

Parp Inhibition: nur für wenige oder für alle?

Prof. Dr. Carsten Grüllich

16.10.23



JAHRESTAGUNG

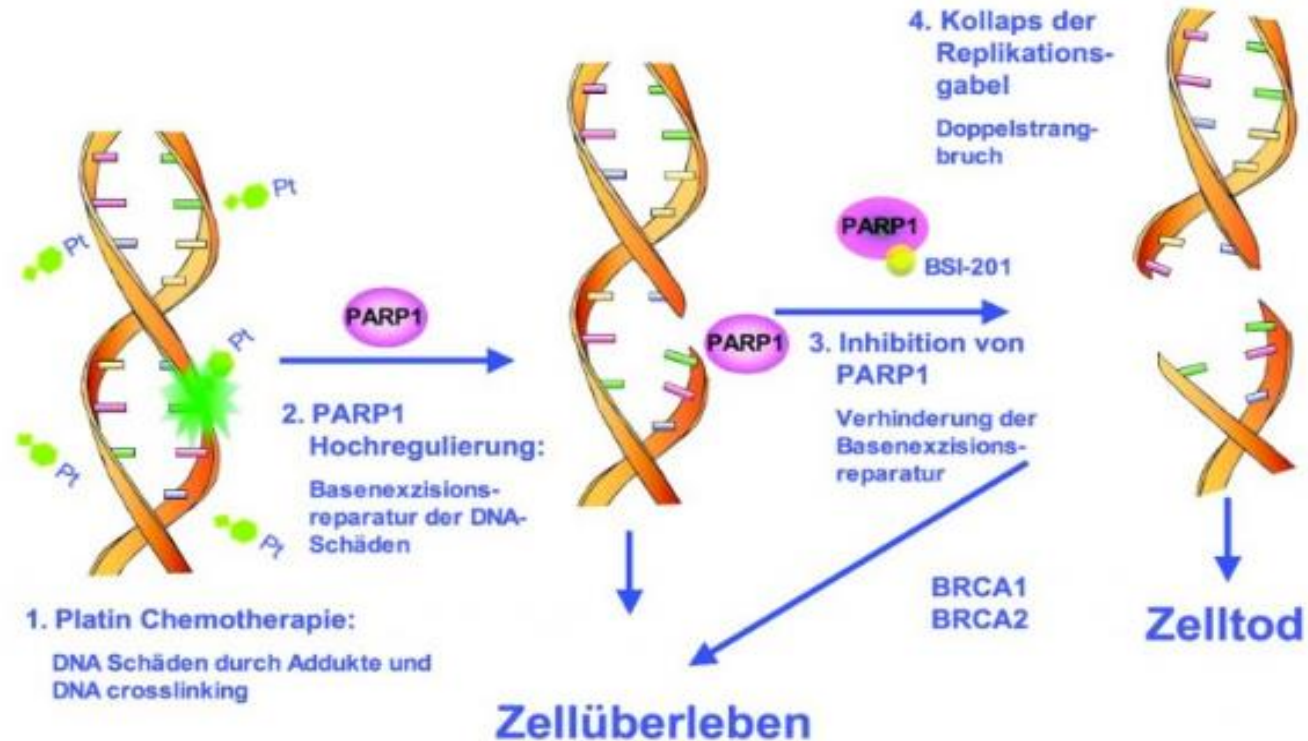
Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen
und Schweizerischen Gesellschaften für
Hämatologie und Medizinische Onkologie

www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com



Parp: Synthetische Lethalität bei BRCA Defizienz (HRD)

PARP-Inhibitor: Wirkungsweise



Parp Inhibitor Zulassung

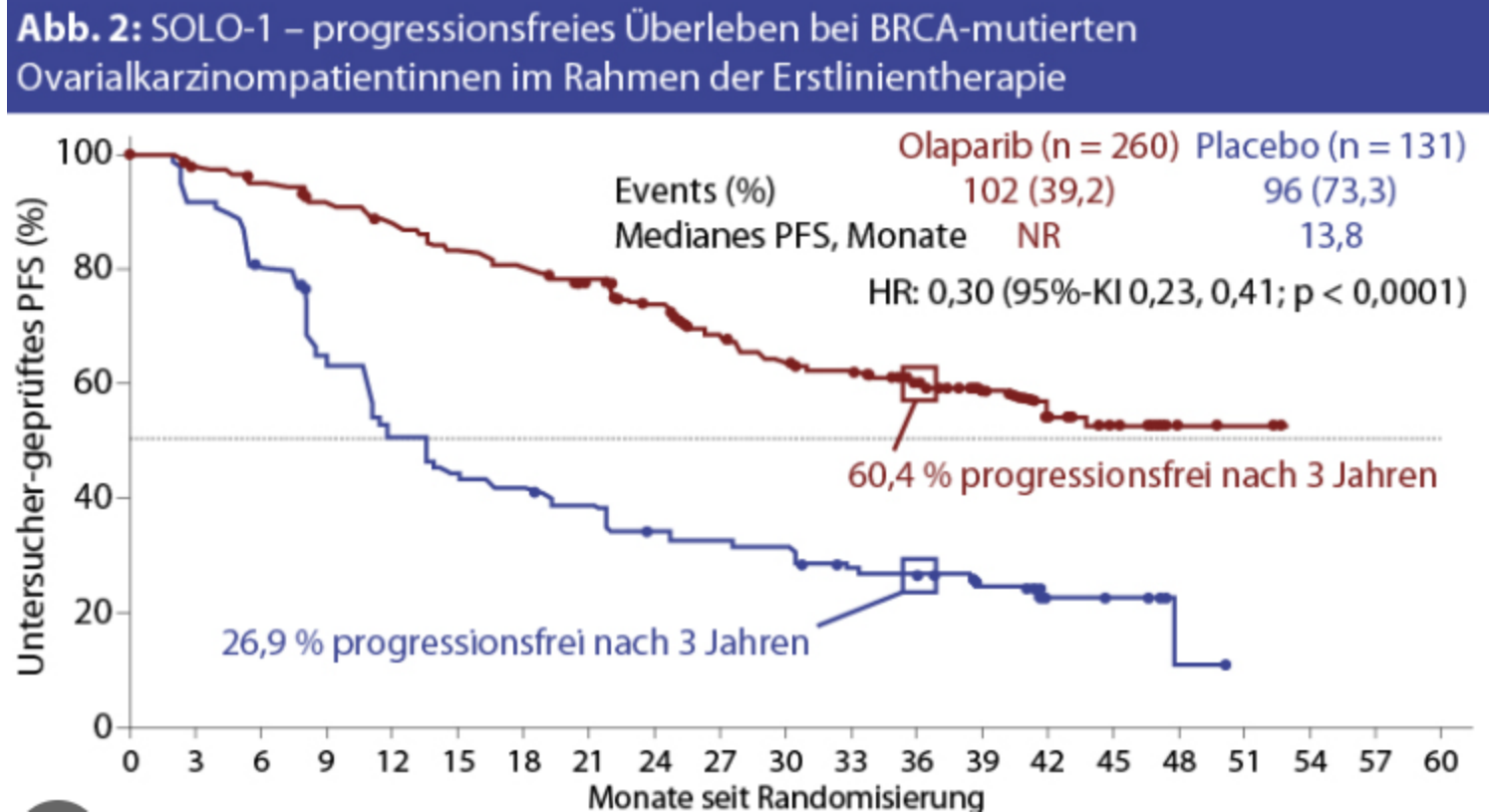
Ovarialkarzinom: -Erhaltung Olaparib für BRCA mutierte
-Niraparib unabhängig von Mutation

Mammakarzinom: -Erhaltung für BRCA mut.

