



Erhaltungstherapien: für wen geeignet?

Prof. Dr. Elena Ioana Braicu

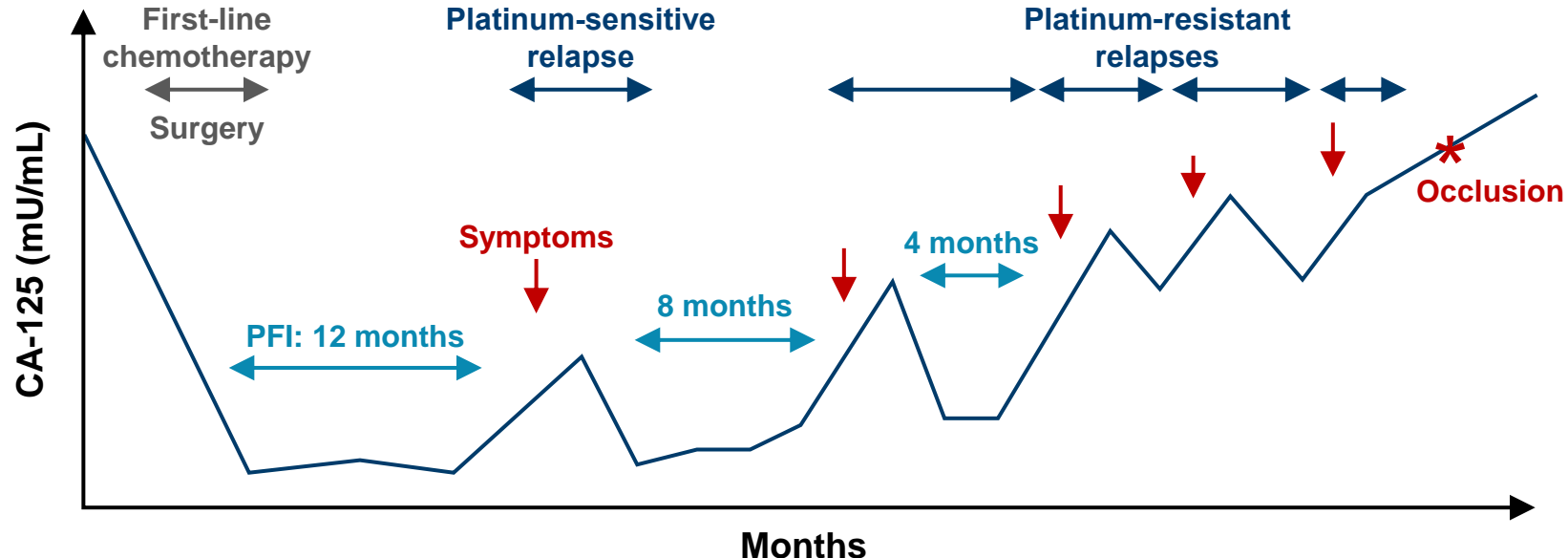
Klinik für Gynäkologie
mit Zentrum für onkologische Chirurgie
Charité Universitätsmedizin Berlin CVK
Charité Comprehensive Cancer Center

Europäisches Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs (EKZE)

Advanced ovarian cancer is a disease with multiple relapses

- Despite a high initial response rate, around 70% of patients with ovarian cancer will experience disease recurrence^{1,2}
- After the first recurrence, definitive cure is almost impossible²

Disease-free survival in patients with ovarian cancer¹



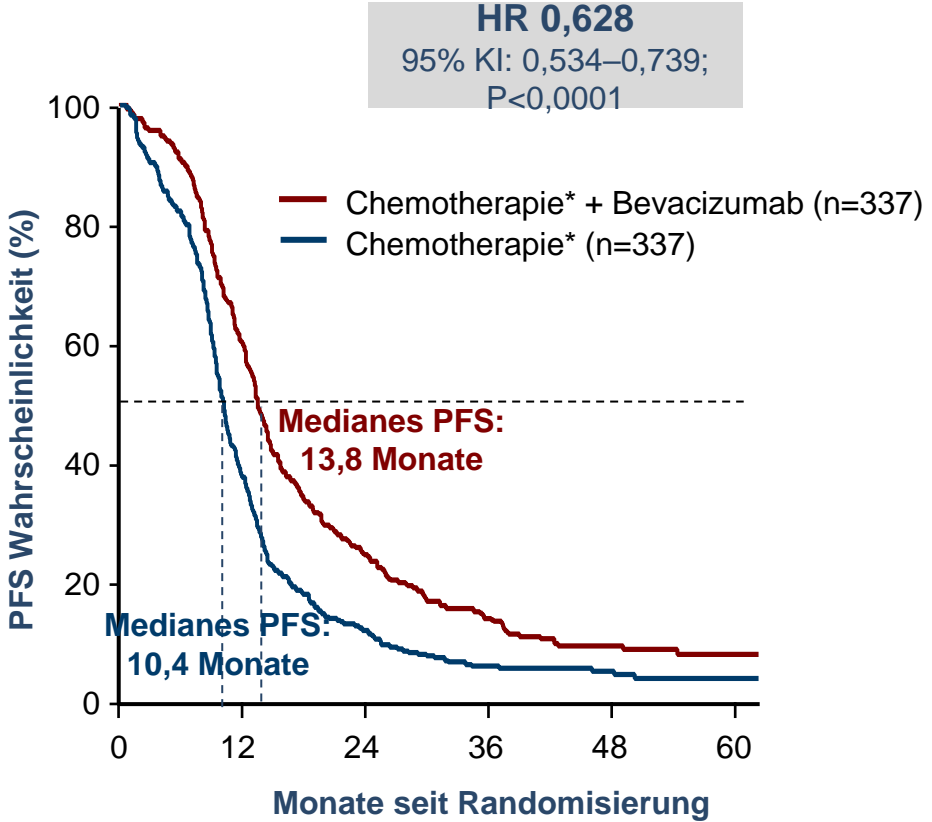
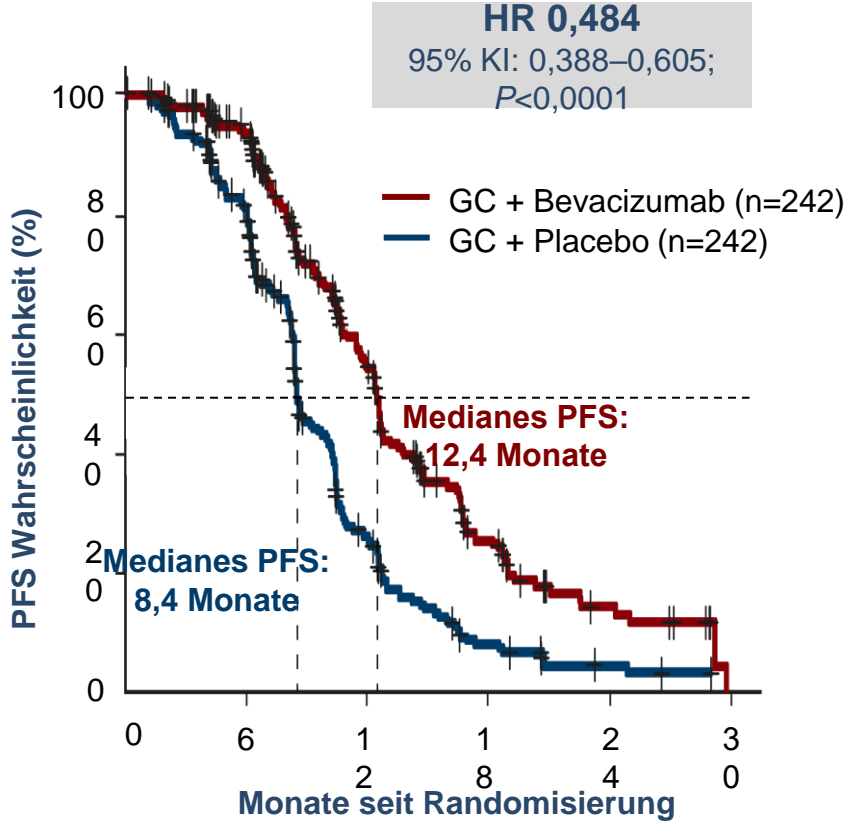
CA-125, cancer antigen-125; PFI, platinum-free interval or duration of disease control without chemotherapy.
1. Gianneli GH. *Springerplus* 2016; 5 (1): 1197. 2. About ovarian cancer: Recurrence.
Available at: <https://ocrfa.org/patients/about-ovarian-cancer/recurrence/>. Accessed October 2018.

