit mCRPC haben HRR-Mutationen[4]

PARPis kann lebensverlängernde Wirksamkeit für Patienten mit mCRPC und HRR-Mutationen bieten, wie bei anderen Tumoren gesehen[5]

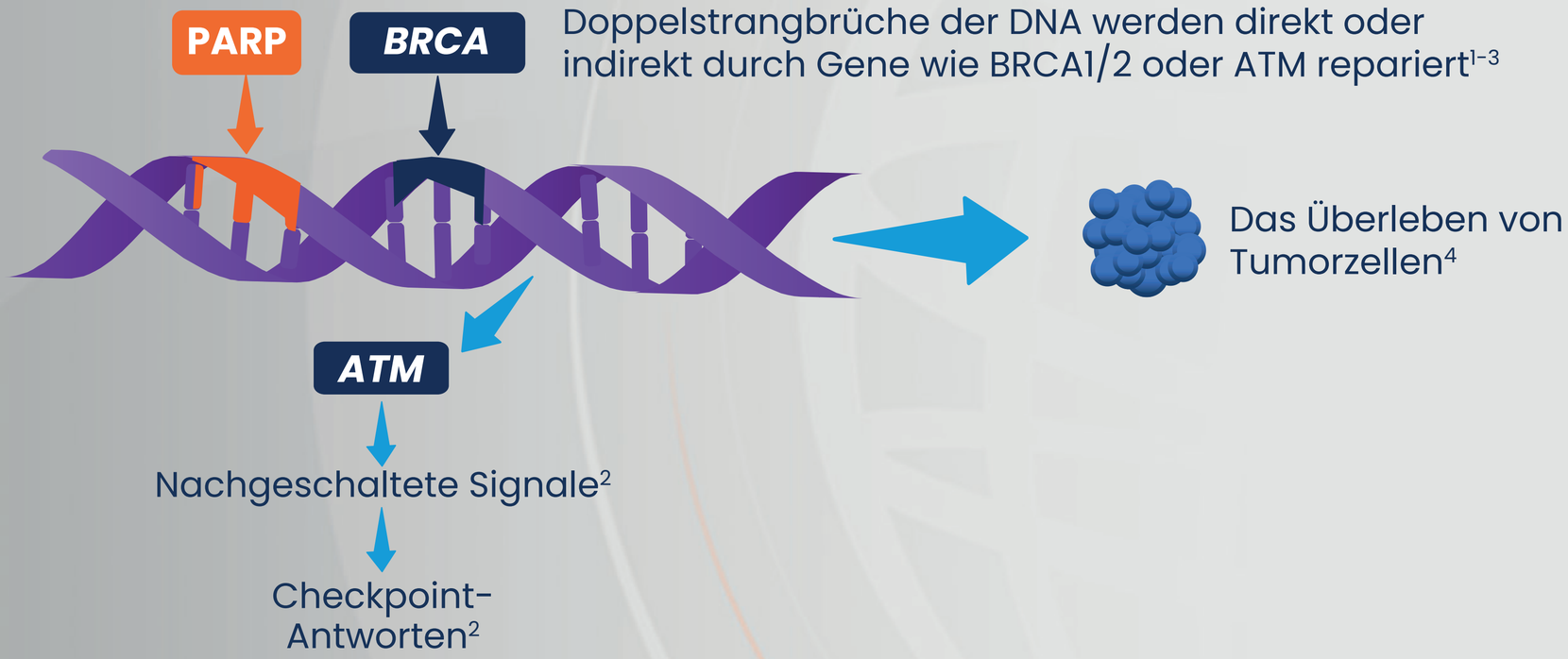
ADT, Androgenentzugstherapie; HRR, homologe Rekombinationsreparatur; mCRPC, metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs; PARPi, Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor.

1. FDA genehmigt Olaparib für HRR-Gen-mutierten metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs. 2020. Verfügbar unter www.fda.gov (Zugriff am 24. Februar 2021); 2. FDA erteilt beschleunigte Genehmigung für Rucaparib bei BRCA-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs. 2020. Verfügbar unter www.fda.gov (Zugriff am 24. Februar 2021); 3. Olaparib 100 mg Filmtabletten, SmPC. 2020. Verfügbar unter: www.medicines.org.uk (Zugriff am 24. Februar 2021); 4. Mateo J, et al. N Engl J Med. 2015;373:1697–708; 5. Mohyuddin GR, et al. BMC Cancer. 2020;20:507.

touch ONCOLOGY®

Was ist die normale Funktion von PARP?

DNA-Einzelstrangbrüche werden über PARP repariert[1]



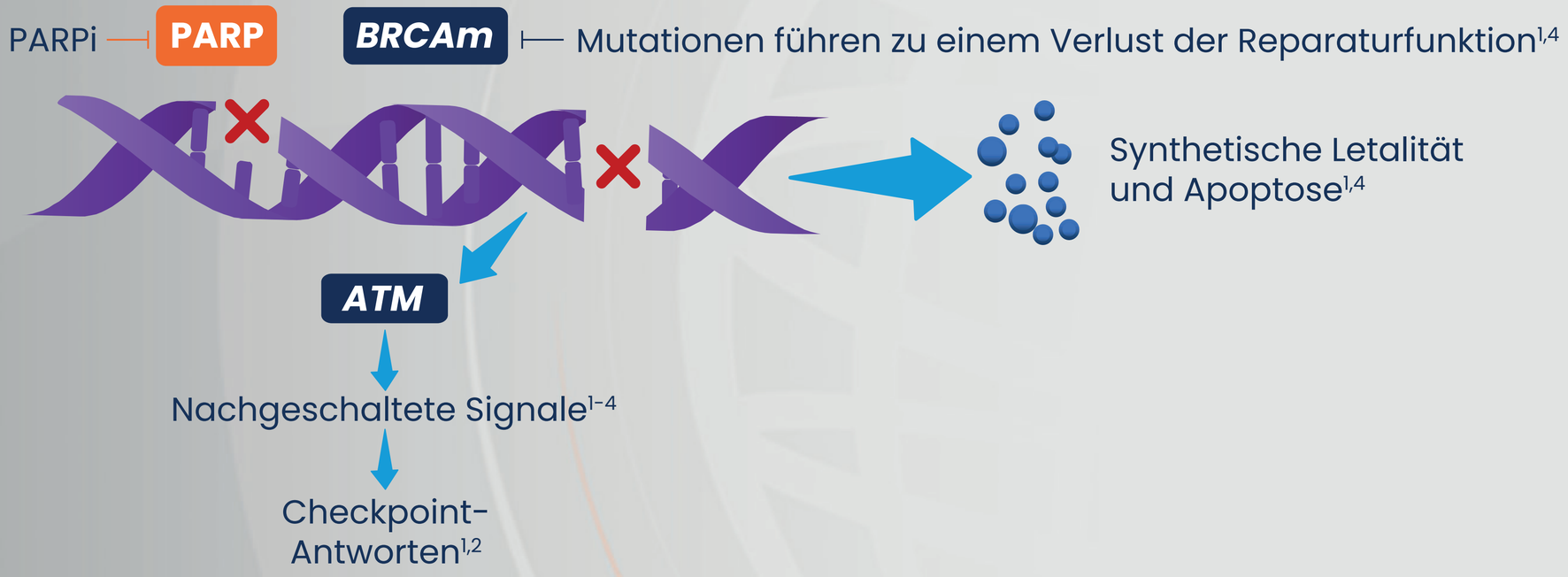
ATM, Ataxie-Teleangiektasie-mutiert; BRCA1/2, Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1 und/oder 2; PARP, Poly-ADP-Ribose-Polymerase.

1. Roy R, et al. *Nat Rev Cancer*. 2011;12:68–78; 2. Maréchal A, Zou L. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5:a012716; 3. Criscuolo D, et al. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3100; 4. Gavande NS, et al. *Pharmacol Ther*. 2016;160:65–83.

touch ONCOLOGY®

Wie funktionieren die PARPis?