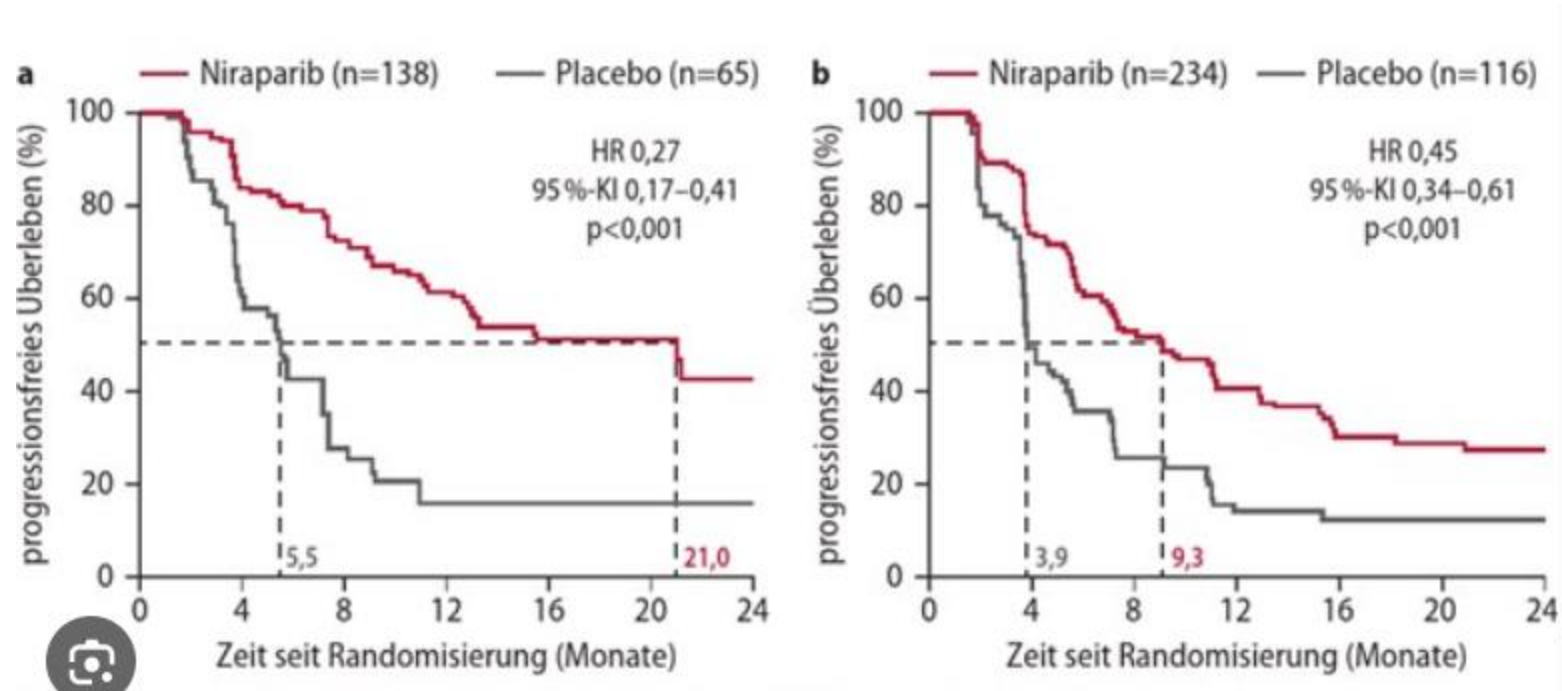
Pankreaskarzinom: -Erhaltung für BRCA mutierte

Prostatakarzinom: -mCRPC für BRCA mutierte nach NAA
-mCRPC 1st Linie mit Abirateron wenn eine Chemotherapie
nicht indiziert ist

Olaparib Standard in der Erhaltungstherapie beim BRCA mutierten Ovarialkarzinom




Niraparib beim Ovarialkarzinom (Erhaltung)



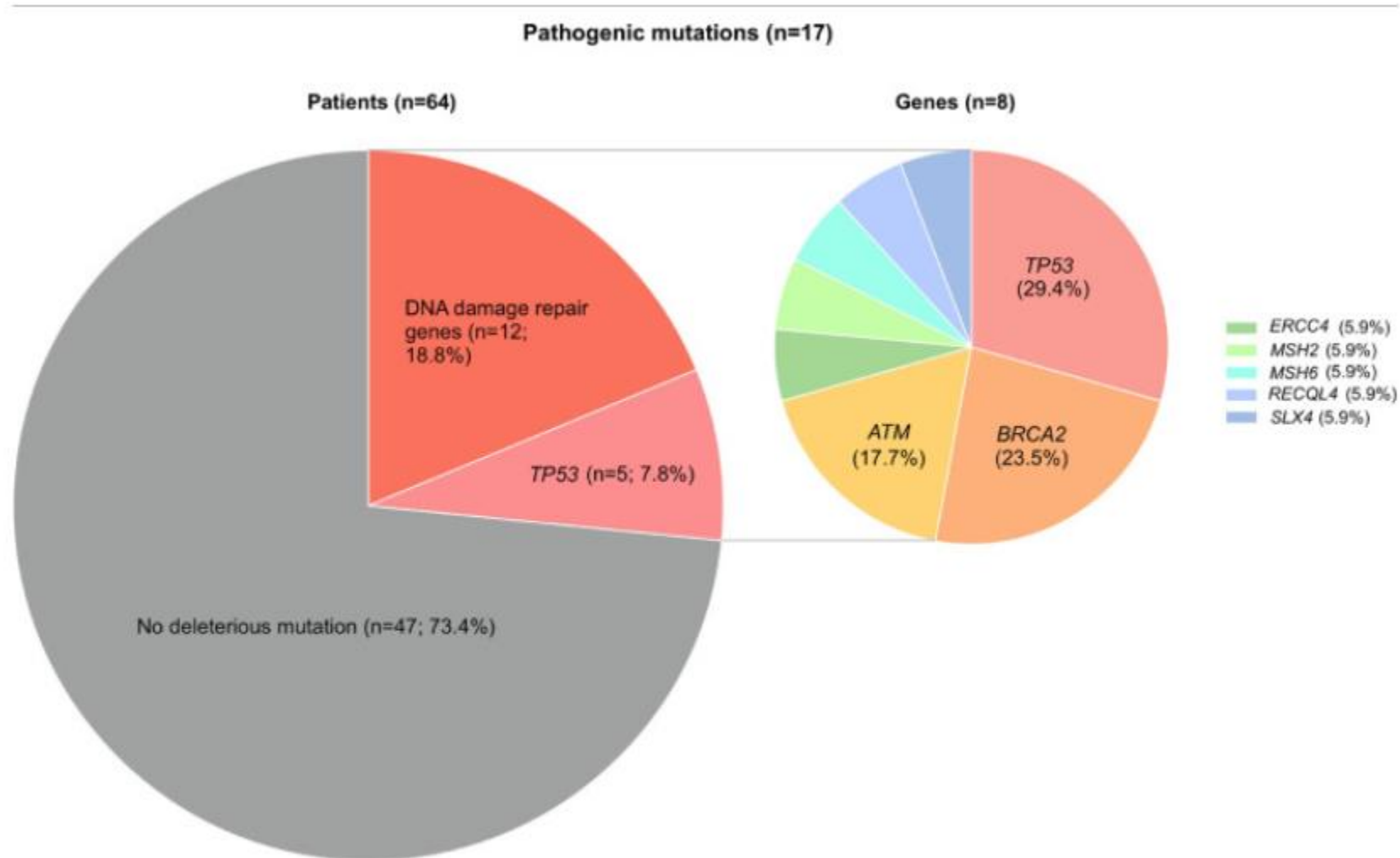
PARP-Inhibitor beim Prostatakarzinom BRCA und HRD-Defizienz (Heidelberg study)

Laboratory-Prostate cancer

High prevalence of DNA damage repair gene defects and *TP53* alterations in men with treatment-naïve metastatic prostate cancer – Results from a prospective pilot study using a 37 gene panel

Cathleen Nientiedt M.D.^{a b 1}, Volker Endris Ph.D.^{c 1}, Maximilian Jenzer M.D.^{a b},
Josef Mansour M.D.^d, Nassim Tawanaie Pour Sedehi M.D.^d, Carine Pecqueux M.D.^d,
Anna-Lena Volckmar Ph.D.^c, Jonas Leichsenring M.D.^c, Olaf Neumann Ph.D.^c,
Martina Kirchner Ph.D.^c, Shirin Hoveida^a, Philippa Lantwin^a, Katrin Kaltenecker M.D.^d,
Svenja Dieffenbacher M.D.^d, Claudia Gasch M.D.^d, Luisa Hofer M.D.^d, Desiree Franke M.D.^d,
Georgi Tosev M.D.^d, Magdalena Görtz M.D.^d, Viktoria Schütz M.D.^d, Jan-Philipp Radtke M.D.^d,
Joanne Nyarangi-Dix M.D.^d, Gencay Hatiboglu M.D.^d, Tobias Simpfendörfer M.D.^d,
Gita Schönberg M.D.^d, Sanjay Isaac M.D.^d, Dogru Teber M.D.^d, Stefan A. Koerber M.D.^e,
Georgia Christofi M.D.^b, Elena Czink M.D.^b, Rebecca Kreuter M.D.^b, Leonidas Apostolidis M.D.^b,
Clemens Kratochwil M.D.^{f g}, Frederik Giesel M.D.^{f g}, Uwe Haberkorn M.D.^{f g}, Jürgen Debus M.D.^e,
Holger Sültmann Ph.D.^h, Stefanie Zschäbitz M.D.^b, Dirk Jäger M.D.^b, Anette Duensing M.D.^{d i j},
Peter Schirmacher M.D.^c, Carsten Grüllich M.D.^b, Markus Hohenfellner M.D.^d,
Albrecht Stenzinger M.D.^{c #}  , Stefan Duensing M.D.^{a d #}  

