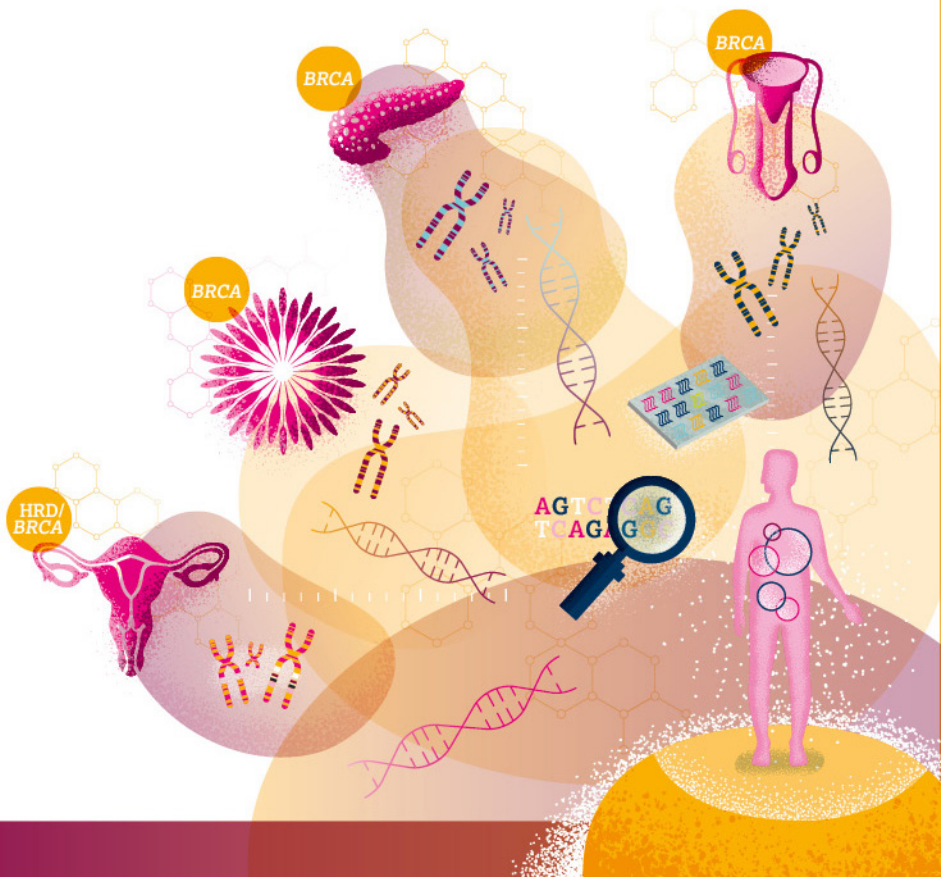


Biomarkerdiagnostik für den Einsatz von Olaparib

beim Ovarial-, Prostata-, Mamma-
und Pankreaskarzinom

Stand Q1/2023



BRCA1/2 und HRD als wichtige Biomarker für eine zielgerichtete Therapie mit Olaparib¹⁻³

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

Durch Veränderungen im HRR-Signalweg, z. B. aufgrund einer **BRCA1/2-Variante**, einer veränderten Methylierung, einer Varianz der Genkopienzahl und/oder einer veränderten Genexpression, kann es zu einem **Ausfall der HRR** kommen. Eine **homologe Rekombinations-Defizienz (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. Ergebnisse verschiedener Konkordanzanalysen haben gezeigt, dass der Nachweis einer HRD bzw. einer genomischen Instabilität ebenfalls mit alternativen, lokal anwendbaren Testoptionen (*laboratory developed tests*) möglich ist.⁴⁻⁶

Varianten der BRCA1/2-Gene sind sowohl über einen Keimbahn- als auch einen Gewebetest nachweisbar. Eine genetische Untersuchung im Blut weist lediglich Varianten in der Keimbahn nach, während ein Gewebetest am Tumor **sowohl somatische als auch Varianten in der Keimbahn und genomische Narben** identifiziert.