DNA-Einzelstrangbrüche werden über PARP repariert[1]



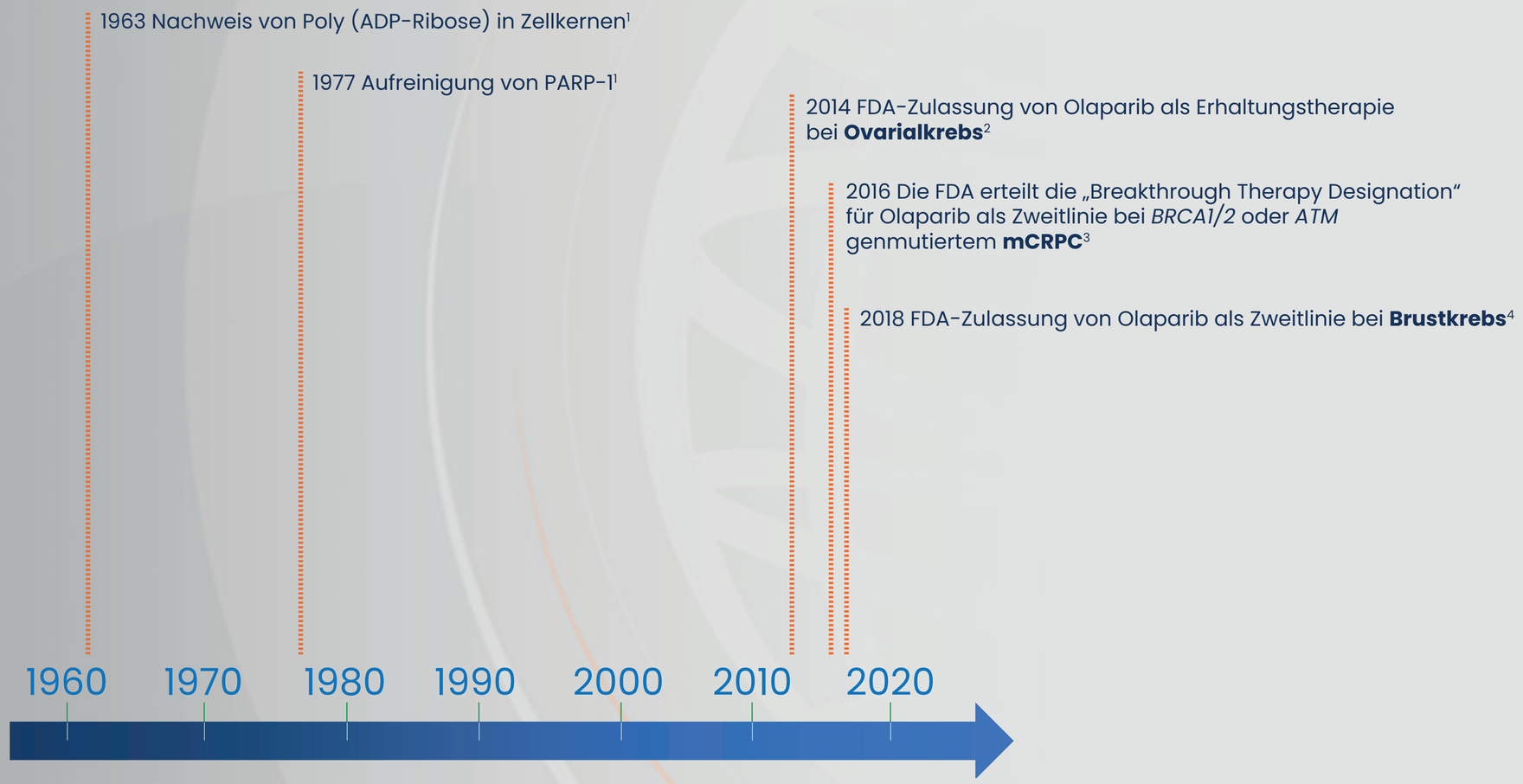
Wird der HRR-Signalweg mit einem PARP-Inhibitor und Mutationen beeinträchtigt, kommt es zu einer synthetischen letalen Interaktion, die Tumorzelle kann ihre DNA nicht mehr reparieren und es kommt zur Apoptose

BRCA1/2m, BRCA1/2-mutiert.

1. Roy R, et al. *Nat Rev Cancer*. 2011;12:68–78; 2. Maréchal A, Zou L. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5:a012716; 3. Criscuolo D, et al. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3100; 4. Gavande NS, et al. *Pharmacol Ther*. 2016;160:65–83.

touch ONCOLOGY®

PARP-Inhibitoren haben eine lange Tradition



FDA, U.S. Food and Drug Administration.
1. Rouleau M, et al. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:293–301; 2. NDA 206162 für die neuen Wirkstoffe (NME, New Molecular Entity) 3. February 2014. Verfügbar unter www.fda.gov; (Zugriff am 24. Februar 2021).
3. Martin GA, et al. *Pharmacotherapy* 2017;11:1406-14; 4. FDA genehmigt Olaparib für Keimbahn. BRCA-mutierter metastasierter Brustkrebs. 12. Januar 2018 Verfügbar unter www.fda.gov (Zugriff am 24. Februar 2021).

touch ONCOLOGY®

PARP-Inhibitoren haben eine lange Tradition

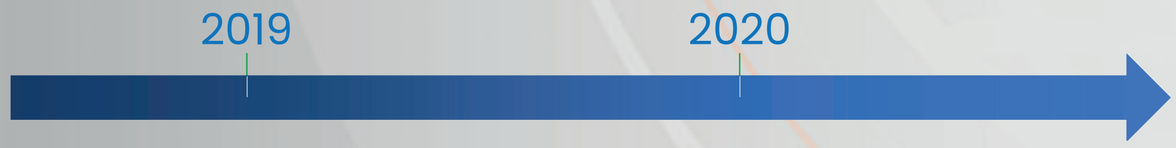
2019 FDA-Zulassung von Olaparib als Erhaltungstherapie bei **Bauchspeicheldrüsenkrebs**[1]

2019 Ergebnisse für Niraparib bei **mCRPC** (GALAHAD-Studie) vorgestellt[2]

2019 Die FDA erteilt die „Breakthrough Therapy Designation" für Niraparib als Zweitlinie bei *BRCA1/2* genmutiertem **mCRPC**[3]

2020 Ergebnisse für Olaparib, Rucaparib und Talazoparib bei **mCRPC** (TALAPRO, PROfound, TRITON2-Studien) präsentiert[4-6]

2020 Olaparib zugelassen von der FDA und Rucaparib zugelassen von der FDA und EMA für **mCRPC**[7-9]



EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur.

FDA genehmigt Olaparib für gBRCAm metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas. 27. Dezember 2019. Verfügbar unter www.fda.gov (Zugriff am 24. Februar 2021); 2. Smith MR, et al. *Ann Oncol*. 2019;30:v884–5; 3. Niraparib erhält für mCRPC die „Breakthrough Therapy Designation" durch die FDA. 4. Oktober 2019. Verfügbar unter www.cancernetwork.com (Zugriff am 24. Februar 2021); 4. de Bono J, et al. *J Clin Oncol* 2020;38 (15_suppl):5566; 5. de Bono J, et al. *N Engl J Med* 2020;382:2091–102; 6. Abida W, et al. *J Clin Oncol* 14. August 2020; 7. FDA genehmigt Olaparib für HRR-Gen-mutierten metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs. 19. Mai 2020. Verfügbar unter www.fda.gov (Zugriff am 24. Februar 2021); 8. Olaparib. Zusammenfassung der Stellungnahme. Europäische Arzneimittel-Agentur. 17. September 2020. Verfügbar unter www.fda.gov (Zugriff am 24. Februar 2021); 9. FDA erteilt beschleunigte Zulassung für Rucaparib bei BRCA-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs. 15. Mai 2020. Verfügbar unter www.fda.gov (Zugriff am 24. Februar 2021).

touch ONCOLOGY®

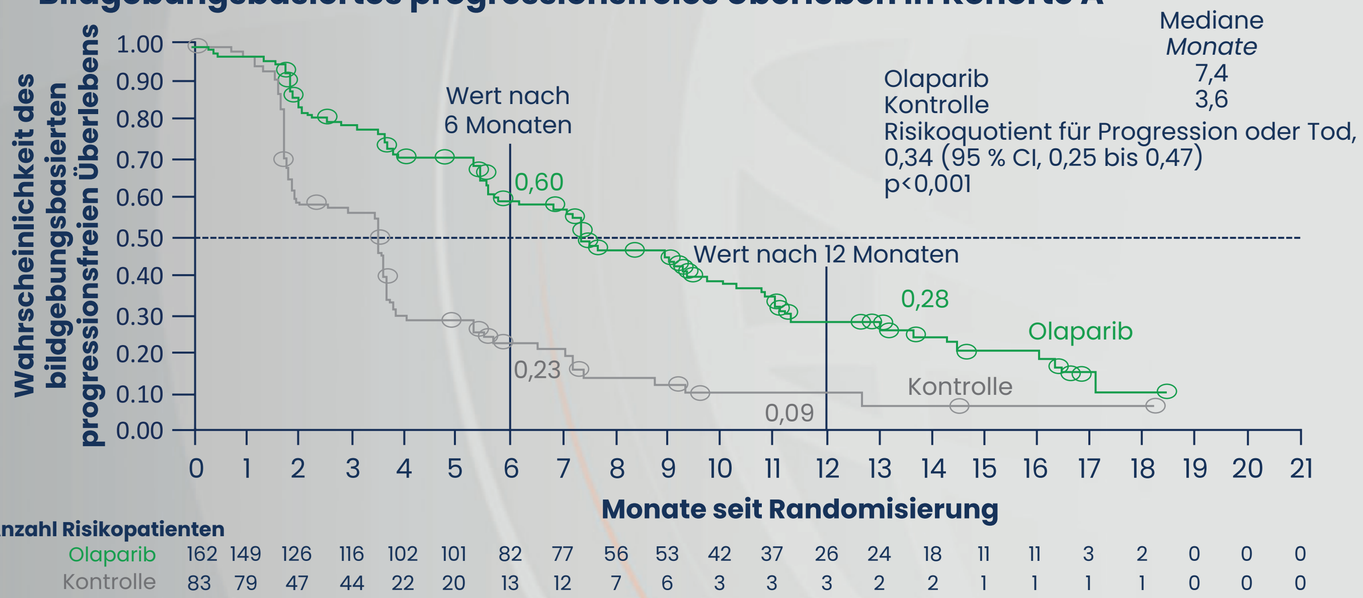
Wirksamkeit von Olaparib bei mCRPC: PROfound-Studie