Studienevidenz für Bevacizumab beim platinsensitiven Rezidiv

Progressionsfreies Überleben (PFS)

OCEANS¹

GOG213²



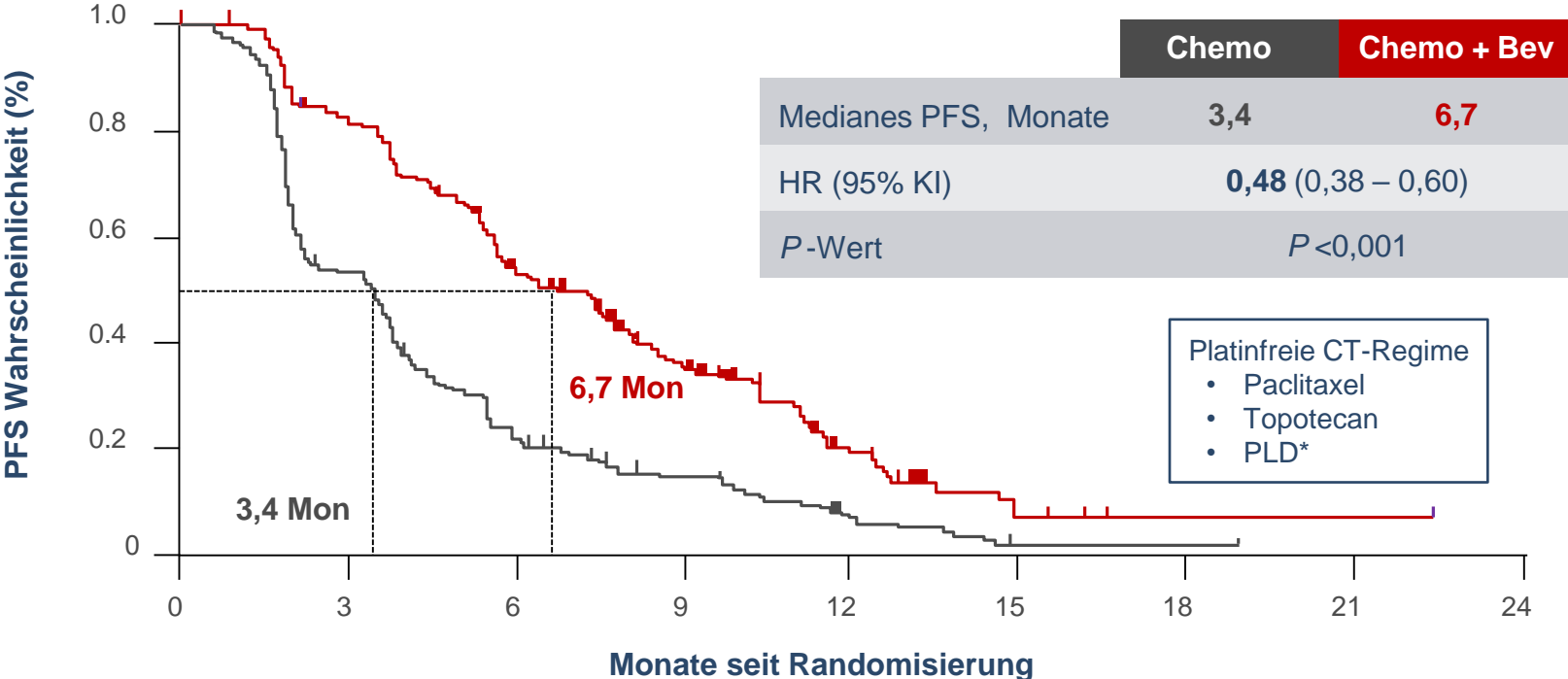
*Carboplatin plus Paclitaxel.
KI, Konfidenzintervall; GC, Gemcitabin + Carboplatin; HR, Hazard Ratio; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben.
1. Aghajanian C et al. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2039–2045. 2. Coleman RL et al. *Lancet Oncol* 2017; 18(6): 779–791.

Studienevidenz für Bevacizumab beim platinresistenten Rezidiv

Progressionsfreies Überleben (PFS)

AURELIA¹

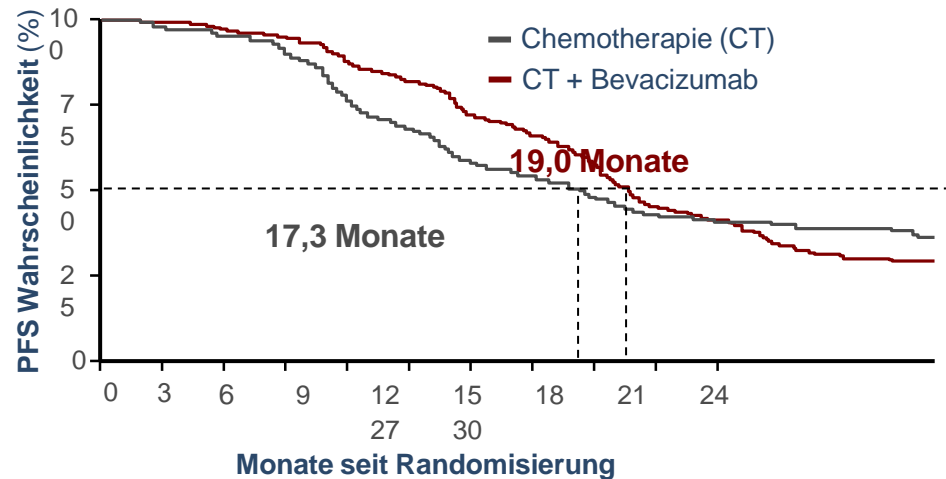
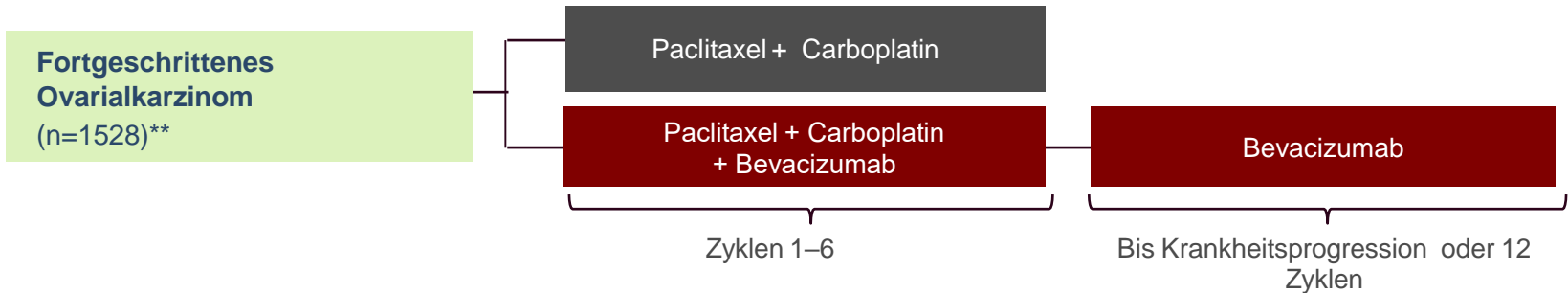
Progressionsfreies Überleben



# Risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Chemo	182	93	37	20	8	1	1	0	0
Chemo + Bev	179	140	88	49	18	4	1	1	0

Studienevidenz für Bevacizumab in der Erstlinientherapie Progressionsfreies Überleben (PFS)

ICON7²



			# Risiko			
Chemotherapie	764	693	464	216	91	25
Bevacizumab	764	715	585	263	73	19

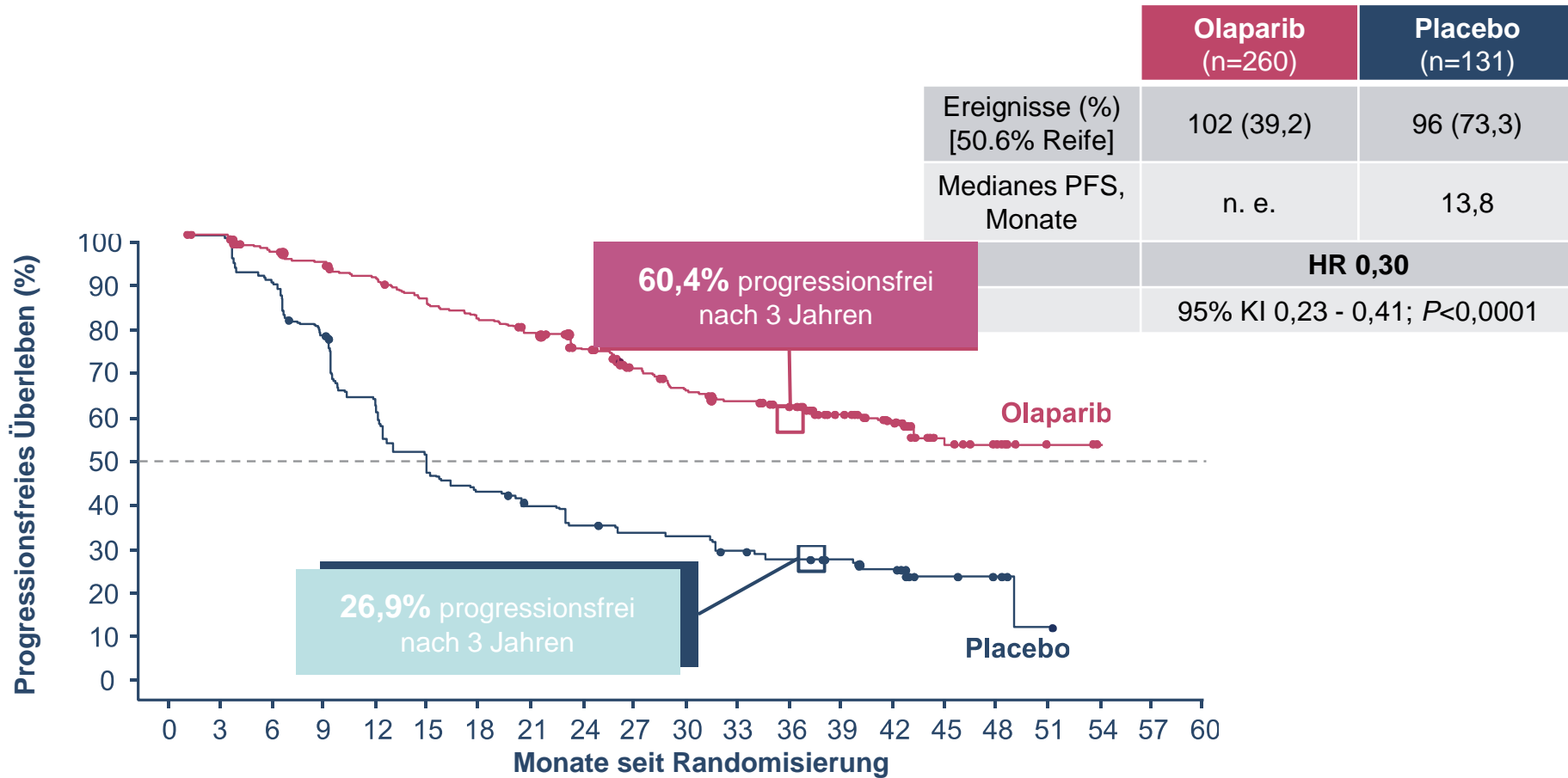
* FIGO III und IV, FIGO III Patientinnen mit postoperativem Tumorrest; ** 70% der Patientinnen mit FIGO IIIC oder IV; Bev; Bevacizumab
1. Burger RA et al. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-2483. 2. Perren TJ et al. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-2496

Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren nach platinbasierter Chemotherapie

	Study 19 Olaparib	SOLO2 Olaparib	NOVA Niraparib	ARIEL 3 Rucaparib
N (pts)	265	295	533	564
Inclusion	HGSOC	BRCA1/2 mutated HGSOC or high grade endometrioid OC	HGSOC	HGSOC or high grade endometrioid OC
Median PFS (months)	All HGSOC • 4.8 vs 8.4mo ➤ HR 0.35	BRCA mutant • 19.1 vs 5.5mo ➤ HR=0.30	gBRCAmutant • 21 vs. 5.5 mo ➤ HR 0.27	tBRCA mutation • 16.6 vs. 5.4 mo ➤ HR 0.23
	BRCA mutant • 11.2 vs. 4.3 mo ➤ HR 0.18		Non gBRCA • 9.3 vs. 3.9 mo ➤ HR 0.45	ITT (with or w/o BRCA mut) • 10.8 vs. 5.4 mo ➤ HR 0.36
	BRCA wt • 7.4 vs. 5.5 mo ➤ HR 0.54			
Median OS	• 27.8 vs. 29.8 mo ➤ HR0.73	• 45 vs. 27 mo ➤ HR 0.80 (immature)	• immature	• immature
Reference	Ledermann et al NEJM 2012; Lancet Oncology 2014	Pujade-Lauraine E et al Lancet Oncol 2017	Mirza M et al, NEJM 2016	Coleman RL et al Lancet 2017

Erstlinien-Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren

SOLO1 Studie (2018)