Für eine diagnostische genetische Untersuchung am Tumorgewebe ist, im Gegensatz zur Keimbahndiagnostik am Blut, **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 allen approbierten Ärzt:innen veranlasst werden**.

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



Neu diagnostiziertes fortgeschrittenes *high-grade* epitheliales Ovarialkarzinom⁷⁻⁹

Bevacizumab-ungeeignet: Monotherapie

BRCA1/2-Test aus Tumorgewebe und/oder Blut (somatisch und/oder Keimbahn)
EU-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
EU-Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit November 2020



HER2-negatives Mammakarzinom^{7,10-12}

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

BRCA1/2-Keimbahntest am Blut

EU-Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit April 2019

Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

BRCA1/2-Keimbahntest am Blut

EU-Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit August 2022



Metastasiertes Pankreasadenokarzinom^{7,13}

BRCA1/2-Keimbahntest am Blut

EU-Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit Juni 2020



Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom^{7,14}

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

EU-Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib seit November 2020

HRD¹⁵

GENOTYPISCHE EBENE

Mutationen in den HRR-Genen

BRCA1, BRCA2
Untersuchung auf Mutationen

ATM, CHEK2, BRIP1, NBN, PALB2, RAD51, BARD1, MRE11A, RAD50, RAD51D

PHÄNOTYPISCHE EBENE

Genomische Narben
Untersuchung der genomischen Instabilität



Defizienz in der DNA-Reparatur

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; **HRD:** Homologe Rekombinations-Defizienz; **HRR:** Homologe Rekombinationsreparatur; **LOH:** Loss of Heterozygosity; **TAI:** Telomeric Allelic Imbalance; **LST:** Large-Scale State Transitions

Welche Identifikationsrate können Sie erwarten?

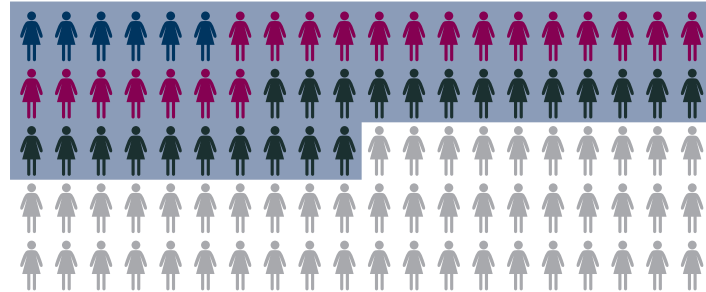
PAOLA-1: neu diagnostiziertes fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (Kombinationstherapie)



Für diese Indikation geeignete Patientinnen:

ca. **50 %**
HRD+¹⁶

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



PAOLA-1-Zulassung für Olaparib (Kombinationstherapie mit Bevacizumab)⁷

- ✓ Test am 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 %**
BRCA1/2m¹⁷

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



SOLO-1-Zulassung für Olaparib (Monotherapie)⁷

- ✓ Test am Tumorgewebe und/oder Keimbahntest am Blut
- ✓ sBRCA1/2m oder gBRCA1/2m
- ✓ Ansprechen auf Platin-basierte Erstlinien-Chemotherapie (vollständig oder partiell)

HER2-negatives Mammakarzinom



Für diese Indikation geeignete Patient:innen:

ca. **5 %**
gBRCA1/2m¹⁸⁻²⁰



OlympiA-Zulassung für Olaparib zur adjuvanten Behandlung beim HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko (Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie)⁷

- ✓ Keimbahntest am Blut
- ✓ gBRCA1/2m
- ✓ Vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie

OlympiAD-Zulassung für Olaparib beim HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom (Monotherapie)⁷

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

Legende:

- Patient:innen mit somatischer BRCA1/2-Variante
- Patient:innen mit BRCA1/2-Variante in der Keimbahn
- Genomische Narben
- Untersuchung mit Gewebetest
- Untersuchung mit Bluttest