Klinische Phase-III-Studie

245 Männer mit mindestens einer Veränderung in *BRCA1*, *BRCA2* oder *ATM*

Olaparib vs. Enzalutamid *oder* Abirateronazetat

Bildgebungsbasiertes progressionsfreies Überleben in Kohorte A



Anzahl Risikopatienten

Olaparib	162	149	126	116	102	101	82	77	56	53	42	37	26	24	18	11	11	3	2	0	0	0
Kontrolle	83	79	47	44	22	20	13	12	7	6	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0

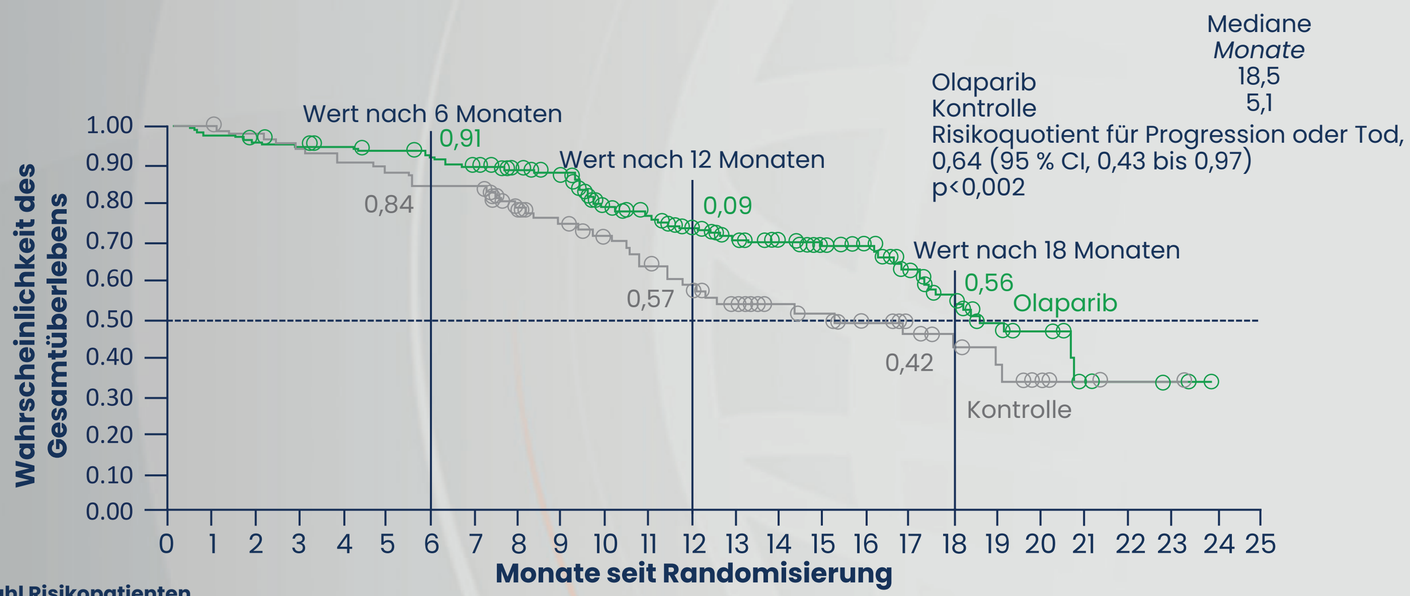
Olaparib erhöhte deutlich das PFS bei Männern mit mCRPC und einer *BRCA1/BRCA2* oder *ATM-Mutation*

CI, Konfidenzintervall; PFS, progressionsfreies Überleben.
de Bono J, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2091–102.

touch ONCOLOGY®

Wirksamkeit von Olaparib bei mCRPC: PROfound-Studie

Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens in Kohorte A



Anzahl Risikopatienten

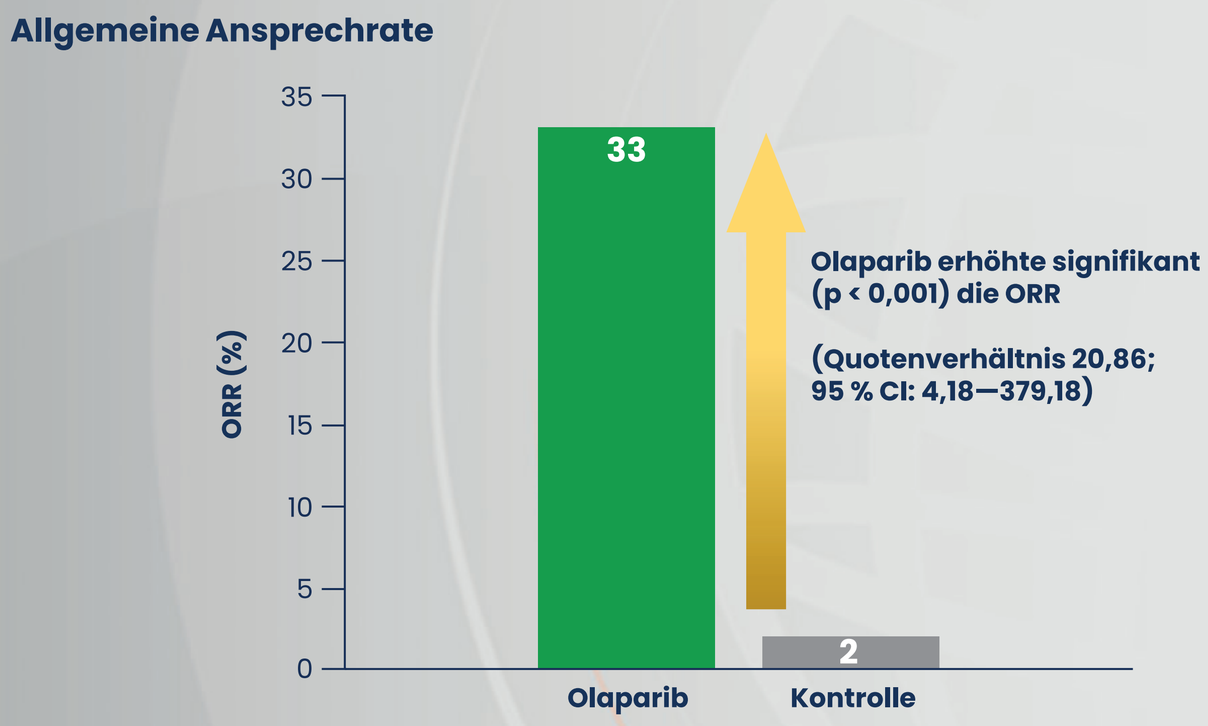
Olaparib	162	158	155	152	150	147	141	136	125	115	95	86	76	67	59	50	46	33	26	17	11	4	3	2	0	0
Kontrolle	83	82	79	76	74	72	69	69	54	50	44	40	34	29	25	23	18	15	11	9	6	3	1	1	0	0

Olaparib erhöhte signifikant das OS bei Männern mit mCRPC und einer *BRCA1/BRCA2* oder *ATM-Mutation*

OS, Gesamtüberleben.
de Bono J, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2091–102.

touch ONCOLOGY®

Wirksamkeit von Olaparib bei mCRPC: PROfound-Studie



Olaparib verbesserte auch signifikant die Zeit bis zur Schmerzprogression im Vergleich zur Kontrollgruppe (p = 0,02)

ORR, objektive Ansprechrate.
de Bono J, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2091–102.