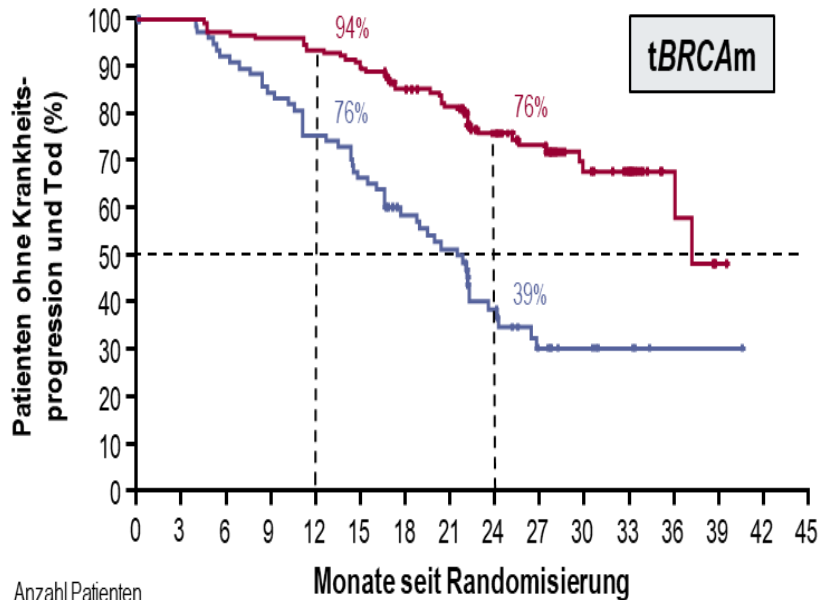
Anzahl Risikopatientinnen																					
Olaparib	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

8.3. Vorgehen bei BRCA-Mutation

8.7.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2019
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit high grade-Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener BRCA-Mutation sollte nach Ansprechen auf eine platinhaltige First-Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor* erfolgen.	
Level of Evidence 1 +	<u>Primärstudien:</u> Moore et al. NEJM 2018 [400] *Daten dazu liegen bisher nur für Olaparib vor	

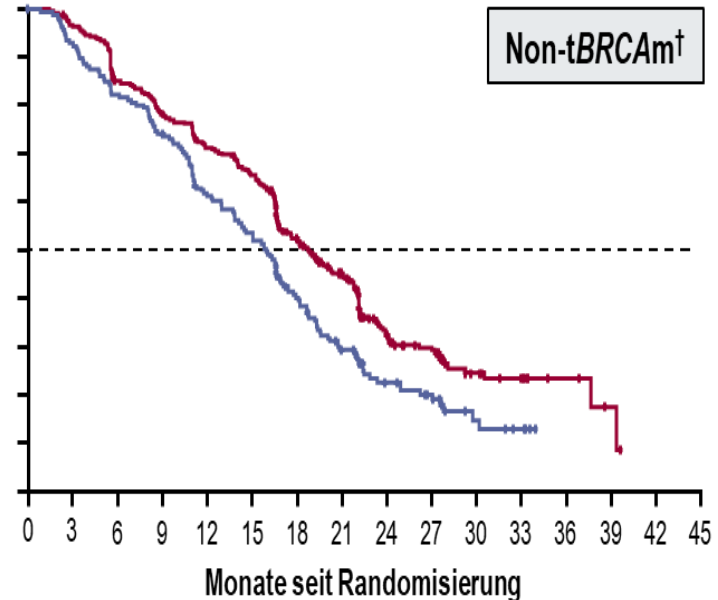
PAOLA-1

PFS nach tBRCA-Mutationsstatus



Anzahl Patienten	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Olaparib	157	154	150	148	144	138	117	110	76	58	31	19	7	1	0	
Placebo	80	78	72	66	59	52	41	36	22	13	7	4	1	1	0	

	Olaparib + Bevacizumab (N=157)	Placebo + Bevacizumab (N=80)
Ereignisse, n (%)	41 (26)	49 (61)
Medianes PFS, Monate	37,2*	21,7
HR 0,31 (95% KI 0,20; 0,47)		



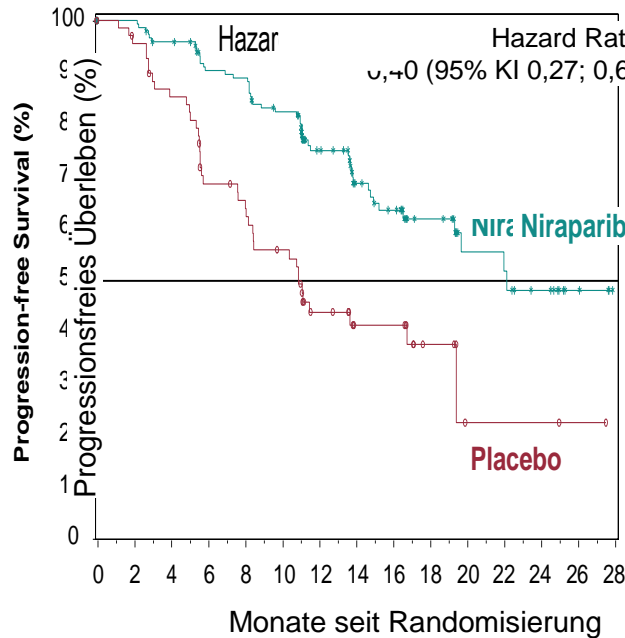
Anzahl Patienten	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Olaparib	380	359	311	285	259	236	162	130	65	54	24	18	5	2	0	
Placebo	189	174	154	139	113	99	68	47	28	22	8	5	0			

	Olaparib + Bevacizumab (N=380)	Placebo + Bevacizumab (N=189)
Ereignisse, n (%)	239 (63)	145 (77)
Medianes PFS, Monate	18,9	16,0
HR 0,71 (95% KI 0,58; 0,88)		

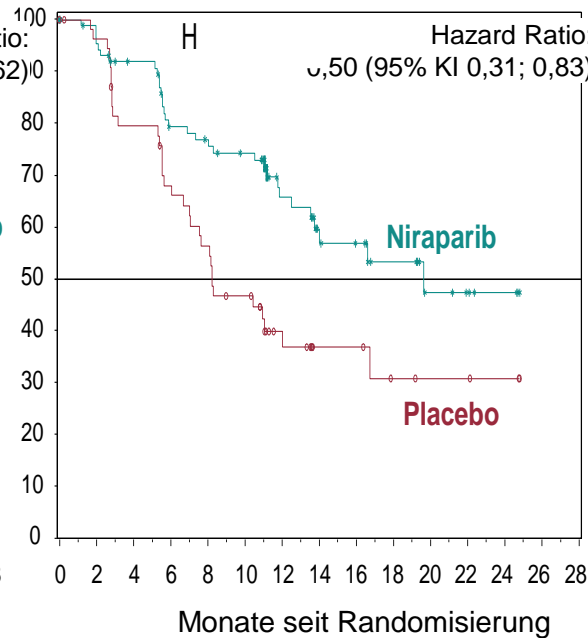
Der Anteil an progressionsfreien Patientinnen nach 12 Monaten und 24 Monaten wurde basierend auf den Kaplan-Meier Schätzungen berechnet. *Dieser Median ist unsicher aufgrund fehlender Ereignisse – weniger als 50% Datenreife; †einschließlich tBRCA unbekannt