Prevalenz von DNA-Repair Mutationen

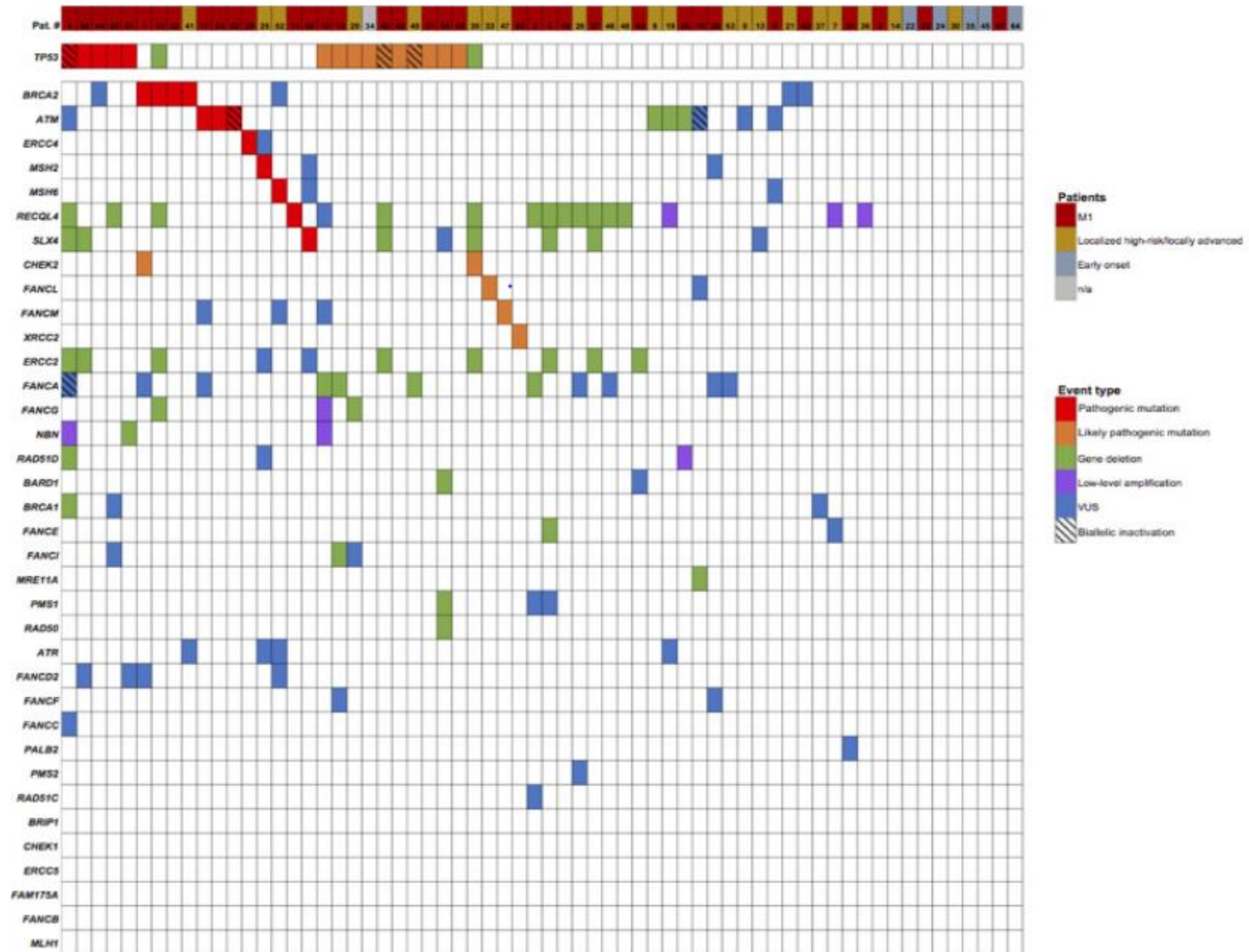


Patientencharakteristika

	<i>Pathogenic mutation</i>	<i>No pathogenic mutation</i>	<i>P value</i>			
Patients				c/pT stage		0.06**
(n)	17	47		T2	0	12 (25.5%)
Age at diagnosis	57 years	57 years	n.s.*	T3	7 (41.2%)	18 (38.3%)
median (range)	(49-76 years)	(40-80 years)		T4	5 (29.41%)	9 (19.1%)
PSA at diagnosis	21 ng/ml	20 ng/ml	n.s.*	Tx	5 (29.4%)	8 (17%)
median (range)	(5-1892ng/ml)	(1-1069ng/ml)		c/pN stage		n.s.**
Risk Group/Gleason Score			0.025**	N0	2 (11.8%)	15 (31.9%)
2 (3+4)	0	10 (21.3%)		N1	12 (70.6%)	25 (53.2%)
3 (4+3)	2 (11.8%)	1 (2.1%)		Nx	3 (17.6%)	7 (14.9%)
4 (8)	1 (5.9%)	8 (17%)		cM stage		0.02**
5 (9+10)	14 (82.4%)	27 (57.4%)		cM0	3 (17.6%)	25 (53.2%)
non-determinable	0	1 (2.1%)		cM1	14 (82.4%)	22 (46.8%)

Undeterminable Gleason score and unknown T/N/M- stage were excluded from the analyses.

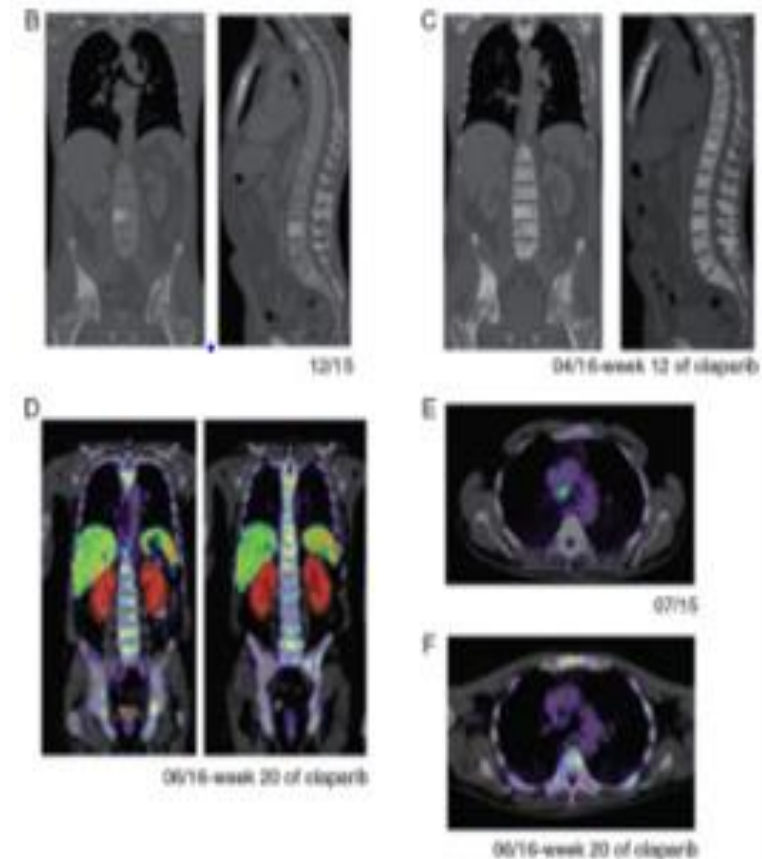
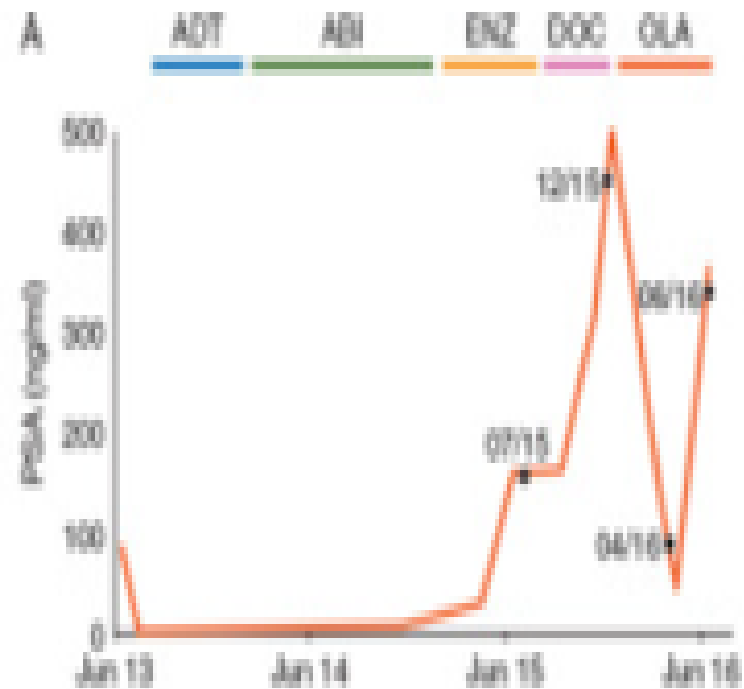
Mutations-Deletions-Muster