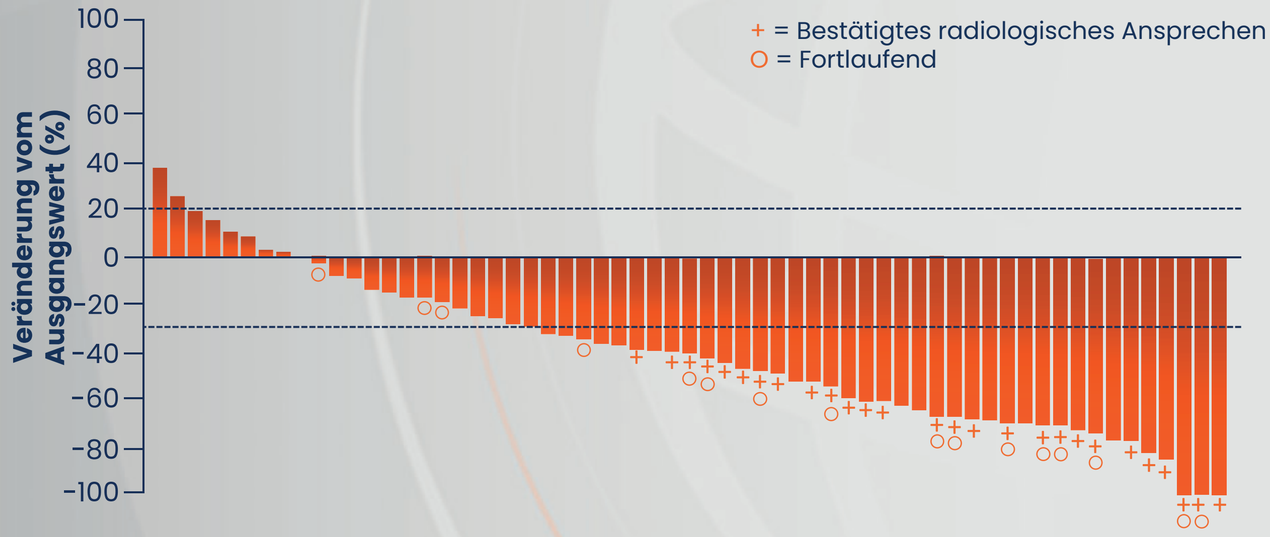
touch ONCOLOGY®

Wirksamkeit von Rucaparib bei mCRPC: TRITON2-Studie

Klinische Studie der Phase II mit Rucaparib

115 Männer mit *BRCA*-Mutationen

Vorherige Behandlung mit Androgenrezeptor-gerichteter Therapie und Taxan-basierter Chemotherapie



Rucaparib zeigte bei Männern mit *BRCA*-verändertem mCRPC ein bedeutendes Ansprechen auf Röntgenbilder und PSA und eine ORR von 43,5 %.

PSA, prostataspezifisches Antigen.

Abida W, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:3763–72.

touch ONCOLOGY®

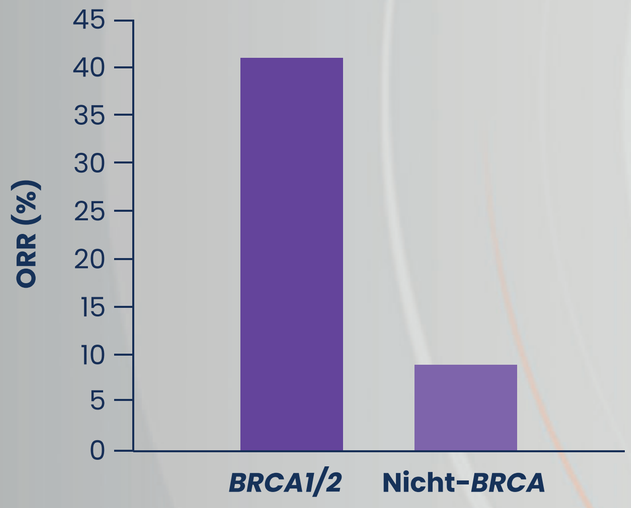
Wirksamkeit von Niraparib bei mCRPC: GALAHAD-Studie

Klinische Studie der Phase II mit Niraparib

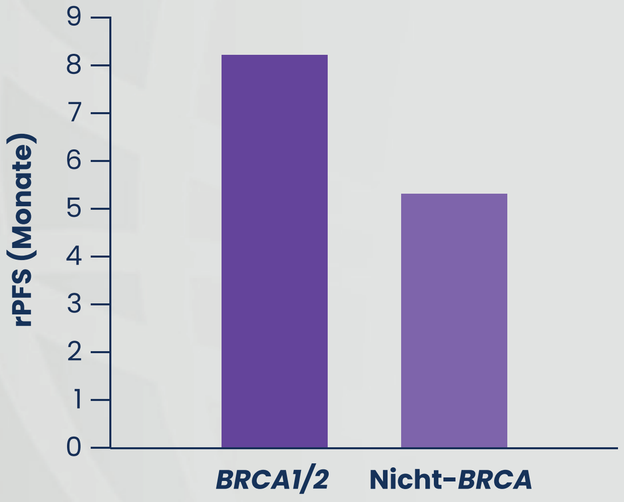
81 Männer mit mCRPC und DNA-Reparaturgen-Defiziten (n=46 mit *BRCA1/2*)

– Fortschreiten der Erkrankung unter Taxan und ART

ORR nach Mutationsstatus



Medianes rPFS



Niraparib zeigte klinische Aktivität bei Patienten mit *BRCA1/2* mCRPC im Vergleich zu Patienten mit Nicht-*BRCA*-Mutationen

ART, Androgenrezeptor-gerichtete Therapie.
Smith MR, et al. *Ann Oncol*. 2019;30:v884–5.

touch ONCOLOGY®

Wirksamkeit von Talazoparib bei mCRPC: TALAPRO-1-Studie

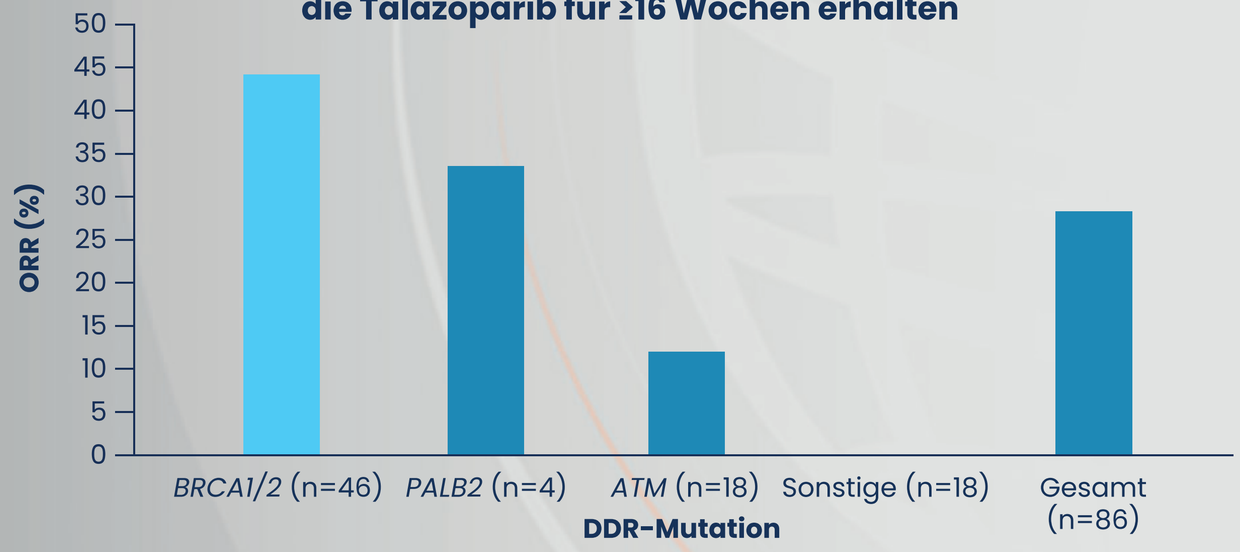
Klinische Phase-II-Studie zur Bewertung von Talazoparib

113 Männer mit messbarer Weichteilerkrankung, progressivem mCRPC und DDR-Mutation

- **Zuvor mit Docetaxel behandelt**
- **Fortschreiten der Erkrankung unter Enzalutamid oder Abirateronacetat**

Fortlaufend; Zwischenergebnisse berichtet, Datenabgrenzungstermin Dez. 2019

Bestätigte objektive Ansprechrate bei Patienten, die Talazoparib für ≥16 Wochen erhalten