Homologe Rekombination defizient (HRd)

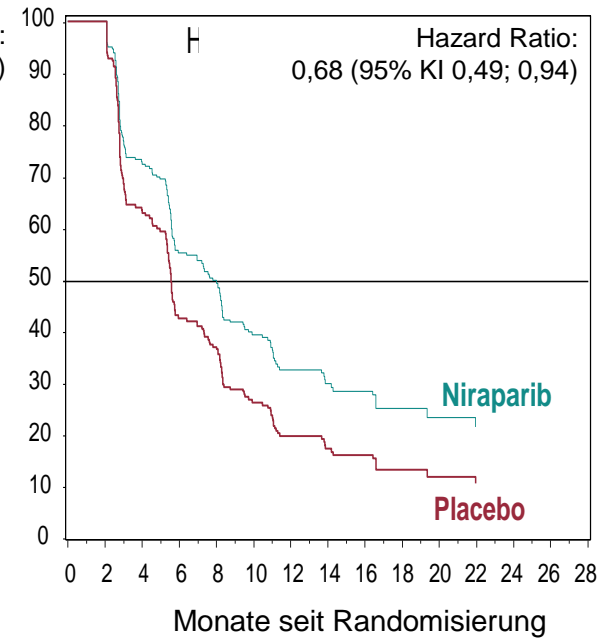
HRd/BRCAMut



HRd/BRCAwT



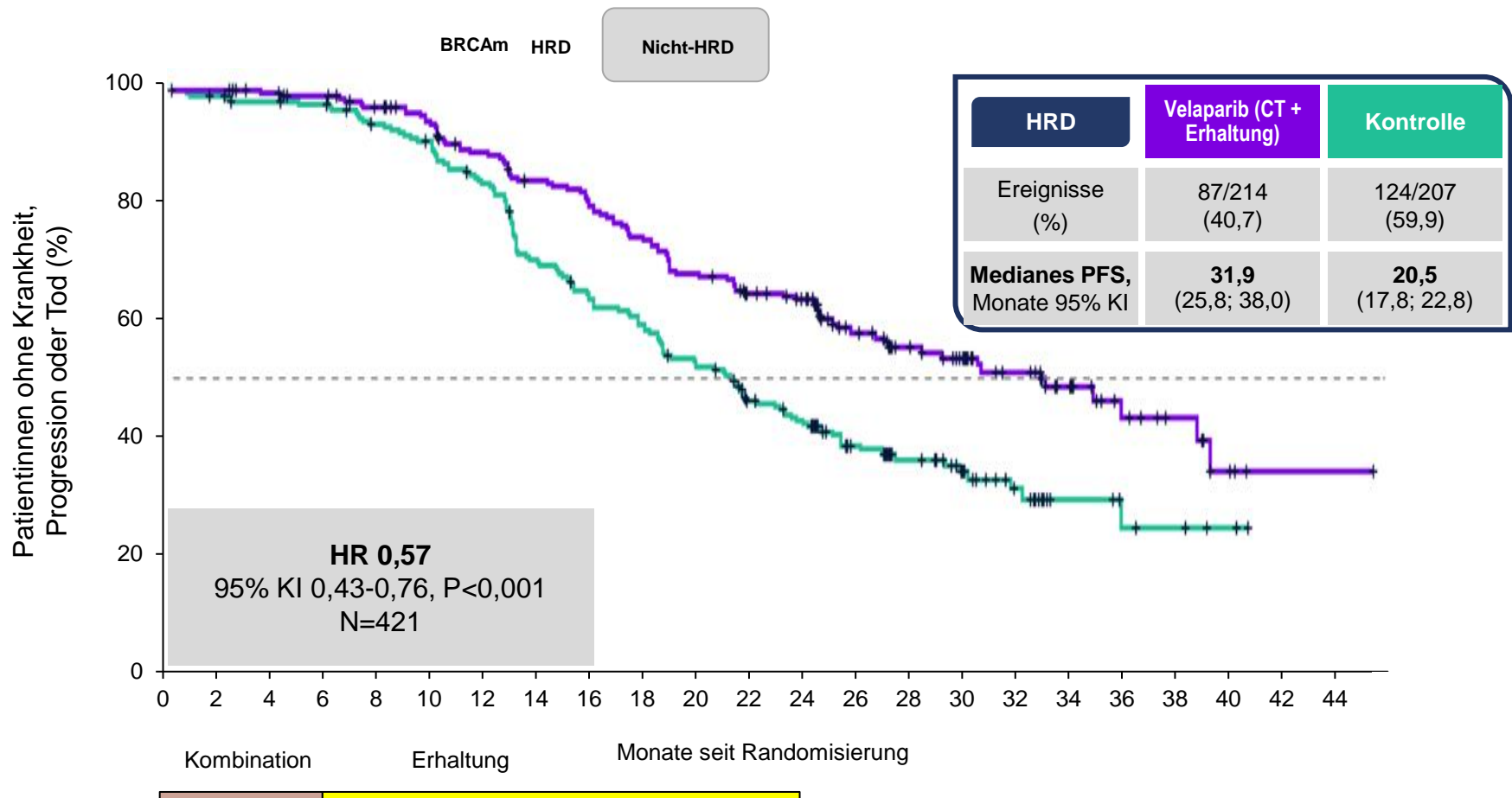
HR-profizient



- Niraparib führte zu einem klinischen Benefit in den HRd-Subgruppen (BRCAMut und BRCAwT).
- In der HR-profizienten Subgruppe führte Niraparib zu einer Reduktion des Progressions- und Sterberisikos von 32%.

