

Testverfahren für den Einsatz von Olaparib Filmtabletten

beim Ovarial-, Prostata-, Mamma-
und Pankreaskarzinom

Stand April 2021



BRCA und HRD als wichtige Biomarker für eine zielgerichtete Therapie mit Olaparib Filmtabletten¹⁻³

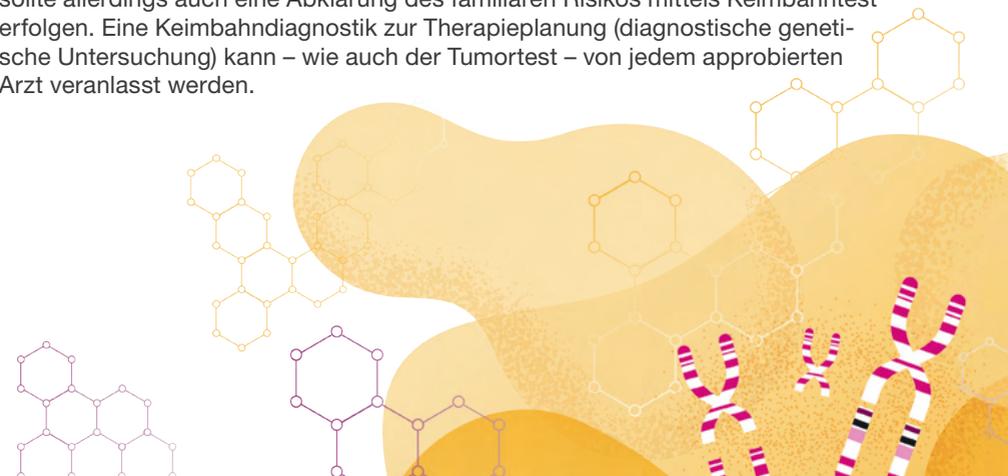
Doppelstrangbrüche der DNA können über den Mechanismus der **homologen Rekombinationsreparatur** (HRR) repariert werden.

Durch Veränderungen im HRR-Signalweg, wie beispielsweise eine **BRCA1/2-Mutation**, eine veränderte Methylierung, eine Varianz der Genkopienzahl und/oder eine veränderte Genexpression, kann es zu einem **Ausfall der HRR** kommen. Eine **homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)** ist die Folge.

Eine **HRD** wirkt sich auf die genomische Stabilität aus, als typische Folge häufen sich Genomschäden wie große Deletionen und chromosomale Strukturveränderungen an. Diese **genomischen Narben** können aktuell beispielsweise mit Hilfe von kommerziell verfügbaren Tests der Firmen Myriad Genetics und Foundation Medicine nachgewiesen werden. In Zukunft wird es aller Voraussicht nach auch weitere Testoptionen wie *laboratory developed tests* (LDTs) geben.

Mutationen in den BRCA-Genen sind sowohl über einen Keimbahn- als auch einen Gewebetest nachweisbar. Eine genetische Untersuchung im Blut weist lediglich Keimbahnmutationen nach, während ein Gewebetest am Tumor **sowohl somatische als auch Keimbahnmutationen und genomische Narben** identifiziert.

Für eine diagnostische genetische Untersuchung am Tumorgewebe ist **keine Aufklärung nach GenDG nötig**, bei einem positiven Befund im Tumorgewebe sollte allerdings auch eine Abklärung des familiären Risikos mittels Keimbahntest erfolgen. Eine Keimbahndiagnostik zur Therapieplanung (diagnostische genetische Untersuchung) kann – wie auch der Tumortest – von jedem approbierten Arzt veranlasst werden.



Was muss getestet werden, damit Olaparib Filmtabletten in den jeweils zugelassenen Indikationen eingesetzt werden können?



Neu diagnostiziertes fortgeschrittenes *high-grade* epitheliales Ovarialkarzinom⁴⁻⁶

Bevacizumab-ungeeignet: Monotherapie

BRCA1/2-Test aus Tumorgewebe und/oder Blut (somatisch und/oder Keimbahn)

Deutsche Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit Juni 2019

Bevacizumab-geeignet: Kombinationstherapie

HRD-Test aus Tumorgewebe beinhaltet Untersuchung der *BRCA1/2*-Gene und/oder Untersuchung auf genomische Instabilität der Tumorzellen

Deutsche Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit November 2020



HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes metastasiertes Mammakarzinom^{4,7}