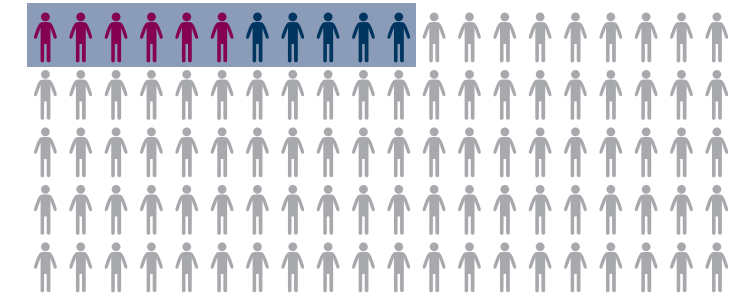
PROfound: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom



Für diese Indikation geeignete Patienten:

ca. **11 %**
BRCA1/2m²¹

(davon
6 % gBRCA1/2m²²,
5 % sBRCA1/2m)



PROfound-Zulassung für Olaparib (Monotherapie)⁷

- ✓ Test am Tumorgewebe und/oder Keimbahntest am Blut
- ✓ sBRCA1/2m oder gBRCA1/2m
- ✓ Progress unter neuer hormoneller Substanz (NHA)

POLO: metastasiertes Pankreasadenokarzinom



Für diese Indikation geeignete Patient:innen:

bis zu **7 %**
gBRCA1/2m^{13,23}



POLO-Zulassung für Olaparib (Monotherapie)⁷

- ✓ Keimbahntest am Blut
- ✓ gBRCA1/2m
- ✓ Ohne Progress nach ≥ 16-wöchiger Platin-basierter Erstlinien-Chemotherapie

* Oder nicht geeignet

HRD+: Nachweis einer homologen Rekombinations-Defizienz; **gBRCA1/2m:** Therapierelevante BRCA1/2-Varianten in der Keimbahn (pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten); **sBRCA1/2m:** Therapierelevante somatische BRCA1/2-Varianten (pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten); **HRD:** Homologe Rekombinations-Defizienz; **BRCA1/2m:** Therapierelevante BRCA1/2-Varianten (pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten); **NHA:** Neue hormonelle Substanz; **HER2:** Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; **HR+:** Hormonrezeptor-positiv

1. Frey MK und Pothuri B. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017; 4: 4. **2.** Konecny GE, Kristeleit RS. *Br J Cancer* 2016; 115(10): 1157–1173. **3.** O'Sullivan CC et al. *Front Oncol* 2014; 4: 42. **4.** Weichert W et al. *ESMO* 2021; Poster 758P. **5.** Weichert E et al. *ESGO* 2021; Poster LBAP04. **6.** Loverix L et al. *SGO* 2022; Präsentation. **7.** Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten, Stand März 2023. **8.** Moore K et al. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2495–2505. **9.** Ray-Coquard I et al. *N Engl J Med* 2019; 381(25): 2416–2428. **10.** Tutt ANJ et al. *N Engl J Med* 2021; 384(25): 2394–2405. **11.** Tutt ANJ et al. *ESMO* 2022; Virtual Plenary Abstract 1. **12.** Robson M et al. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 523–533. **13.** Golan T et al. *N Engl J Med* 2019; 381(4): 317–327. **14.** De Bono J et al. *N Engl J Med* 2020; 382(22): 2091–2102. **15.** Hoppe MM et al. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(7): 704–713. **16.** Konstantinopoulos PA et al. *Cancer Discov* 2015; 5(11): 1137–1154. **17.** Hauke J et al. *J Med Genet* 2019; 56(9): 574–580. **18.** Fasching PA et al. *J Clin Oncol* 2021; 39(15): 1619–1630. **19.** Cancer Genome Atlas Network. *Nature* 2012; 490(7418): 61–70. **20.** Tung N et al. *J Clin Oncol* 2016; 34(13): 1460–1468. **21.** De Bono J et al. *ESMO* 2019; Poster 847PD. **22.** Lang SH et al. *J Int Oncol* 2019; 55(3): 597–616. **23.** Holter S et al. *J Clin Oncol* 2015; 33(28): 3124–3129.