VELIA/GOG-3005

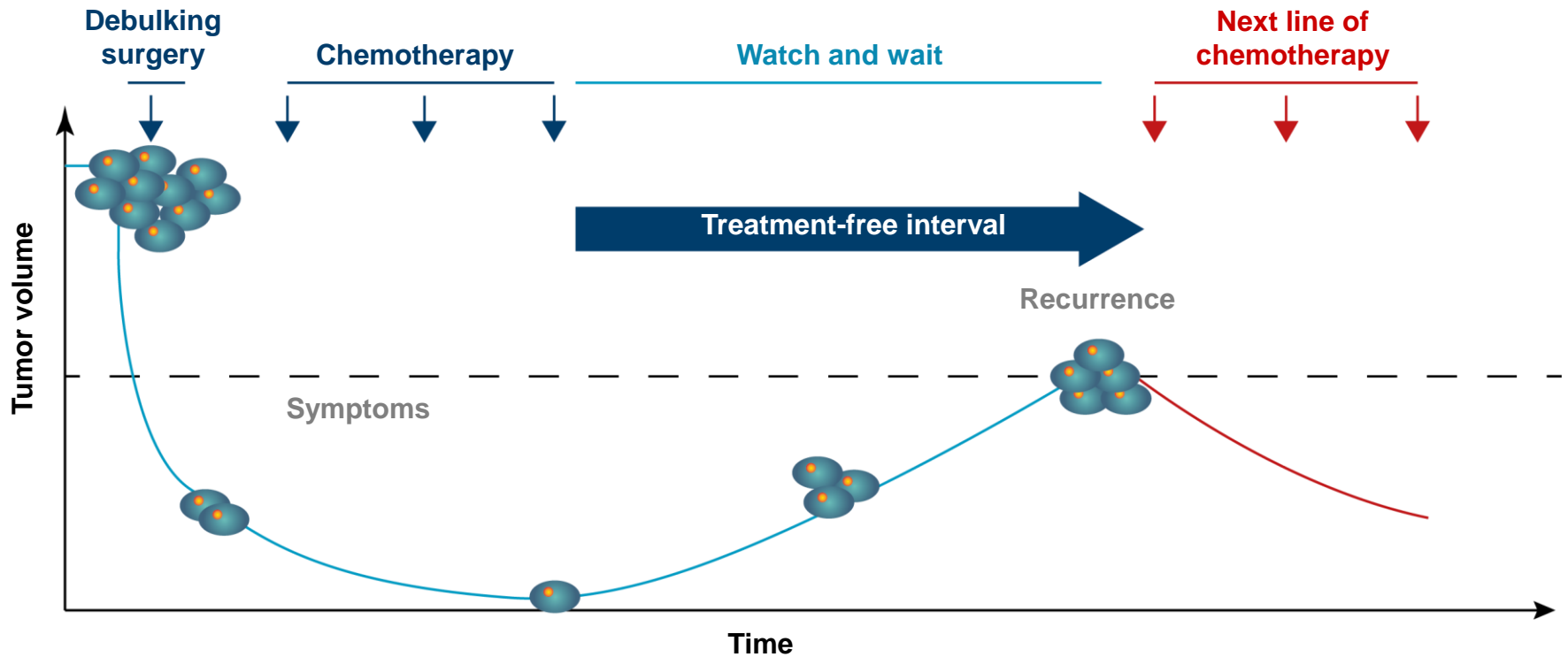
PFS: Investigator-assessed HRD-Population (BRCAm+HRD)



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44
Kontrolle	207	199	196	191	183	170	158	134	119	104	97	79	55	47	34	22	11	9	4	2	0		
Velaparib (CT+Erhaltung)	214	203	195	191	182	167	161	150	140	130	121	109	82	72	58	44	30	19	14	5	1	1	0

Mediane Dauer des Follow-up-Dauer betrug 28 Monate ab Database-Lock.

Treatment of advanced ovarian cancer aims to extend the treatment-free (watch and wait) interval



PARP, poly(ADP-ribose) polymerase.
Adapted from DiSilvestro P *et al. Cancer Treat Rev* 2018; 69: 53–65.

Die Erhaltungstherapie aus Sicht der Patientinnen

Expression IV / ENGOT-ov22 Umfrage

Selbstbeurteilung, bevorzugtes Einnahmeschema

Expression IV / ENGOT-ov22 Umfrage

Studienziel und Methodik

Studienziel

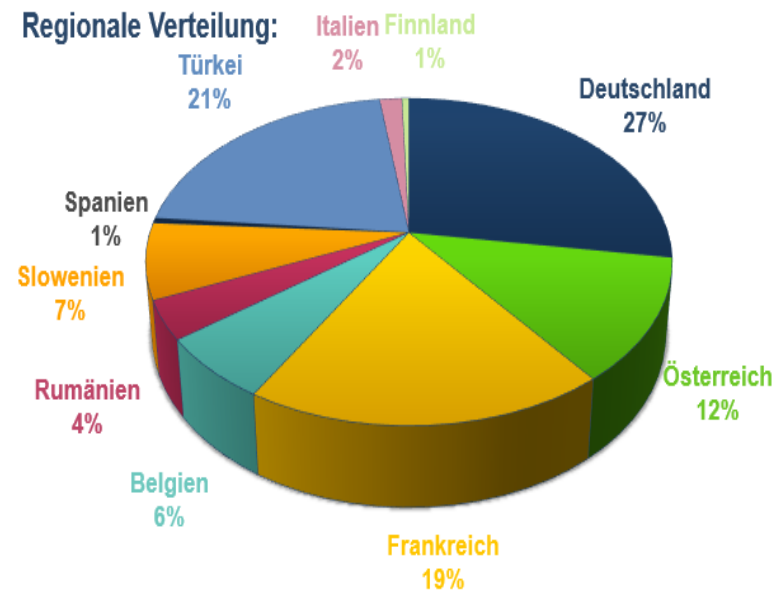
- Welche Erwartungen haben Patientinnen mit Ovarialkarzinom an eine Erhaltungstherapie?

NOGGO
e.v.



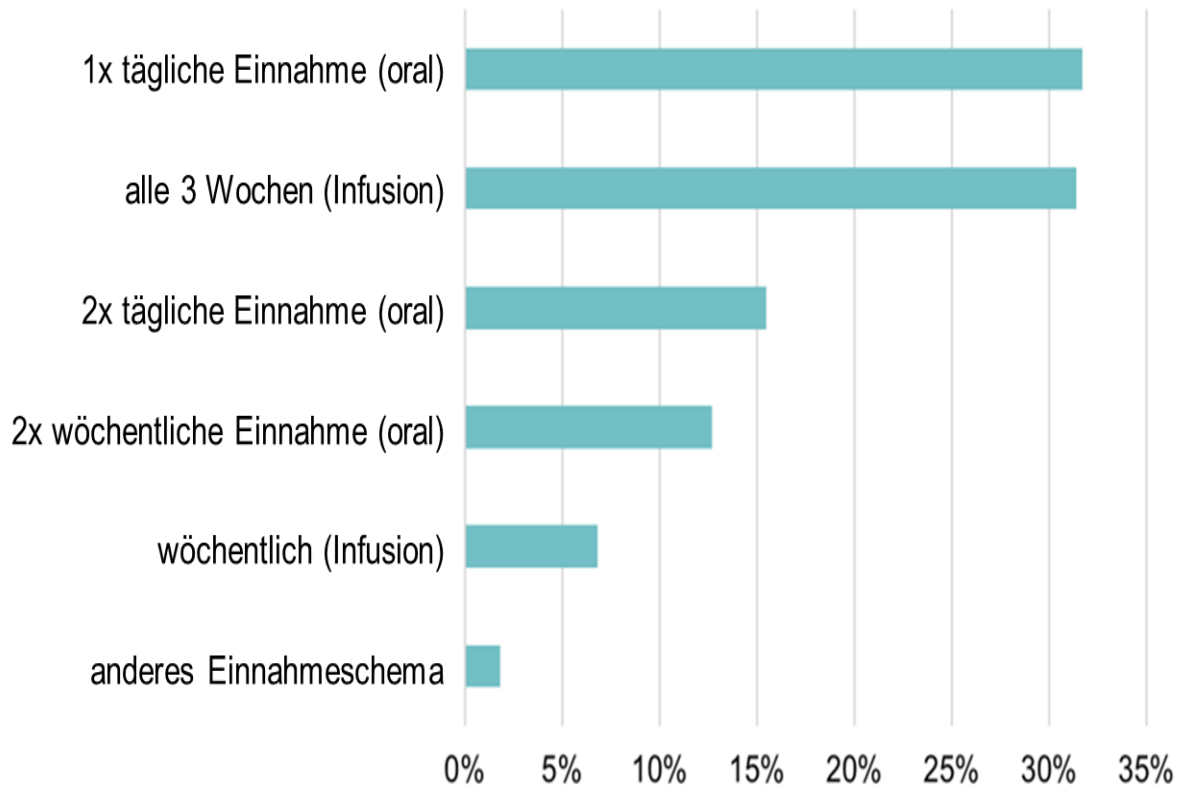
Methodik

- › Fragebogen mit 24 Fragen (Online oder Print) verteilt an 2101 Patientinnen mit Ovarialkarzinom
- › Teilnehmerinnen aus 10 europäischen Ländern
- › Daten zu Demographie, Tumorstadium und Therapie nach Erstdiagnose bzw. Rezidiv
- › Fragen zu Erwartungen und Sorgen bezüglich einer Erhaltungstherapie