BRCA1/2-Keimbahntest aus dem Blut

Deutsche Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit April 2019



Metastasiertes Pankreasadenokarzinom^{4,8}

BRCA1/2-Keimbahntest aus dem Blut

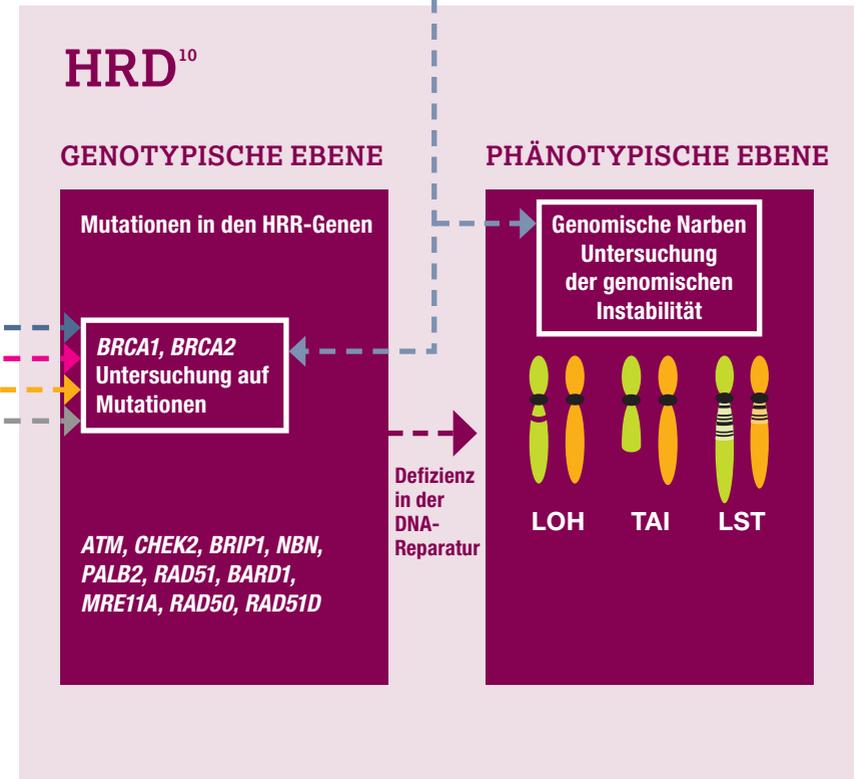
Deutsche Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit Juni 2020



Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom^{4,9}

BRCA1/2-Test aus Tumorgewebe und/oder Blut (somatisch und/oder Keimbahn)

Deutsche Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit November 2020



LOH: Loss of Heterozygosity; TAI: Telomeric Allelic Imbalance; LST: Large-Scale Transitions

Welche Identifikationsrate können Sie erwarten?

PAOLA-1: neu diagnostiziertes fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (Bevacizumab-geeignet)

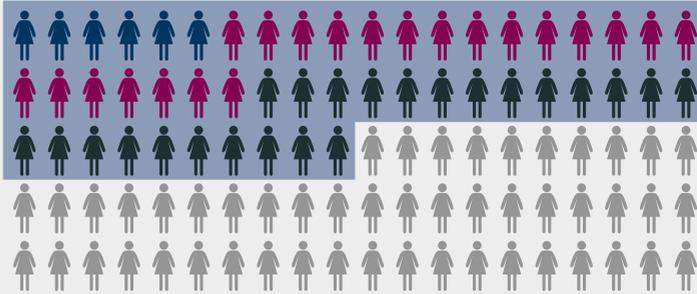


Für diese Indikation geeignete Patientinnen:

ca. **50 %**

HRD⁺¹²

(davon
21 % gBRCA1/2m,
6 % sBRCA1/2m und
23 % genomische Narben)



PAOLA-1-Zulassung für Olaparib Filmtabletten (Kombinationstherapie mit Bevacizumab)⁴

- ✓ **Gewebetest** aus dem Tumorgewebe
- ✓ **HRD (BRCA1/2m und/oder genomische Narben in Tumorzellen)**
- ✓ Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab (vollständig oder partiell)

SOLO1: neu diagnostiziertes fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (Monotherapie)