Lynparza® 100 mg Filmtabletten

Lynparza® 150 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Olaparib. **Verschreibungspflichtig.** **Zus.:** Jede 100-mg-Filmtablette enth. 100 mg Olaparib. Jede 150-mg-Filmtablette enth. 150 mg Olaparib. **Sonst.**

Bestandtl.: 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). **Anw.:** **Ovarialkarzinom:** Lynparza wird angewendet als Monoth. für d.: - Erhaltungsth. v. erw. Patientinnen mit e. fortgeschritt. (FIGO-Stadien III u. IV) *BRCA1/2*-mutierten (in d. Keimbahn u./od. somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom od. primären Peritonealkarzinom, d. nach e. abgeschl. Pt-basierten Erstlinien-Chemoth. e. Ansprechen (vollst. od. partiell) haben. - Erhaltungsth. v. erw. Patientinnen mit e. Pt-sensitiven Rezidiv e. high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms od. primären Peritonealkarzinoms, d. auf e. Pt-basierte Chemoth. ansprechen (vollst. od. partiell). Lynparza in Komb. mit Bevacizumab wird angewendet für d.: - Erhaltungsth. v. erw. Patientinnen mit e. fortgeschritt. (FIGO-Stadien III u. IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom od. primären Peritonealkarzinom, d. nach e. abgeschl. Pt-basierten Erstlinien-Chemoth. in Komb. mit Bevacizumab e. Ansprechen (vollst. od. partiell) haben u. deren Tumor mit e. positiven Status d. homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. D. Status HRD-positiv ist definiert entweder durch e. *BRCA1/2*-Mutation u./od. genomische Instabilität. **Mammakarzinom:** Lynparza wird angewendet als: - Monoth. od. in Komb. mit e. endokrinen Therapie für d. adjuvante Behandl. v. erw. Patienten mit Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutationen, d. e. HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben u. zuvor mit neoadjuvanter od. adjuvanter Chemoth. behandelt wurden. - Monoth. für d. Behandl. v. erw. Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in d. Keimbahn, d. e. HER2-negatives, lokal fortgeschritt. od. metastasiertes Mammakarzinom haben. D. Patienten sollten zuvor mit e. Anthrazyklin u. e. Taxan im (neo)adjuvanten od. metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, d. Patienten waren für d. Behandl. nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem e. Krankheitsprogression während od. nach e. vorherigen endokrinen Therapie aufweisen od. für e. endokrine Therapie nicht geeignet sein. **Adenokarzinom d. Pankreas:** Lynparza wird angewendet als Monoth. für d. Erhaltungsth. v. erw. Patienten mit Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutationen, d. e. metastasiertes Adenokarzinom d. Pankreas haben u. d. Erkrank. nach e. mind. 16-wöchigen Pt-haltigen Behandl. im Rahmen e. Erstlinien-Chemoth. nicht progredient war. **Prostatakarzinom:** Lynparza wird angewendet: - als Monoth. für d. Behandl. v. erw. Patienten mit mCRPC u. *BRCA1/2*-Mutationen (in d. Keimbahn u./od. somatisch), d. Erkrank. nach vorheriger Behandl., d. e. neue hormonelle Substanz umfasste, progredient ist. - in Komb. mit Abirateron u. Prednison od. Prednison für d. Behandl. v. erw. Patienten mit mCRPC, bei denen e. Chemoth. nicht klinisch indiziert ist. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. e. sonstig. Bestandtl. Stillen während d. Behandl. u. 1 Monat nach Einnahme d. letzten Dosis. **Nebenw.:** Möglicherweise dringend ärztl. Behandl. ist erforderlich bei folgenden Nebenw.: *Sehr häufig:* Anämie. *Gelegentl.:* Allergische Reakt., Dermatitis, myelodysplastisches Syndr. od. akute myeloische Leukämie. Andere Nebenw. sind: *Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Fatigue (einschließlich Asthenie), Dyspepsie, vermind. Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Leukopenie, Neutropenie. *Häufig:* Hautausschl., Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch, venöse Thromboembolie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anstieg d. Kreatininwertes im Blut. *Gelegentl.:* Erhöhung d. mittleren korpuskulären Volumens. **Selten:** Angioödem, Erythema nodosum. **Weitere Hinw.:** s. Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH; Friesenweg 26, 22763 Hamburg, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** 03/2023. DE-57751/2023



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



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