PARP inhibition in *BRCA2*-mutated prostate cancer

C. Nientiedt • Y. Tolstov • A.-L. Volckmar • V. Endris • D. Bonekamp • U. Haberkorn • D. Jäger • H. Sültmann • A. Stenzinger • M. Hohenfellner • C. Grüllich ✉ • S. Duensing • [Show less](#)

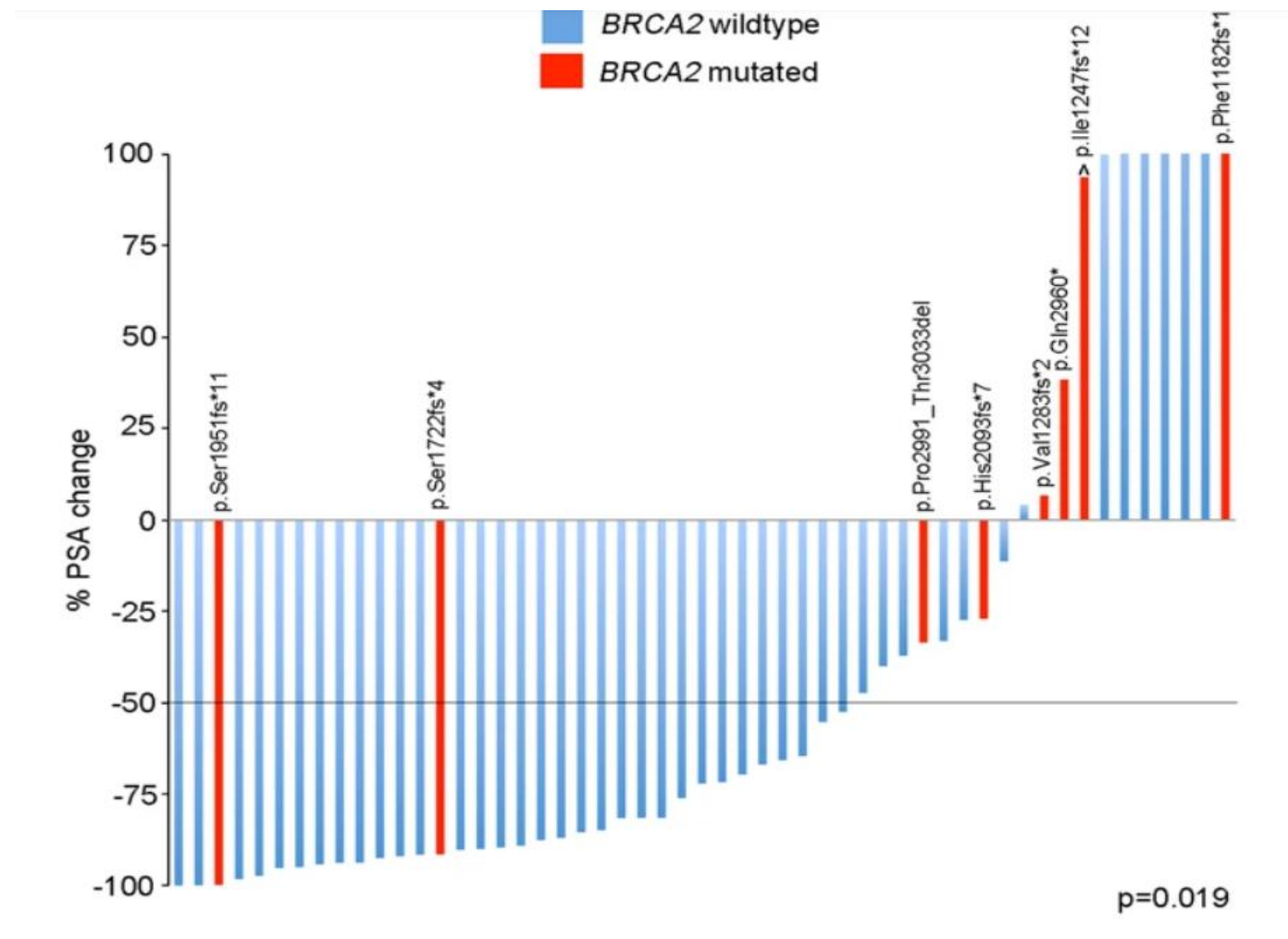
[Open Archive](#) • DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw445>



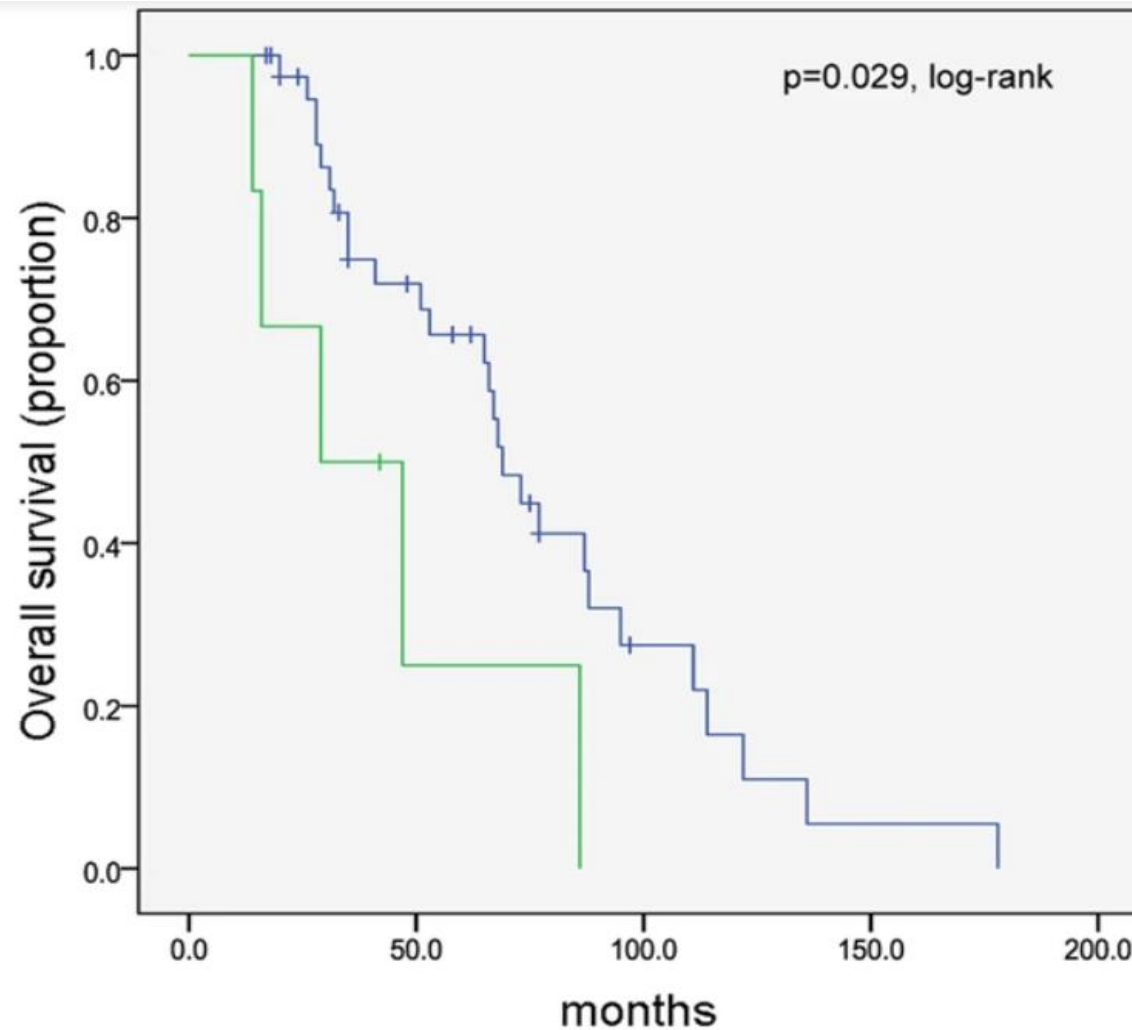
Mutations in *BRCA2* and taxane resistance in prostate cancer