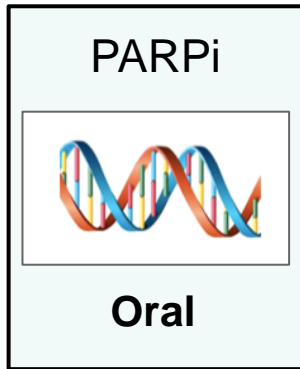
1954 auswertbare
Fragebögen

Welches Einnahmeschema bevorzugen die Patientinnen?



Der größte Anteil der befragten Patientinnen bevorzugt eine orale Einnahme 1x / Tag

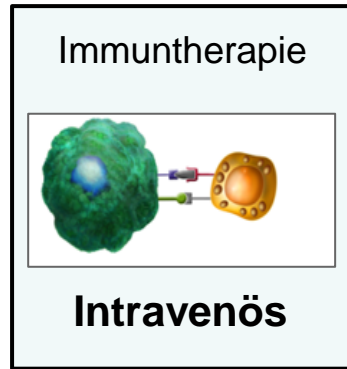
EXPRESSION IV Survey



Olaparib oral
2-0-2

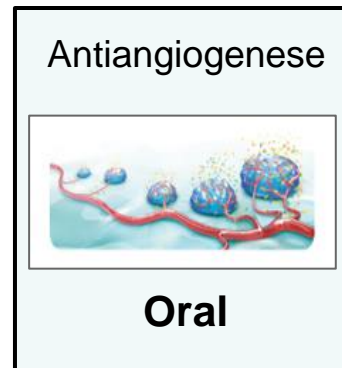
Niraparib oral
3-0-0

Rucaparib
2-0-2

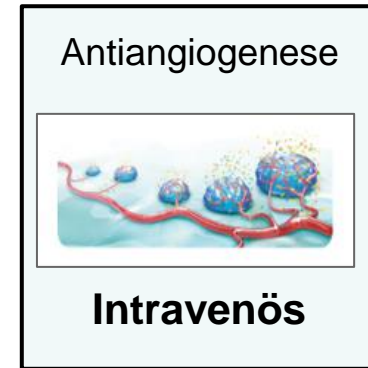


Pembrolizumab
d1 q3w

Nivolumab
d1 q2w



Tamoxifen
oral
1-0-0



Bevacizumab
d1 q3w

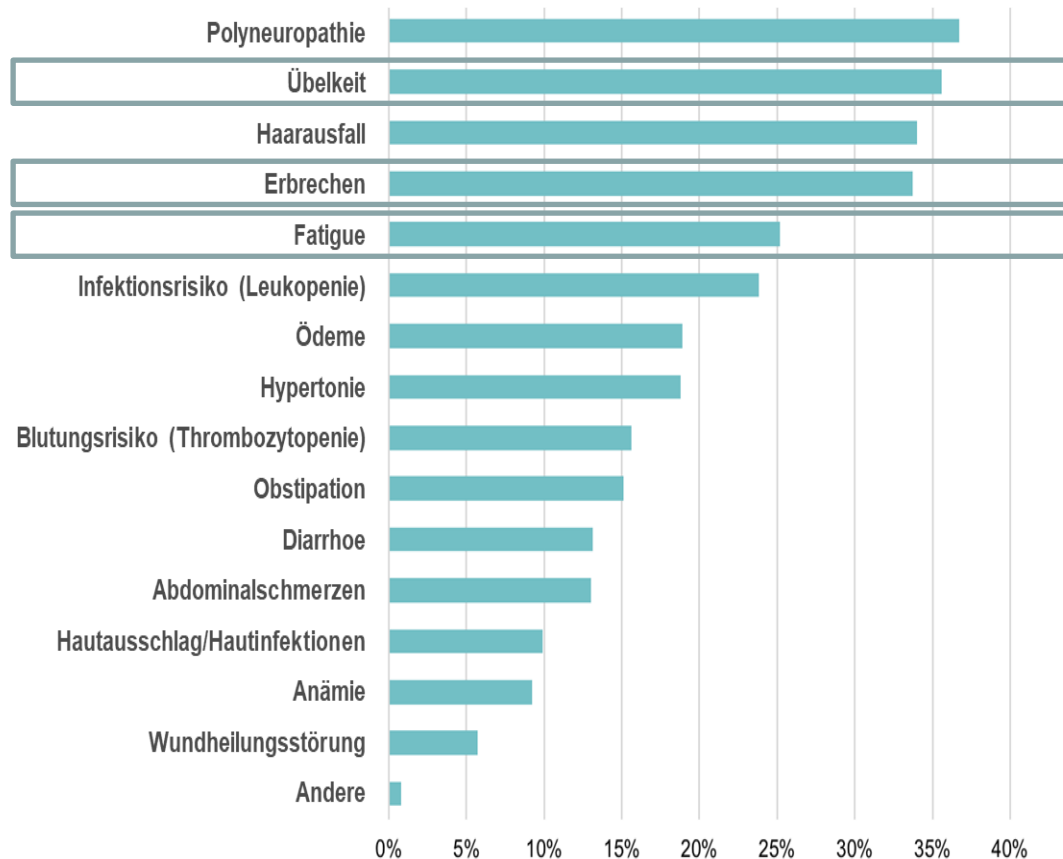
Die Erhaltungstherapie aus Sicht der Patientinnen

Erwartungen und Ängste

Expression IV / ENGOT-ov22 Umfrage

Auswertung - Sorgen vor Nebenwirkungen einer Erhaltungstherapie

Welche Nebenwirkungen fürchten Patientinnen am meisten?