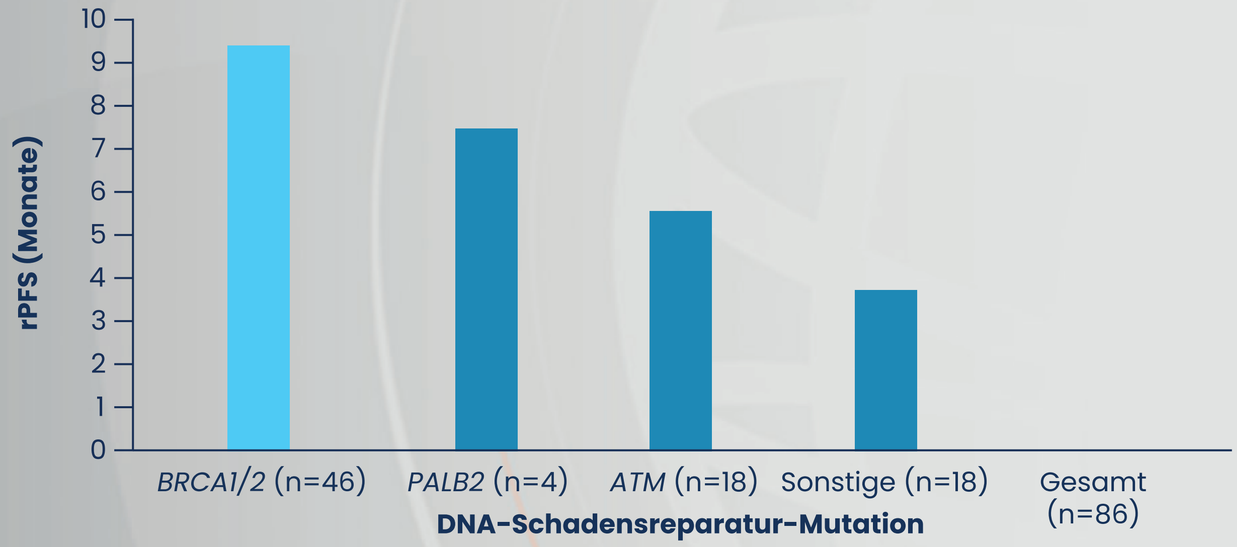
DDR, DNA-Schadensreparatur.
de Bono J, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl)5566.

touch ONCOLOGY®

Wirksamkeit von Talazoparib bei mCRPC: TALAPRO-1-Studie

Progressionsfreies Überleben bei Patienten, die Talazoparib für ≥16 Wochen erhalten

Fortlaufend; Zwischenergebnisse berichtet, Datenabgrenzungstermin Dez. 2019



Talazoparib-Monotherapie zeigt ermutigende Antitumor-Aktivität bei Männern mit Docetaxel-vorbehandeltem mCRPC und BRCA1/2-Veränderungen

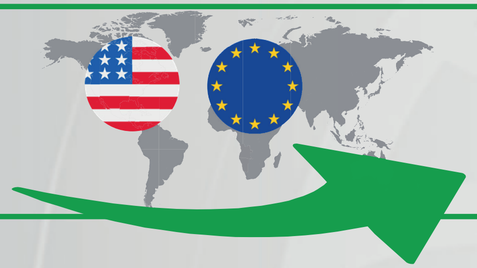
de Bono J, et al. *J Clin Onco*l. 2020;38(15_suppl):5566.

touch ONCOLOGY®

PARPis sind für mCRPC in Europa und den USA zugelassen

Olaparib

PROfound
Studienergebnisse



FDA- und EMA-Zulassung bei mCRPC[1,2]

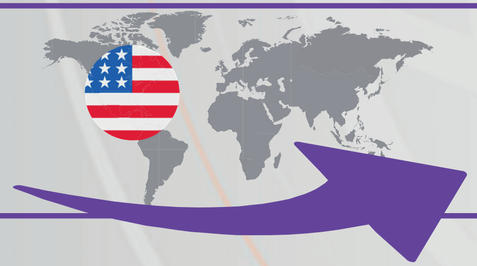
Rucaparib

TRITON2
Studienergebnisse

FDA-Zulassung bei mCRPC[3]

Niraparib

GALAHAD
Studienergebnisse



FDA-BTD bei mCRPC[4]

Talazoparib

Noch nicht zugelassen, aber klinische Studien werden bei mCRPC fortgesetzt

BTD, Breakthrough Therapy Designation.

1. FDA genehmigt Olaparib für HRR-Gen-mutierten metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs. 19. Mai 2020. Verfügbar unter www.fda.gov (Zugriff am 24. Februar 2021); 2. Olaparib. Zusammenfassung der Stellungnahme. Europäische Arzneimittel-Agentur. 17. September 2020. Verfügbar unter www.ema.europa.eu (Zugriff am 24. Februar 2021); 3. FDA erteilt beschleunigte Zulassung für Rucaparib bei BRCA-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs. 15. Mai 2020. Verfügbar unter www.fda.gov (Zugriff am 24. Februar 2021); 4. Niraparib erhält für mCRPC die „Breakthrough Therapy Designation" durch die FDA. 4. Oktober 2019. Verfügbar unter www.cancernetwork.com (Zugriff am 24. Februar 2021).

touch ONCOLOGY®

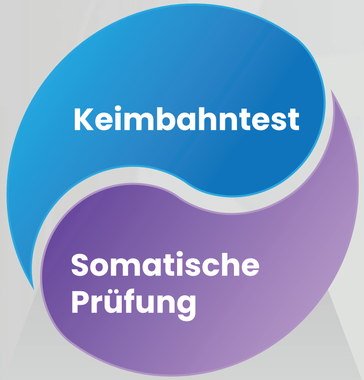
Klinische Strategien bei der Patientenauswahl für die PARP-Inhibitor-Therapie

touch ONCOLOGY®

Keimbahn- und somatische Mutationstests bei mCRPC

Keimbahntest (mit genetischer Beratung)

- Alle ≥Hochrisiko regionalen oder metastasierten Prostatakarzinome[1]
- Positive und unbekannte Familienanamnese[1]
- *BRCA1/2*-Mutation, Lynch-Syndrom und andere Mutationen[1]
- Kribriforme Histologie und intraduktales Prostatakarzinom assoziiert mit genomischer Instabilität und ungünstigen Outcomes[2]



Sowohl Keimbahn- als auch somatische Tests sind erforderlich, um alle potenziellen Patienten für PARPi zu identifizieren[4]

Somatische Prüfung

- Keimbahn positiv und negativ[3]
  - *ATM, BRCA1, PALB2*-Mutationen häufiger als somatische als Keimbahnmutationen bei mCRPC[3]
  - Somatische DDR-Mutationen können bei mCRPC häufiger vorkommen als Keimbahnmutationen[3]

Lynch-Syndrom, Keimbahnmutation in Mismatch-Reparatur-Genen.

1. NCCN-Richtlinien. Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (Zugriff am 17. Februar 2021); 2. Böttcher R, et al. *BMC Cancer*. 2018;18:8; 3. Lang SH, et al. *Int J Oncol*. 2019;55:597–616; 4. Capoluongo E, et al. *Semin Oncol*. 2017;44:187–97.

touch ONCOLOGY®

Gewebe- und Flüssigbiopsie für somatische Mutationen

Gewebebiopsie: Herausforderungen[1]

- Vielfalt an zu entnehmenden und zu archivierenden Geweben: Primärtumor, Leber, Lymphknoten, Knochen
- Knochenbiopsien sind schwierig
- Geringer Materialertrag
- Verarbeitung kann die DNA-Qualität verringern
- Tumorheterogenität und fortschreitende Evolution

Flüssigbiopsie: Lösungen?

- Minimalinvasiver, einfacher Zugang[1]
- Überwachung in Echtzeit[1]
- Wiederholung im Krankheitsverlauf zur Steuerung der Therapie[2]
- Timesampling während des Krankheitsverlaufs, wenn CTC und ctDNA hochprävalent sind
- Hohe Konkordanz zwischen Gewebe- und Flüssigbiopsien für mCRPC-Treibermutationen[3]

Die Verwendung von PARPi erfordert eine positive Biopsie[4]

CTC, zirkulierende Tumorzellen; ctDNA, zirkulierende Tumor-DNA.

1. Casanova-Salas I, et al. Eur Urol. 2021;doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.037; 2. Cheng HH, et al. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:515–21; 3. Wyatt AW, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109:djx118;
4. NCCN-Richtlinien. Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (Zugriff am 17. Februar 2021).

touch ONCOLOGY®

Leitlinienempfehlungen für PARPi bei mCRPC

Die NCCN-Richtlinien Version 3.2020 reflektieren die Ergebnisse der PROfound- und TRITON2-Studien sowie die FDA-Zulassungsempfehlungen und empfehlen PARPi für die folgenden Patienten:[1]

Olaparib

- Gen für die Reparatur der homologen Rekombination
- Anti-PPP2R2A
- Keimbahn und/oder somatisch
- Vorherige Behandlung mit Androgenrezeptor-gerichteter Therapie

Rucaparib

- Pathogene *BRCA1* oder *BRCA2*-Mutation
- Keimbahn und/oder somatisch
- Zuvor mit Androgen behandelt rezeptorgesteuerte Therapie + Taxan
- Erwägen Sie Rucaparib, wenn der Patient nicht für eine Chemotherapie geeignet ist

- **Niraparib und Talazoparib noch nicht in NCCN-Richtlinien aufgenommen**
- **Niraparib hat den Status einer Durchbruchstherapie**
- **Klinische Studien für Talazoparib bei mCRPC laufen**

EAU-Leitlinien 2020: „... PARP-Inhibitoren bieten eine aufregende neue Möglichkeit, die Therapie auf der Grundlage des Mutationsprofils in einem Tumor anzupassen."