Für diese Indikation geeignete Patientinnen:

ca. **27 %**

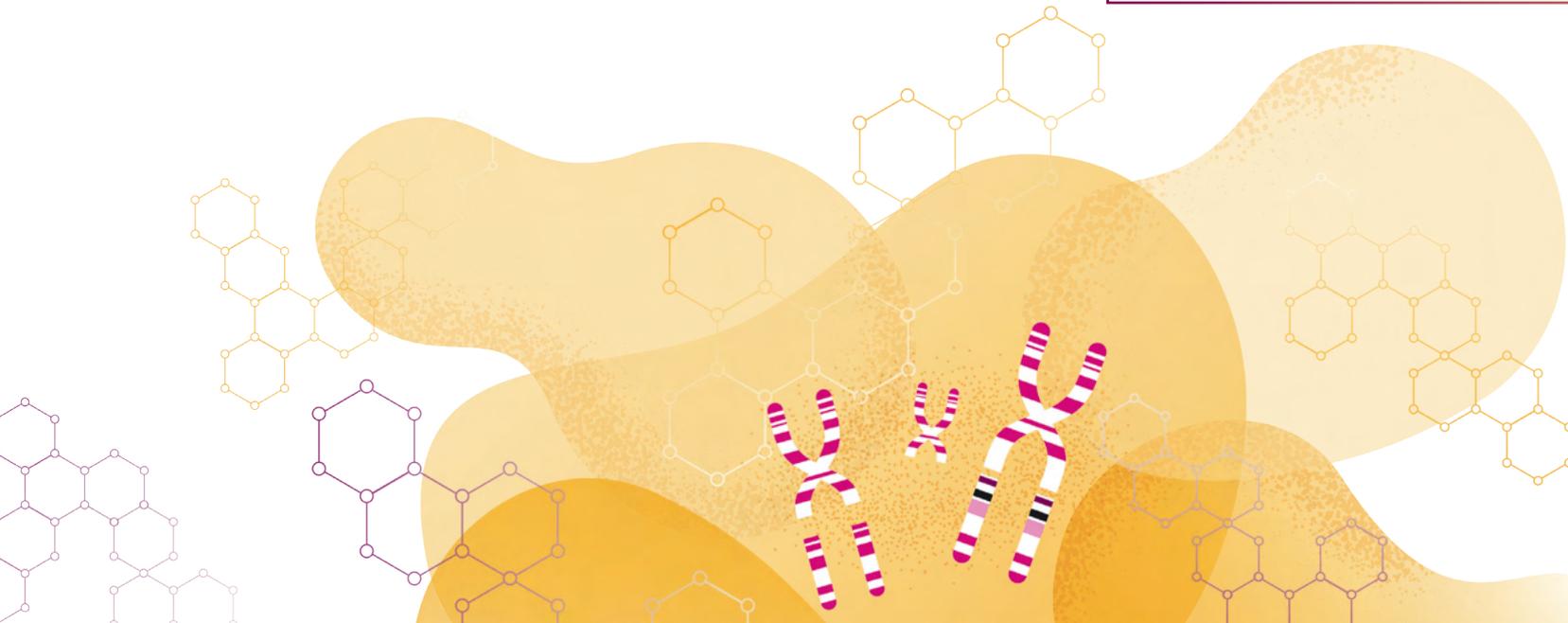
BRCA1/2m¹¹

(davon
21 % gBRCA1/2m,
6 % sBRCA1/2m)



SOLO-1-Zulassung für Olaparib Filmtabletten (Monotherapie)⁴

- ✓ **Gewebetest** aus dem Tumorgewebe und/oder Keimbahntest aus dem Blut
- ✓ **gBRCA1/2m oder sBRCA1/2m**
- ✓ Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie (vollständig oder partiell)



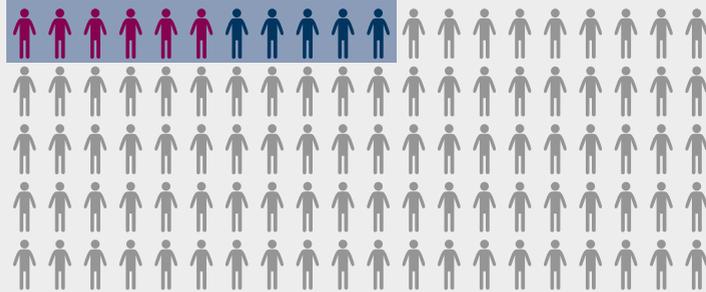
PROfound: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom



Für diese Indikation geeignete Patienten:

ca. **11 %**
BRCA1/2m¹³

(davon
6% gBRCA1/2m¹⁴,
5% sBRCA1/2m)