[Cathleen Nientiedt](#), [Martina Heller](#), [Volker Endris](#), [Anna-Lena Volckmar](#), [Stefanie Zschäbitz](#), [María A. Tapia-Laliena](#), [Anette Duensing](#), [Dirk Jäger](#), [Peter Schirmacher](#), [Holger Sültmann](#), [Albrecht Stenzinger](#), [Markus Hohenfellner](#), [Carsten Grüllich](#) & [Stefan Duensing](#) 

Scientific Reports **7**, Article number: 4574 (2017) | [Cite this article](#)



Geringeres Überleben mit BRCA-Mutation

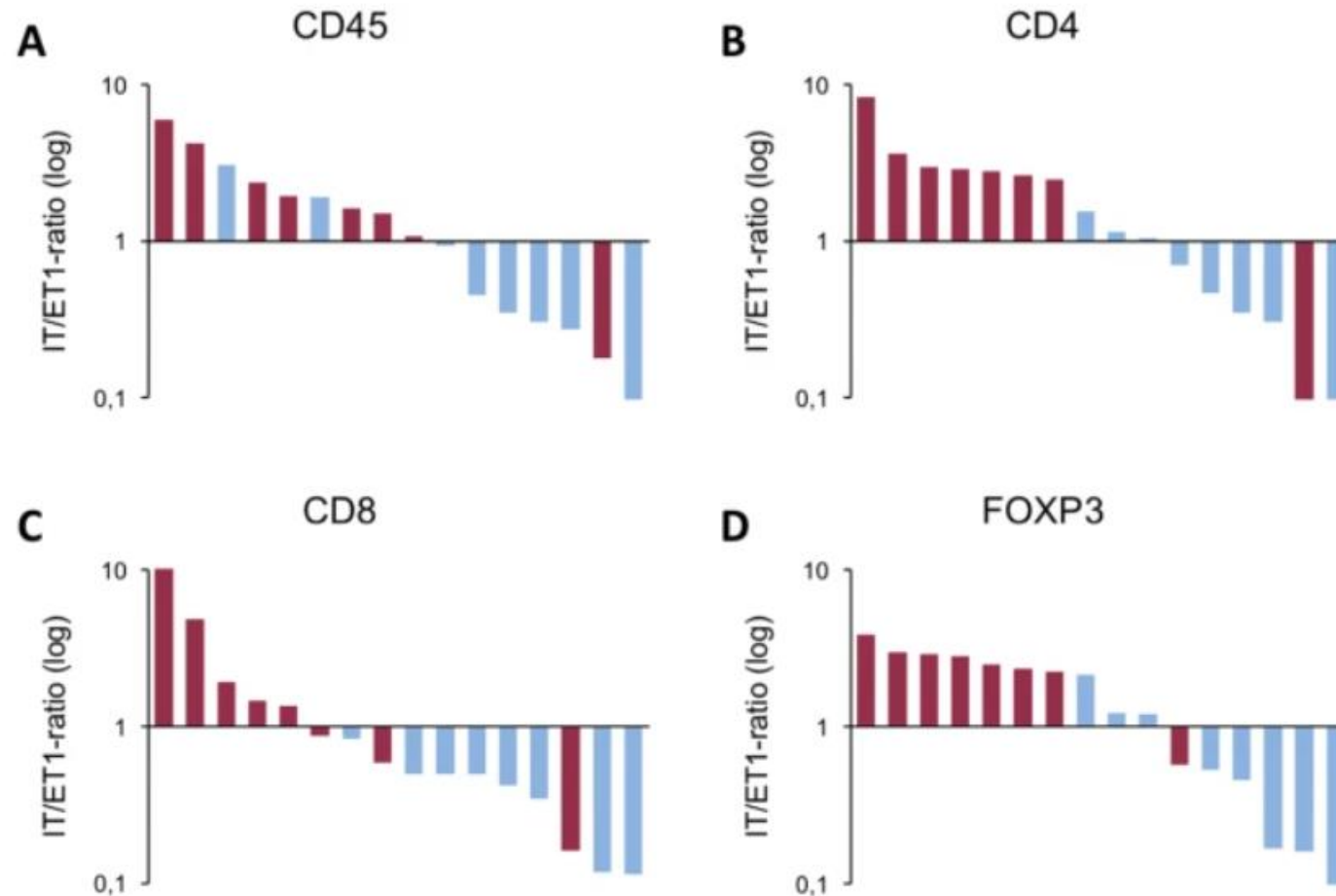


BRCA-Mutationen bestimmen das Immun-Umfeld des Tumors (Prostatakarzinom)

Fig. 5

Verhältnis
Intratumoral/
Extratumoral

Rot: BRCA2
mutierte Tumore



Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Johann de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Joaquin Mateo, M.D., Ph.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Neal Shore, M.D., Shahneen Sandhu, M.D., Kim N. Chi, M.D., Oliver Sartor, M.D., Neeraj Agarwal, M.D., David Olmos, M.D., Ph.D., Antoine Thiery-Vuillemin, M.D., Ph.D., Przemyslaw Twardowski, M.D., [et al.](#)

Article

Figures/Media

Metrics

May 28, 2020

N Engl J Med 2020; 382:2091-2102

DOI: 10.1056/NEJMoa1911440

[27 References](#)

[1049 Citing Articles](#)

[Letters](#)

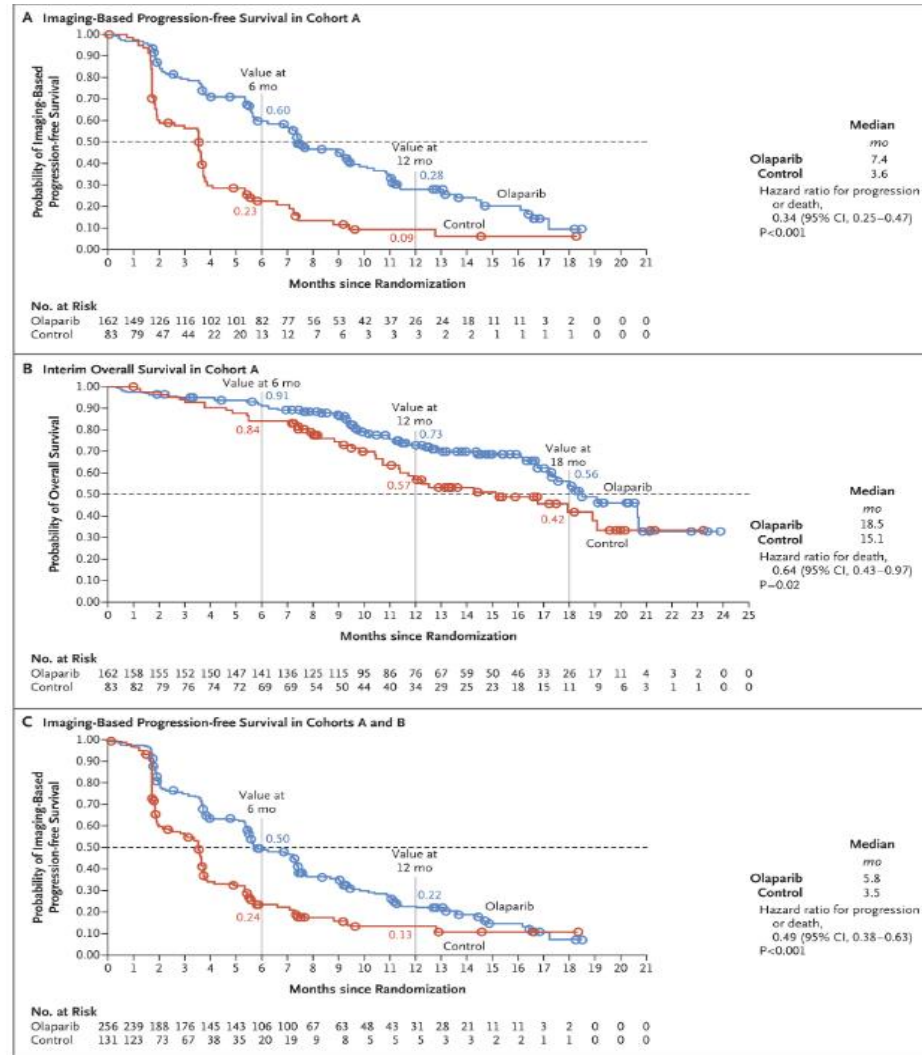
Profound Studie:

-mCRPC, Progreß unter Enzalutamid oder Abiraterone

-Olaparib vs Enzalutamid oder Abirateron (Phy choice)