NCCN, National Comprehensive Cancer Network; EAU, Europäische Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology)

1. NCCN-Richtlinien. Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (Zugriff am 17. Februar 2021);
2. EAU-Richtlinien. Edn. präsentiert auf dem EAU-Jahreskongress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

touch ONCOLOGY®

Sind PARPis das Richtige für meinen Patienten? Berücksichtigung der Therapieziele[1-3]

Verlängertes Überleben
Krankheitsbekämpfung und Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit

Vorbeugung von Behand-lungskomplikationen
Wie z. B. Myelosuppression, Neuropathie

Lebensqualität bewahren
Minimierung von Erschöpfung, GI-Nebenwirkungen usw.

Patientenpräferenz
Risikotolerant vs. risikoscheu

GI, gastrointestinal.

1. Saad ED. *J Clin Oncol*.2012;30:1750-4; 2. Gleave ME, et al. CMAJ. 1999;160:225–32; 2. Fallowfield L., et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2016;13:643-50.

touch ONCOLOGY®

Sind alle PARPis gleich? Berücksichtigung von PARP-Trapping und Potenz

	Olaparib	Rucaparib	Talazoparib	Niraparib
PARPi[1]	II	III	II	III
PARP-1-Allosterie[1]	Nicht-allosterisch	Allosterisch	Nicht-allosterisch	Allosterisch
Einfluss auf die PARP-1-Affinität für DNA[1]	Leichter Anstieg	Rückgang	Leichter Anstieg	Rückgang
Fangprofil[1]	Retention	Freigabe	Retention	Freigabe
IC_{50} (für PARP-1)[2]	1,94 nM[2]	1,98 nM[2]	0,57 nM[2]	3,8 nM[3]

1. Zhou P, et al. *Precis Clin Med*. 2020:3:187–201; 2. Shen Y, et al. *Clin Cancer Res*. 2013;19:5003–15; 3. Jones P, et al. *J Med Chem*. 2015;58:3302–14.

touch ONCOLOGY®

Sind alle PARPis gleich? Berücksichtigung der Verabreichung

PARPi	Verabreichungsweg	Dosierung	Hinweise zur Verabreichung
Olaparib[1]	Oral	Zweimal täglich	Keine Lebensmittelwirkung
Niraparib[2]	Oral	Einmal täglich	Keine Lebensmittelwirkung
Rucaparib[3]	Oral	Zweimal täglich	Keine Lebensmittelwirkung
Talazoparib[4]	Oral	Einmal täglich	Keine Lebensmittelwirkung

1. Olaparib 100 mg Filmtabletten, SmPC. 3. Nov. 2020. Verfügbar unter: www.medicines.org.uk/emc/product/9204/smpc#gref (Zugriff am 17. Februar 2021);
2. Niraparib 100 mg Hartkapseln, SmPC. 27. Oktober 2020. Verfügbar unter: www.medicines.org.uk/emc/product/8828/smpc#gref (Zugriff am 17. Februar 2021);
3. Rucaparib 200 mg Filmtabletten. SmPC. Dez. 2020. Verfügbar unter: www.medicines.org.uk/emc/product/10027/smpc#gref (Zugriff am 17. Februar 2021);
4. Talazoparib 0,25 mg Hartkapseln, SmPC. Sept. 2020. Verfügbar unter: https://www.medicines.org.uk/emc/product/10734/smpc#gref (Zugriff am 17. Februar 2021).

touch ONCOLOGY®

Sind alle PARPis gleich? Berücksichtigung der Sicherheit

	Olaparib	Rucaparib	Talazoparib	Niraparib
Studie	ProFOUND[1] (N=256)	TRITON2[2] (N=115)	TALAPRO-1[3] (N=113)	GALAHAD[4] (N=81)
AE (%)	**Alle Grade**			**Grad 3/4**
Anämie	46 %	43,5 %	42,5 %	29 %
Übelkeit	41 %	52,2 %	32,7 %	-
Erschöpfung/Asthenie	41 %	61,7 %	42,5 %	-
Thrombozytopenie	--		19,5 %	15 %
Neutropenie	--		13,3 %	7 %

AE, Nebenwirkungen.

1. de Bono J, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2091–102; 2. Abida W, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:3763–72; 3. de Bono J, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):5566;
4. Smith MR, et al. *Ann Oncol*. 2019;30:v884–5.

touch ONCOLOGY®

Sind alle PARPis gleich? Berücksichtigung des Metabolismus

Metabolismus

- Olaparib und Rucaparib werden durch Cytochrom P4501- metabolisiert
  - Olaparib durch CYP3A4/5[2]
  - Rucaparib durch CYP2D6 und durch CYP1A2[1]
- Niraparib wird durch Carboxylesterase-katalysierte Amidhydrolyse metabolisiert (primär hepatischer Metabolismus).[1] Keine CYP-Wechselwirkungen
- Talazoparib wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, der hepatische Metabolismus ist minimal[3]

Niereninsuffizienz

- Schwer – Olaparib[2] und Rucaparib[4] vermeiden
- Es wurden keine klinischen Studien in dieser Population durchgeführt

Hepatische Beeinträchtigung

- Vermeiden Sie Talazoparib[3] bei moderater Leberfunktionsstörung
- Vermeiden Sie Olaparib,[2] Rucaparib,[4] Talazoparib[3] bei schwerer Leberfunktionsstörung
- Es wurden keine klinischen Studien in dieser Population durchgeführt

CYP, Cytochrom.

1. LaFargue CJ, et al. *Lancet Oncol*. 2019;20:e15–e28; 2. Olaparib 100 mg Filmtabletten, SmPC. 3. Nov. 2020. Verfügbar unter: www.medicines.org.uk/emc/product/9204/smpc#gref (Zugriff am 17. Februar 2021);
3. Talazoparib 0,25 mg Hartkapseln, SmPC. Sept. 2020. Verfügbar unter: https://www.medicines.org.uk/emc/product/10734/smpc#gref (Zugriff am 17. Februar 2021);
4. Rucaparib 200 mg Filmtabletten. SmPC. Dez. 2020. Verfügbar unter: www.medicines.org.uk/emc/product/10027/smpc#gref (Zugriff am 17. Februar 2021).

touch ONCOLOGY®

Auswählen eines PARPi: Wichtige Faktoren

Zugänglichkeit

- Behördliche Zulassung
- Lokale Vorschriften und Richtlinien

Bezahlbarkeit

- Erstattung der Versicherung
- Programme für den Patientenzugang

Prüfung

- Verfügbarkeit von Proben für Mutationstests[1,2]

1. Pongor LS, et al. *Sci Rep*. 2020;10:14403; 2. Goodall J, et al. *Cancer Discov*. 2017;7:1006–17.

touch ONCOLOGY®

PARPis für mCRPC: Wo stehen wir jetzt?

Olaparib	Offene Phase-III-Studie PROfound-Studie berichtet[1]	mCRPC mit HRR-Mutationen	FDA und EMA[2,3]
Rucaparib	Phase-II-TRITON2 berichtet,[4] Phase-III-Rekrutierung[5]	mCRPC mit *BRCA*-Mutationen	FDA[6]
Niraparib	Phase-II-GALAHAD fortlaufend[7]	mCRPC mit *BRCA*-Mutationen	FDA (BTD)[8]
Talazoparib	Phase-III-TALAPRO2 fortlaufend[9]	mCRPC mit DDR-Mutationen	Noch nicht zugelassen

BTD, Breakthrough Therapy Designation.