PROfound-Zulassung für Olaparib Filmtabletten⁴

- ✓ Gewebetest aus dem Tumorgewebe und/oder Keimbahntest aus dem Blut
- ✓ **BRCA1/2m**
- ✓ Vorangegangene Behandlung mit NHA
- ✓ Progress während/nach Vortherapie

OlympiAD: HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes metastasiertes Mammakarzinom



Für diese Indikation geeignete PatientInnen:

ca. **5 %**
gBRCA1/2m¹⁵



OlympiAD-Zulassung für Olaparib Filmtabletten⁴

- ✓ Keimbahntest aus dem Blut
- ✓ **gBRCA1/2m**
- ✓ Vorangegangene Chemotherapie im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting (Antrazyklin + Taxane)*
- ✓ Progress während/nach vorheriger endokriner Therapie, wenn HR+*

Legende:

- PatientInnen mit somatischer Mutation
- PatientInnen mit Keimbahnmutation
- Genomische Narben
- Untersuchung mit Gewebetest
- Untersuchung mit Bluttest

* Oder nicht geeignet

sBRCA1/2m: Somatische BRCA1/2-Mutation; gBRCA1/2m: BRCA1/2-Keimbahnmutation;
NHA: Neue antihormonelle Substanz

POLO: metastasiertes Pankreasadenokarzinom



Für diese Indikation geeignete PatientInnen:

bis zu **7 %**
gBRCA1/2m^{8,16}



POLO-Zulassung für Olaparib Filmtabletten⁴

- ✓ Keimbahntest aus dem Blut
- ✓ **gBRCA1/2m**
- ✓ Kein Progress nach mind. 16 Wochen Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie

Weitere Informationen finden Sie unter:
www.AZ-Diagnostik.de



BRCA^{plus} App – die neue Art
der smarten Weiterbildung.
Hier herunterladen:
<https://www.thieme.de/de/brcaplus.htm>



1. Frey MK, Pothuri B. Gynecol Oncol Res Pract 2017; 4: 4.
2. Konecny GE, Kristeleit RS. Br J Cancer 2016; 115: 1157–1173.
3. O'Sullivan CC et al. Front Oncol 2014; 4: 42.
4. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten, Stand Februar 2021.
5. Moore K et al. N Engl J Med 2018; 379: 2495–2505.
6. Ray-Coquard I et al. N Engl J Med 2019; 381(25): 2416–2428.
7. Robson M et al. N Engl J Med 2017; 377(6): 523–533.
8. Golan T et al. N Engl J Med 2019; 381(4): 317–327.
9. de Bono J et al. N Engl J Med 2020; 382: 2091–2102.
10. Hoppe MM et al. J Natl Cancer Inst 2018; 110(7): 704–713.
11. Hauke J et al. J Med Genet 2019; 56(9): 574–580.
12. Konstantinopoulos PA et al. Cancer Disov 2015; 5(11): 1137–1154.
13. de Bono J et al. ESMO Annual Meeting 2019; Poster 847PD.
14. Lang SH et al. J Int Oncol 2019; 55(3): 597–616.
15. Fasching P et al. Cancer Res 2018; 78(Suppl. 4): PD1-02.
16. Holter S et al. J Clin Oncol 2015; 33(28): 3124–3129.

Lynparza® 100 mg Filmtabletten

Lynparza® 150 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Olaparib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Jede 100-mg-Filmtablette enthält 100 mg Olaparib. Jede 150-mg-Filmtablette enthält 150 mg Olaparib.
Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol (400), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150 mg Tabletten). **Anwendungsgebiete:** *Ovarialkarzinom:* Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die: - Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. - Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: - Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität. *Mammakarzinom:* Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. *Adenokarzinom des Pankreas:* Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. *Prostatakarzinom:* Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (*new hormonal agent*) umfasste, progredient ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis. **Nebenwirkungen:** Möglicherweise dringend ärztliche Behandlung ist erforderlich bei folgenden Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Anämie. *Gelegentlich:* Allergische Reaktionen, Angioödem, myelodysplastisches Syndrom oder akute myeloische Leukämie. Andere Nebenwirkungen sind: *Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Fatigue (einschließlich Asthenie), Dyspepsie, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie. *Häufig:* Hautausschlag, Dermatitis, Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch, Lymphopenie, Anstieg des Kreatininwertes im Blut. *Gelegentlich:* Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens. Seltener: Erythema nodosum. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH; 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** Februar 2021. DE-33796/2021