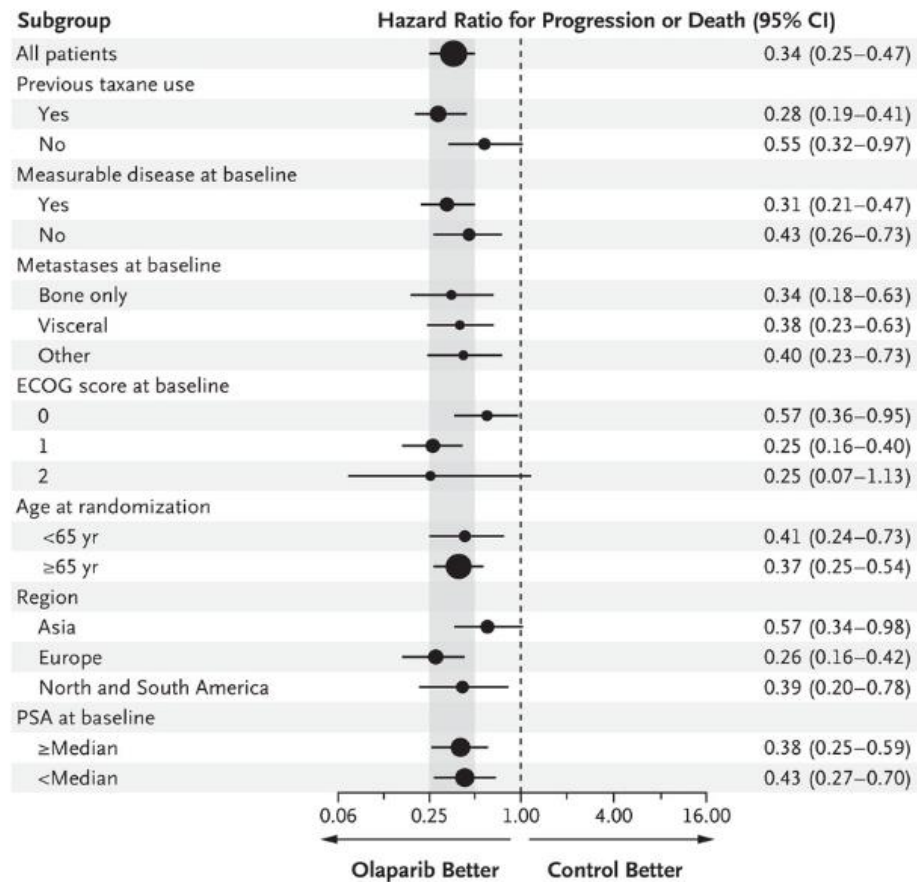
-Molekular Startifiziert: Kohorte A (BRCA 1/2, ATM), Kohorte B (andere HRD Mutationen)

Profound: Survival

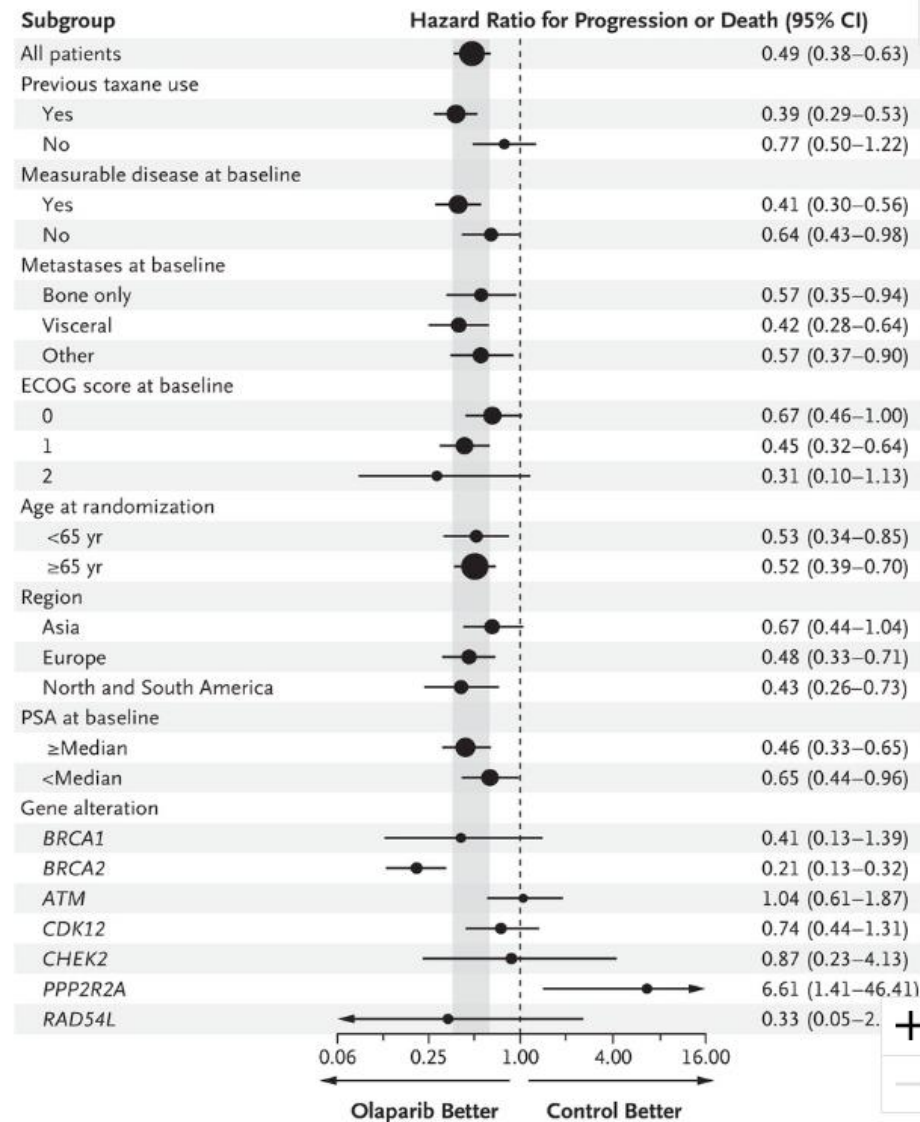


Profound Subgruppen

A Cohort A



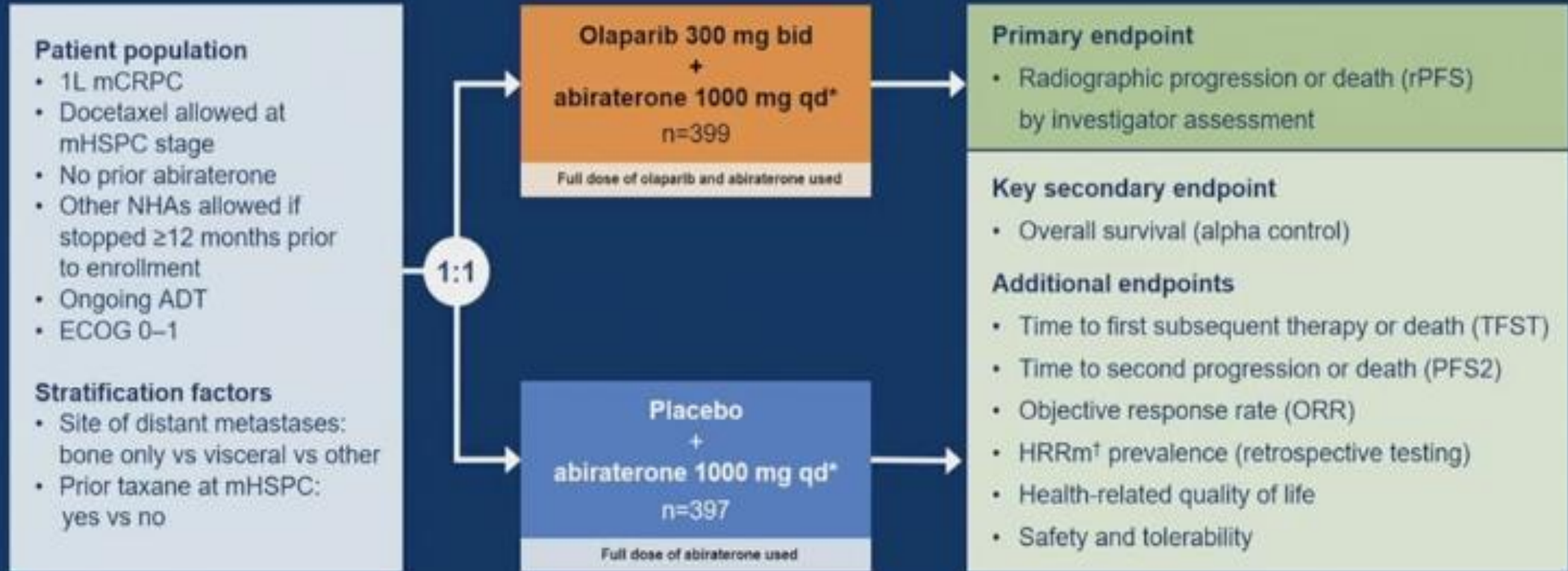
B Cohorts A and B



Zulassung Olaparib

- mCRPC
- Nach einem neuen Anti-Androgen (NAA)
- BRCA 1 / 2 mutiert

PROpel: a global randomized double-blind phase III trial



First patient randomized: Nov 2018; Last patient randomized: Mar 2020; DCO1: July 30, 2021, for interim analysis of rPFS and OS.