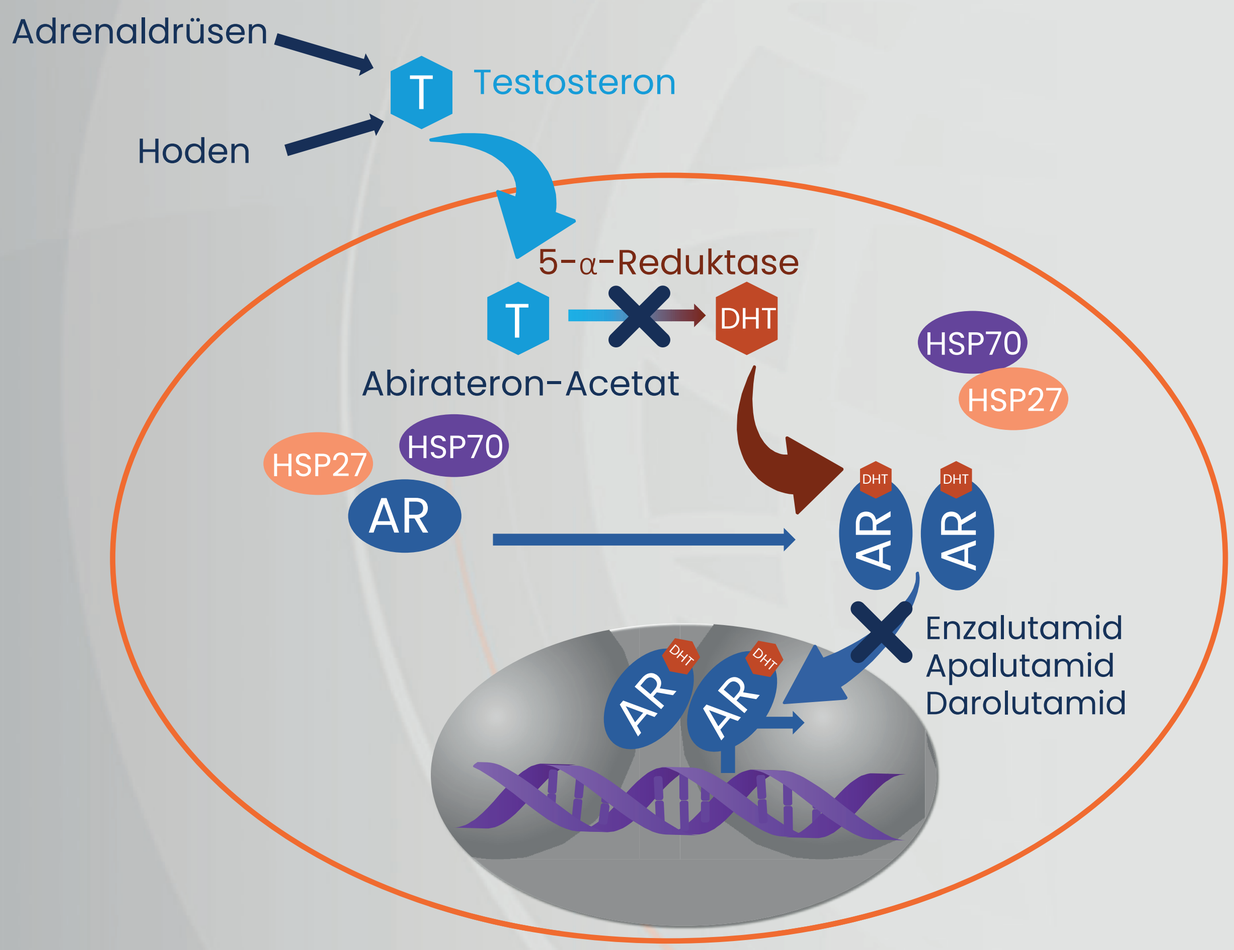
1. de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382:2091–102; 2. FDA genehmigt Olaparib für HRR-Gen-mutierten metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs. 19. Mai 2020. Verfügbar unter www.fda.gov; 3. Olaparib. Zusammenfassung der Stellungnahme. Europäische Arzneimittel-Agentur. 17. September 2020. Verfügbar unter www.ema.europa.eu; 4. Abida W, et al. J Clin Oncol. 2020;38:3763–72; 5. NCT02975934. Verfügbar unter www.clinicaltrials.gov; 6. FDA erteilt beschleunigte Zulassung für Rucaparib bei BRCA-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs. 15. Mai 2020. Verfügbar unter www.fda.gov; 7. NCT0284436. Verfügbar unter www.clinicaltrials.gov ; 8. Niraparib erhält für mCRPC die „Breakthrough Therapy Designation" durch die FDA; 9. NCT03395197. Verfügbar unter www.clinicaltrials.gov. Alle Websites abgerufen am 24. Februar 2021.

touch ONCOLOGY®

Neue und zukünftige PARP-Inhibitor-Kombinationen bei Prostatakrebs

touch ONCOLOGY®

Antiandrogen- und Androgen-Entzugstherapien sind die Hauptstütze der Prostatakrebsbehandlung



Rice MA, et al. Front Oncol. 2019;9:801.

touch ONCOLOGY®

Können PARPis in Kombination bei mCRPC eingesetzt werden? Untersuchungen laufen

PARPi
+

- Chemotherapie
- **ADT-Therapie**
- Radionuklid-Therapien
- Immun-Checkpoint-Inhibitoren
- AKT-Inhibitoren
- ATR-Inhibitoren

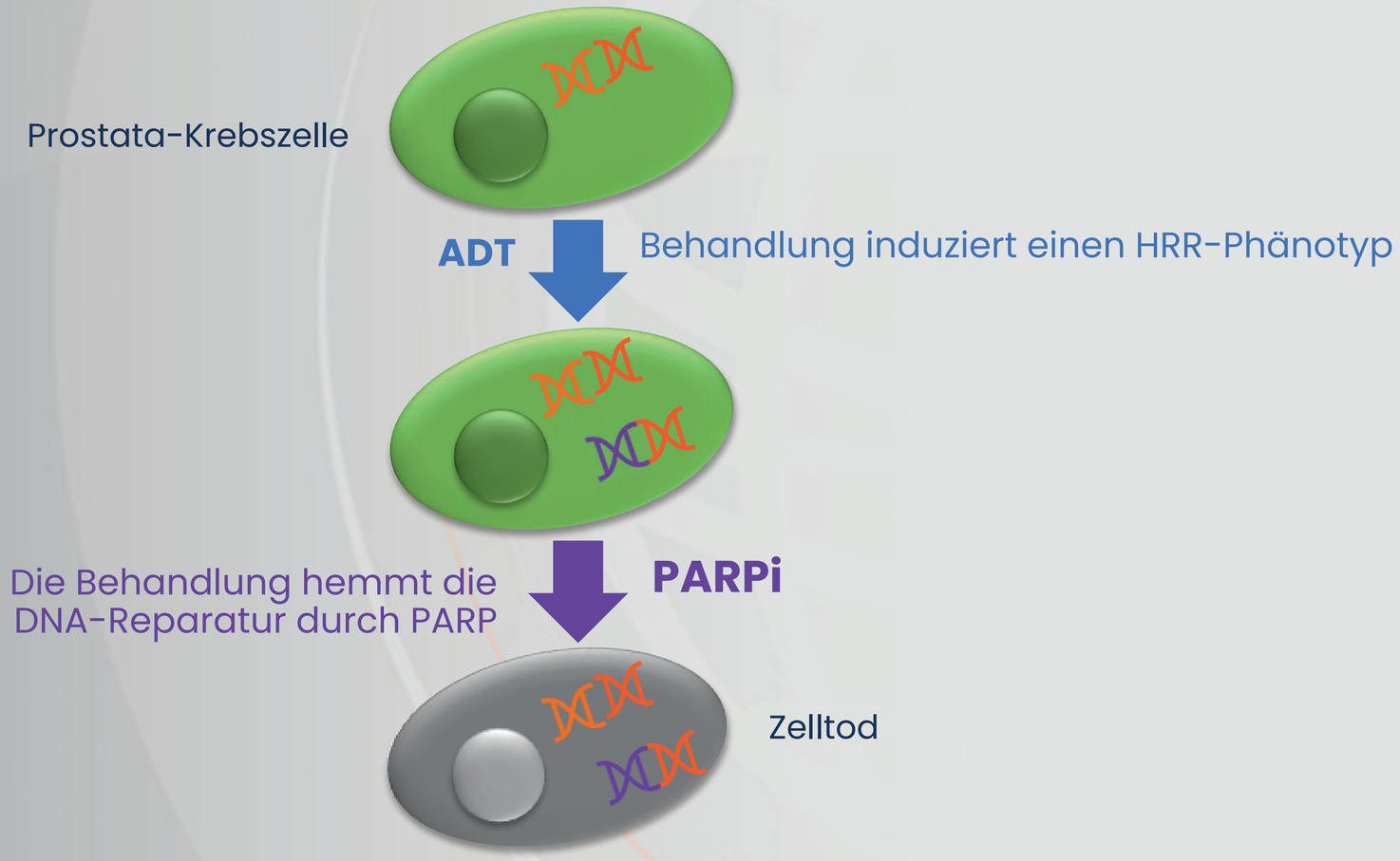
Die Kombination aus AR-Signalinhibitor + PARPi hat das größte Potenzial gezeigt, das Behandlungsparadigma von mCRPC zu verändern

AKT, Proteinkinase B, ATR, Ataxia telangiectasia mutiert und RAD3-bezogen.
Virtanen V, et al. Genes (Basel). 2019;10:565.

touch ONCOLOGY®

Gibt es eine Rationale für die Kombination von PARPis und AR-Signalinhibitoren?