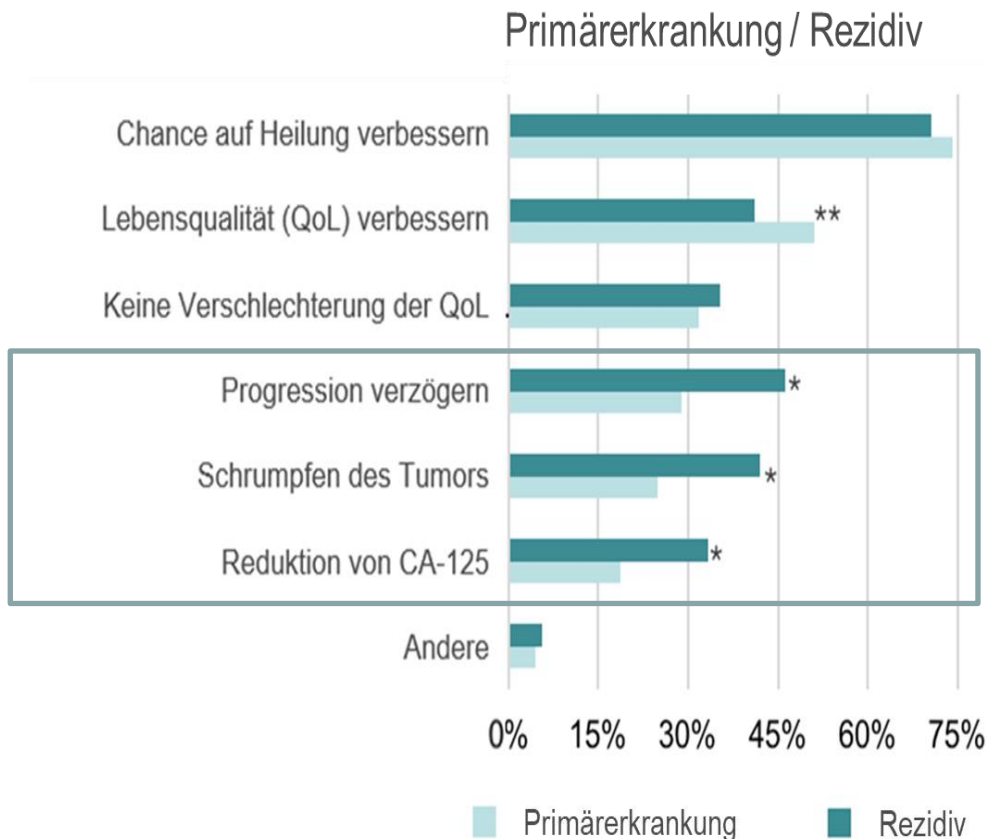
Übelkeit, Erbrechen und Fatigue zählen zu den am meisten gefürchteten Nebenwirkungen

EXPRESSION IV Survey

Expression IV / ENGOT-ov22 Umfrage

Auswertung - Motivation für eine Erhaltungstherapie

Welche Erwartungen haben Patientinnen an eine Erhaltungstherapie?



Die Erwartungshaltung vieler Patientinnen verändert sich im Krankheitsverlauf

Primärerkrankung

- Verbesserung der Lebensqualität

Rezidiv-Situation

- Verlangsamung der Progression
- Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls

EXPRESSION IV Survey

Sicherheitsprofile der PARP- Inhibitoren

Übelkeit und Erbrechen

Sicherheitsprofile der PARP-Inhibitoren

Übelkeit und Erbrechen

Ereignis	SOLO2 ¹ (n=195)		NOVA ² (n=367)		ARIEL ³ (n=372)	
	Olaparib	Placebo	Niraparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
Übelkeit (alle Grade, in %)	76	33	74	35	75	37
• Anteil Grad ≥ 3	3	0	3	1	4	1
Erbrechen (alle Grade, in %)	38	18	34	16	37	15
• Anteil Grad ≥ 3	3	1	2	1	4	1
Diarrhoe (alle Grade, in %)	33	20	19	21	32	22
• Anteil Grad ≥ 3	1	0	<1	1	1	1

1. Pujade-Lauraine E, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284; 2. Mirza MR, et al. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-2164; 3. Coleman RL, et al. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-1961

Sicherheitsprofile der PARP- Inhibitoren

Fatigue und Schmerzen

Sicherheitsprofile der PARP-Inhibitoren

Fatigue und abdominale Schmerzen

Ereignis	SOLO2 ¹ (n=195 / 99)		NOVA ² (n=367 / 179)		ARIEL ³ (n=372 / 189)	
	Olaparib	Placebo	Niraparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
* (alle Grade)						
Fatigue, Asthenie* (in %)	66	39	59	41	69	44
• Anteil Grad ≥ 3	4	2	8	1	7	3
Abominalschmerzen* (in %)	25	31	23	30	30	26
• Anteil Grad ≥ 3	3	3	1	2	2	1

1. Pujade-Lauraine E, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284; 2. Mirza MR, et al. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-2164; 3. Coleman RL, et al. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-1961

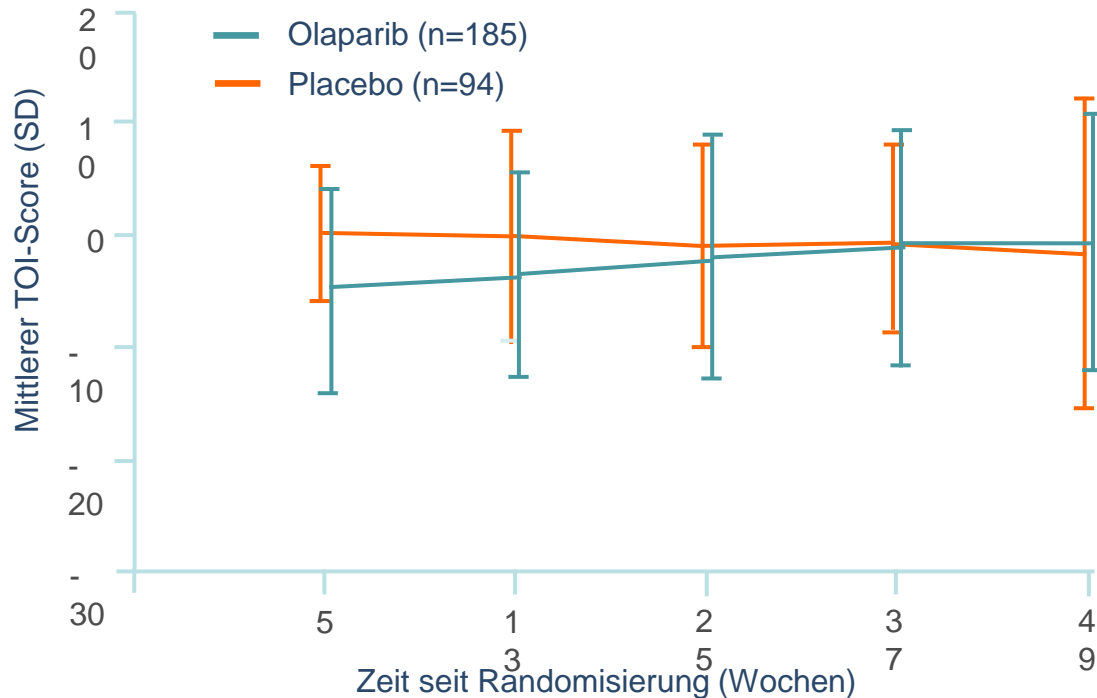
Lebensqualität unter Therapie mit PARP-Inhibitoren

QoL-Analysen

SOLO2

Analyse zur Lebensqualität unter Olaparib

Ergebnis der primären HRQoL-Analyse



- Befragung der Patientinnen mittels FACT-O Fragebogen
- Bewertung der HRQoL durch Trial Outcome Index (TOI-Score)*

Kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität unter Olaparib über 12 Monate vs. Placebo

* Skala 0-100, höhere Werte bedeuten besser Lebensqualität
HRQoL, gesundheitsbezogene Lebensqualität; TOI, Trial Outcome Index; SD, Standardabweichung
Friedlander M et al. *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):1126-1134



***Wenn Du schnell gehen willst, geh' alleine.
Wenn Du weit kommen willst, geh' gemeinsam.***

Afrikanisches Sprichwort