Multiple testing procedure is used in this study: 1-sided alpha of 0.025 fully allocated to rPFS. If the rPFS result is statistically significant, OS to be tested in a hierarchical fashion with alpha passed on to OS.

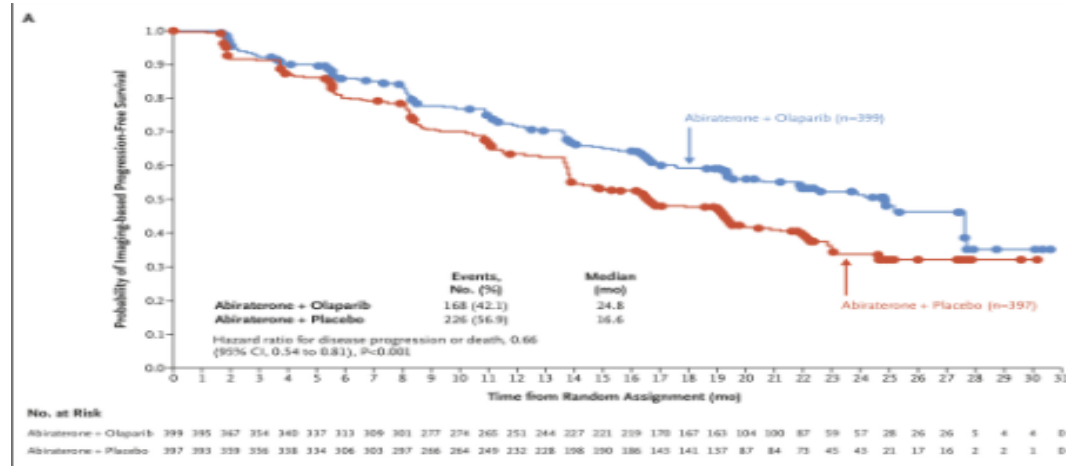
Please access the Supplement via the QR code at the end of this presentation for more details.

[†]In combination with prednisone or prednisolone 5 mg bid. [‡]HRRm, homologous recombination repair mutation, including 14 genes panel.

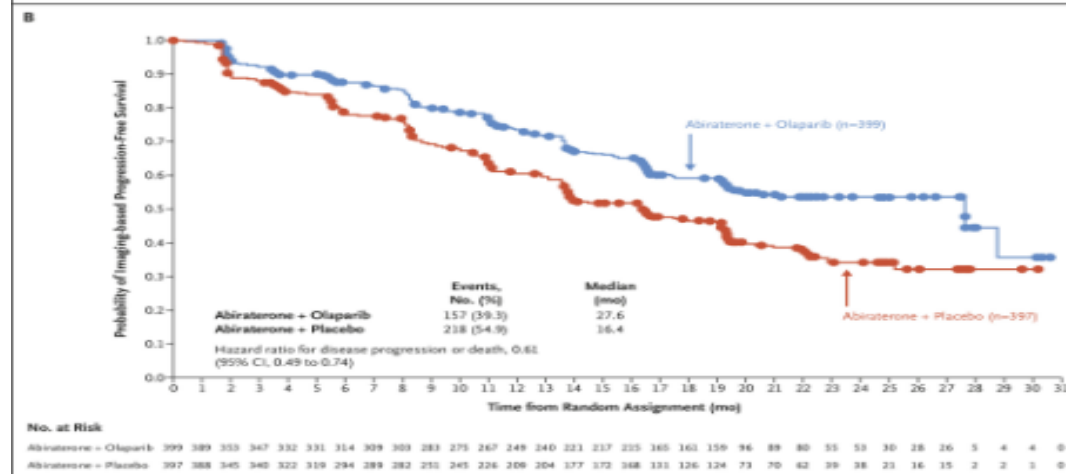
[§]ADT, androgen deprivation therapy; bid, twice daily; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer; qd, daily

Propel: PFS

Inv.