Neue hormonelle Wirkstoffe induzieren Empfindlichkeit gegenüber PARP-Inhibition

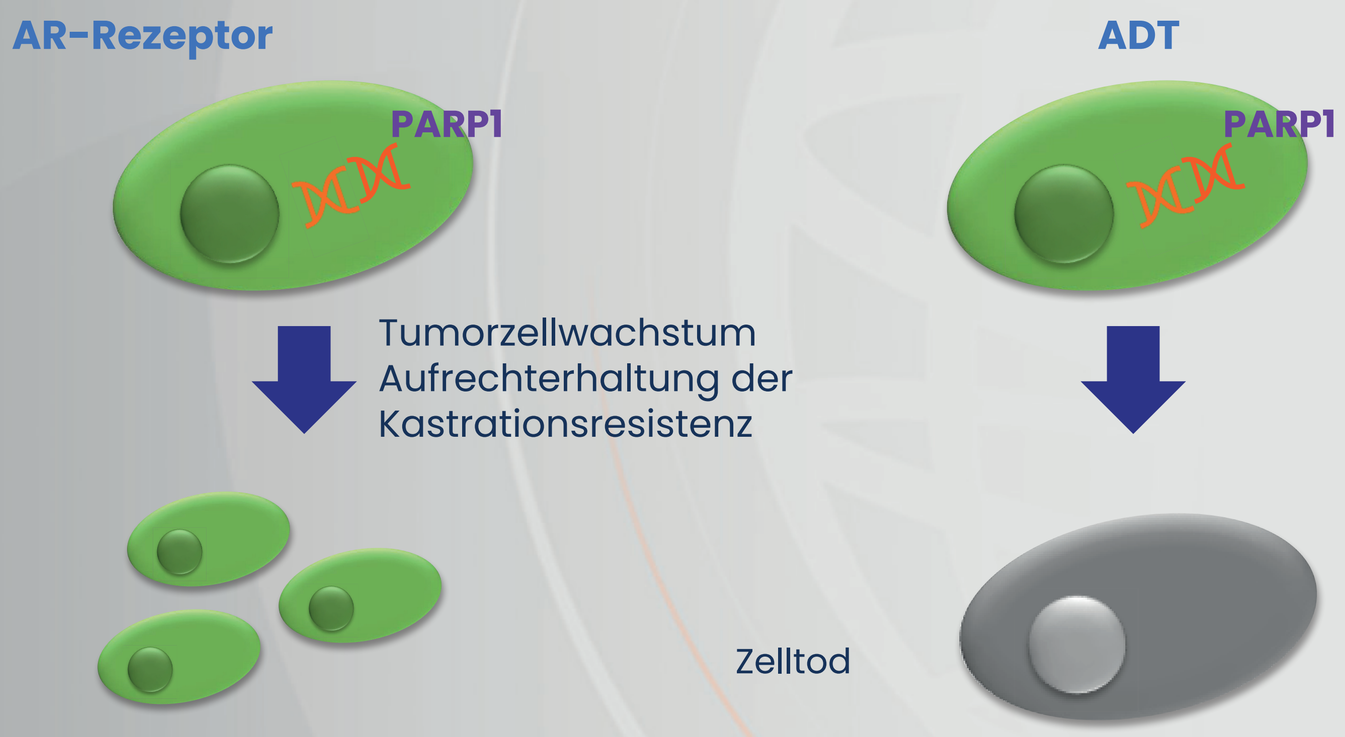


AKT, Proteinkinase B, ATR, Ataxia telangiectasia mutiert und RAD3-bezogen.
Virtanen V, et al. Genes (Basel). 2019;10:565.

touch ONCOLOGY®

Gibt es eine Rationale für die Kombination von PARPis und AR-Signalinhibitoren?

Synergie zwischen PARP1 und Hormon-Signalweg-Regulation

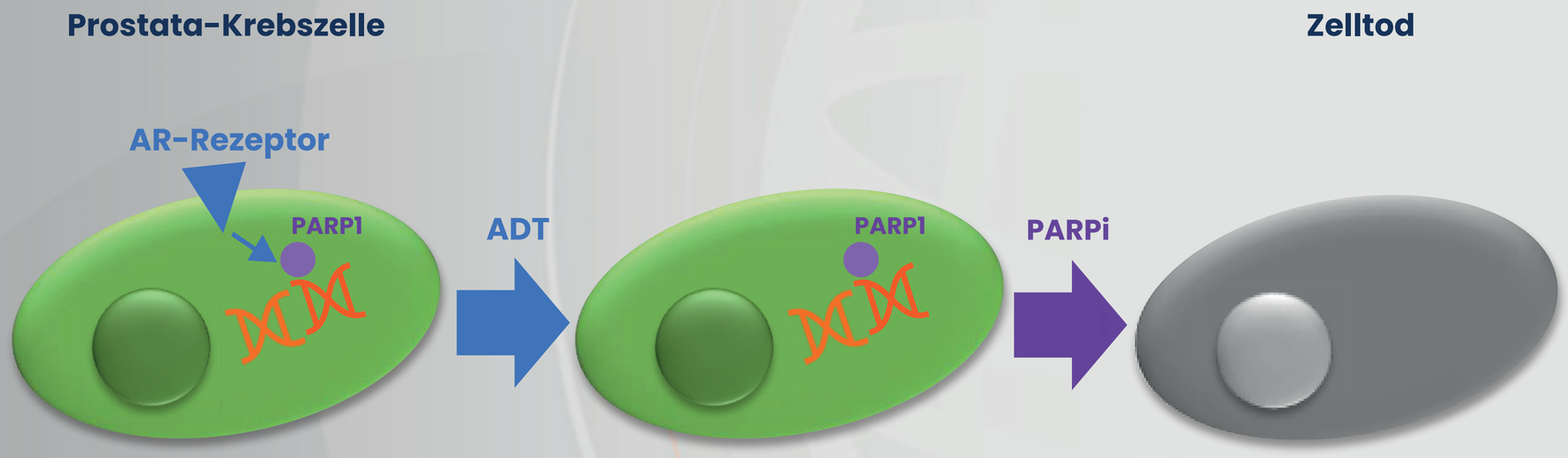


Antonarakis ES, et al. Eur Urol Oncol. 2020;3:594–611.

touch ONCOLOGY®

Was ist die optimale Rolle für PARPi bei mCRPC?

ADT regelt PARP hoch



Die Behandlung regt PARP-vermittelte Reparaturwege an

Empfindlichkeit gegenüber PARPi

Antonarakis ES, et al. Eur Urol Oncol. 2020;3:594–611.

touch ONCOLOGY®

Niraparib in Kombination mit einer ADT: MAGNITUDE-Studie

Fortlaufend ✓ Rekrutierung ✓

Klinische Phase-III-Studie

1.000 Männer

- Identifizierter DRD-Status
- Wert von ≤3 auf https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/ag/ag_forschungBPI-Kurzform.pdf, Frage 3 (schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden)
- Keine andere Behandlung in der metastasierten kastrationsresistenten Einstellung als laufende ADT und ≤4 Monate Abirateronacetat plus Prednison erhalten

Niraparib + Abirateron-Acetat + Prednison

Abirateron-Acetat + Prednison

- **Primärer Endpunkt: rPFS**
- **Sekundäre Endpunkte: OS, Zeit bis zur symptomatischen Progression, Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Chemotherapie**

DRD, DNA-Reparatur-Gendefekt.
NCT03748641. Verfügbar unter: ClinicalTrials.gov (Zugriff am 17. Februar 2021).

touch ONCOLOGY®

Olaparib in Kombination mit einer ADT: PROpel-Studie

Fortlaufend ✓ | Rekrutierung ✗ | Im Sinne der Abgrenzung abgeschlossen ✓

Klinische Phase-III-Studie

720 Männer

- Identifizierter DRD-Status
- Anhaltender Androgenentzug mit Gonadotropin-Releasing Hormonanalogon oder beidseitige Orchiektomie
- Dokumentierter Nachweis einer fortschreitenden Erkrankung
- Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten

Olaparib + Abirateron-Acetat

Abirateron-Acetat

- **Primärer Endpunkt: rPFS**
- **Zahlreiche sekundäre Endpunkte**

NCT03732820. Verfügbar unter: ClinicalTrials.gov (Zugriff am 17. Februar 2021).

touch ONCOLOGY®

Talazoparib in Kombination mit einer ADT: TALAPRO-2-Studie

Fortlaufend ✓ Rekrutierung ✓

Klinische Phase-III-Studie

1.037 Männer

- Asymptomatische oder geringfügig symptomatische Erkrankung
- Progressive Erkrankung bei Studienbeginn
- ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1
- Lebenserwartung von mindestens 12 Monaten
- Vorherige Behandlung mit NHT oder einem Taxan
- Keine vorherige Behandlung mit neuen, die Androgenachse hemmenden Mitteln

Talazoparib + Enzalutamid

Enzalutamid

- **Primärer Endpunkt: rPFS**
- **Sekundäre Endpunkte: OS; PSA-Ansprechen von ≥50 %; Zeit bis zur PSA-Progression, skelettassoziiertes Ereignis (SRE), Chemo, Antineoplastikum, Opiat-Initiation; AEs; PROs**

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NHT, neuartige Hormontherapie; PROs, Patient Reported Outcomes.
NCT03395197. Verfügbar unter: ClinicalTrials.gov (Zugriff am 17. Februar 2021).

touch ONCOLOGY®

PARPi + ADT → Synergistische Wirkung

Phase-III-Studien mit PARPi plus ADT laufen

Ergebnisse werden dringend erwartet!

Weitere Fortschritte für unsere Patienten mit mCRPC

touch ONCOLOGY®