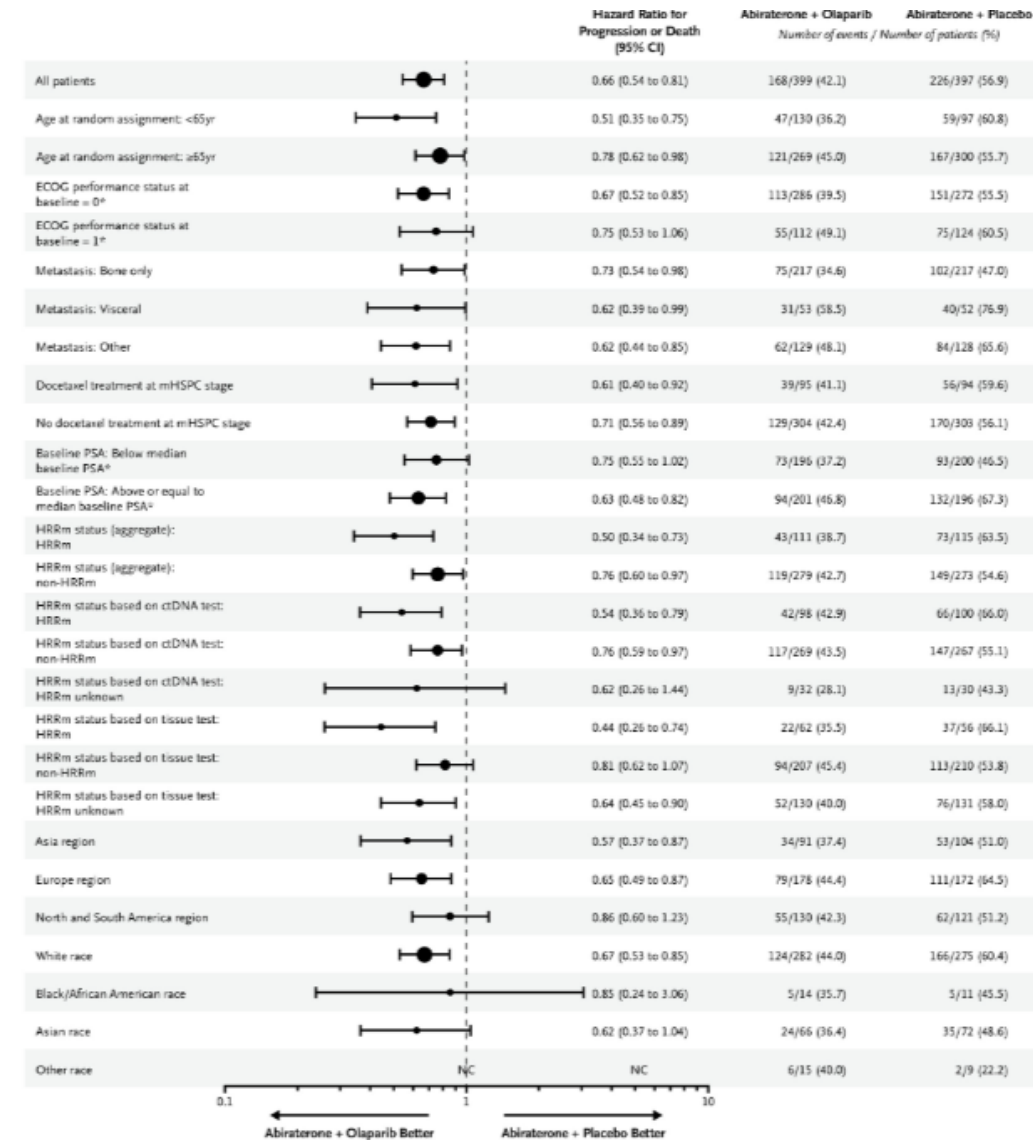


IRC

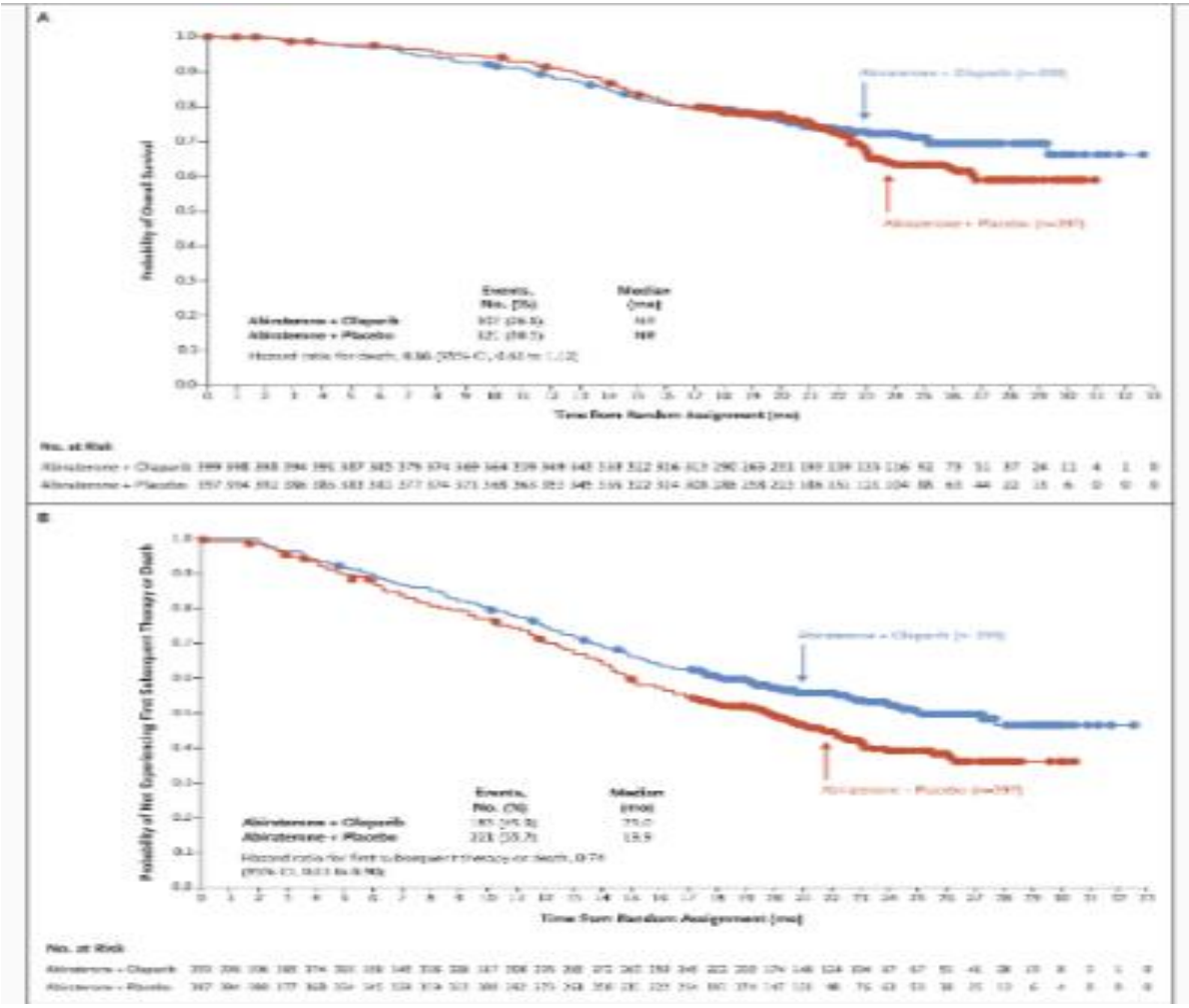


Published June 3, 2022
 NEJM Evid 2022;1(9)
 DOI: 10.1056/EVIDoa2200043
 VOL. 1 NO. 9

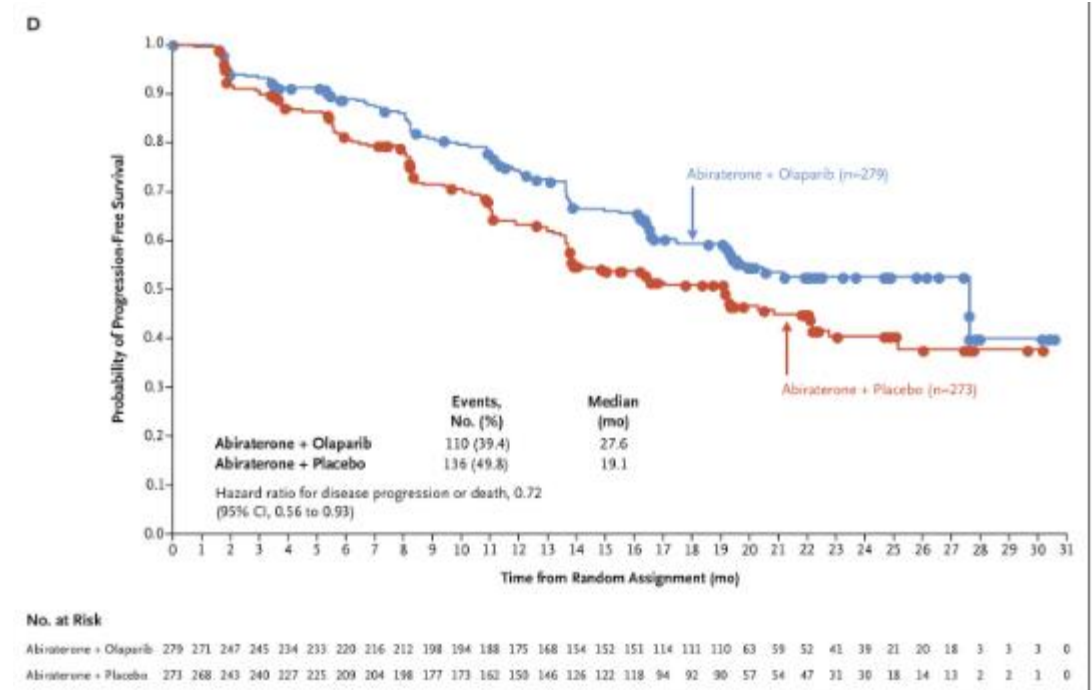
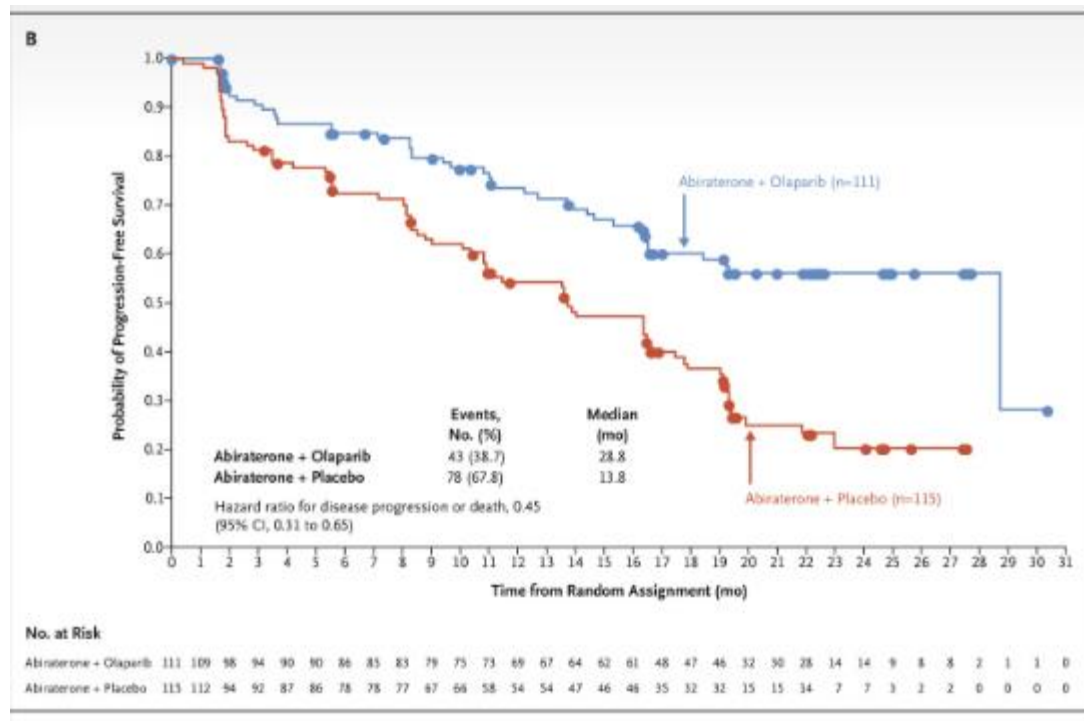
Propel Subgruppen



Propel: OS und Zeit bis zur Folgetherapie



PFS für HRD vs keine HRD



Iqwig Bewertung

Geringer Zusatznutzen bei jüngeren <65 Jahre und nicht vorbehandelten Patienten

Unabhängig vom Mutationsstatus

Zulassungstext

in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Wem PARP Inhibitor geben?

- First line mCRPC: Keine Vorbehandlung mit NAA für HSPC: Allen +Abitateron

Vorbehandlung mit NAA: BRCAt eher nicht

BRCAt: Ja

- Second line mCRPC nach NAA für HSPC: BRCAt Ja

Vielen Dank

