



# Bietet eine BRCA Mutation eine therapeutische Option ?

## OlympiA – GBG 82, BIG 6-13, NSABP B-55



Elmar Stickeler

Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin

Uniklinik RWTH Aachen





Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III zum Beurteilen der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von **Olaparib** im Vergleich mit einem Placebo zur adjuvanten Behandlung von **Patienten mit BRCA1/2-Keimbahnmutationen und primärem HER2-negativem Hochrisiko-Brustkrebs**, die eine definitive lokale Behandlung und neoadjuvante bzw. adjuvante Chemotherapie abgeschlossen haben

- Intergruppenstudie AGO-B, GBG und Success -



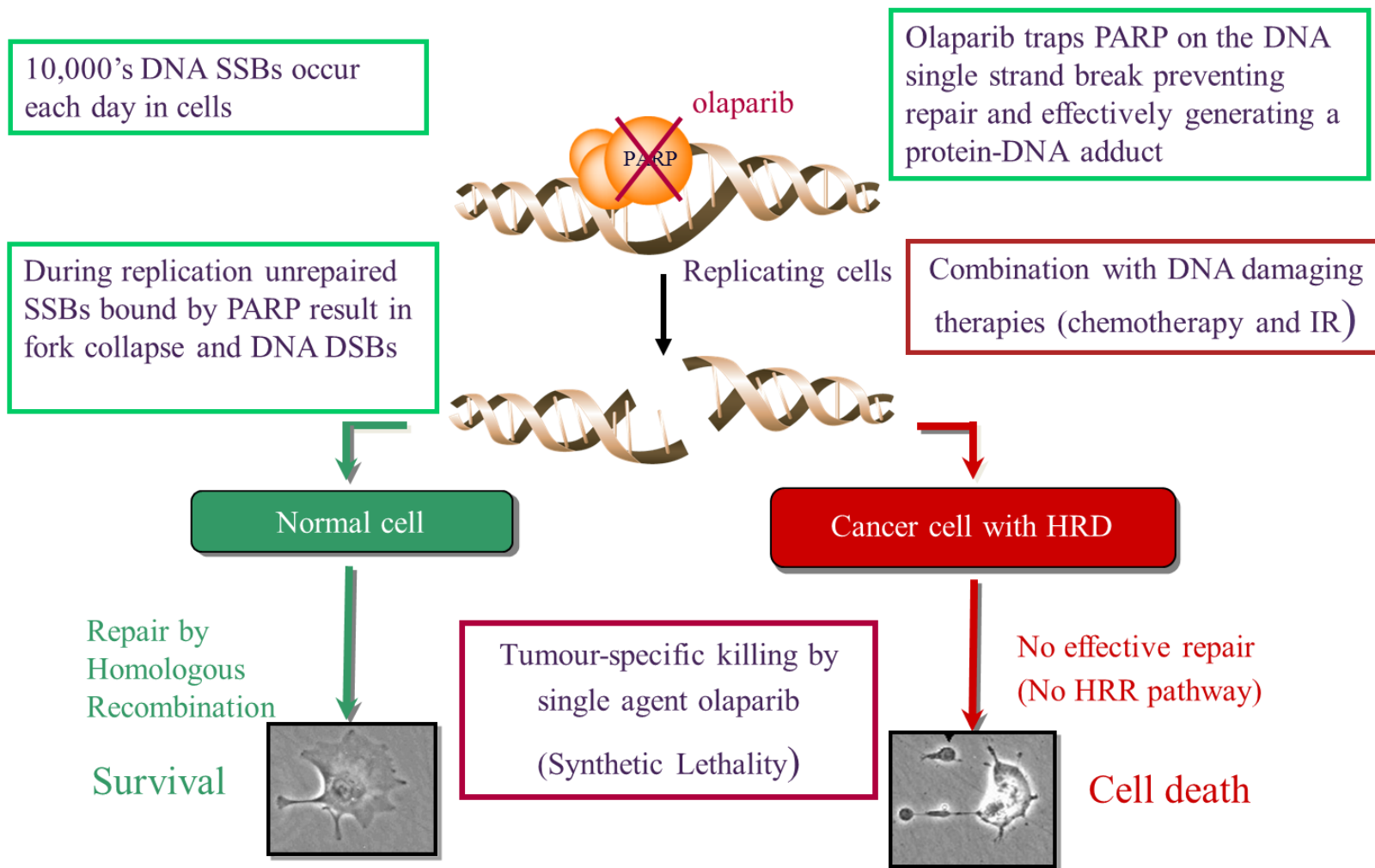
- ca. 5% aller MaCa weisen BRCA Mutation auf 60% BRCA1 (meist TNBC), 40% BRCA2 (meist ER/PgR pos.)
- Mutationen führen zu Verlust der Fähigkeit von Tumorzellen zur homologen Rekombination nach DNA Doppelstrangbrüchen
- PARP (Poly(ADP-ribose)-Polymerase) = körpereigenes Enzym, dass an DNA-Reparatur nach Einzelstrangbrüchen beteiligt ist
- Beide Reparaturmechanismen können Schäden beheben -> PARP-Inhibition bei „normalen“ Zellen daher wenig Effekt, aber bei fehlender homologer Rekombination tritt Zelltod ein

**Für Pat. mit BRCA-Mutation 1. spezifischer Behandlungsansatz**



- **Olaparib (AZD2281, KU-0059436) ist ein potenter PARP-1, -2 und -3-Hemmer zur oralen Therapie**
- **Zum Zeitpunkt der Studienplanung**
  - bei 2700 Patienten eingesetzt: fortgeschrittener Brustkrebs, Eierstockkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Magenkrebs
  - diverse Dosierungen: von 1x10 mg/die bis zu 2x600 mg/die
  - Monotherapie oder in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika
  - Wirksamkeit gezeigt
- **OlympiA erste adjuvante und post-neoadjuvante Studie**
- **vergleichbare Wirksamkeit bei ER-positiven BRCA1/2 Carriern**  
→ ist mit dem Amendment berücksichtigt

# Olaparib: Synthetische Letalität bei DNA Reparaturdefekt Hintergrund



# Olaparib Phase II Studien: Proof of Concept (Monotherapie)

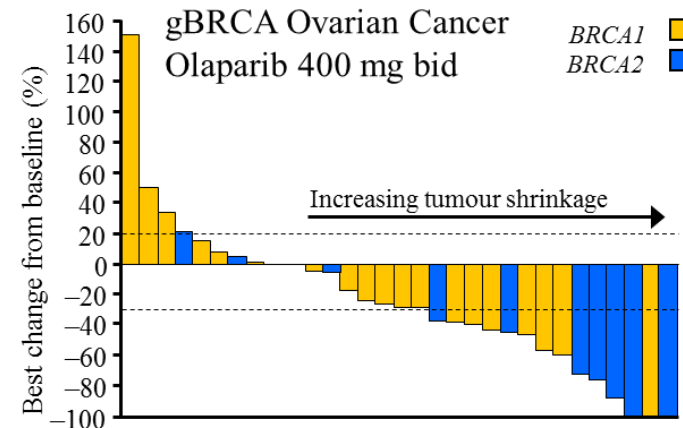
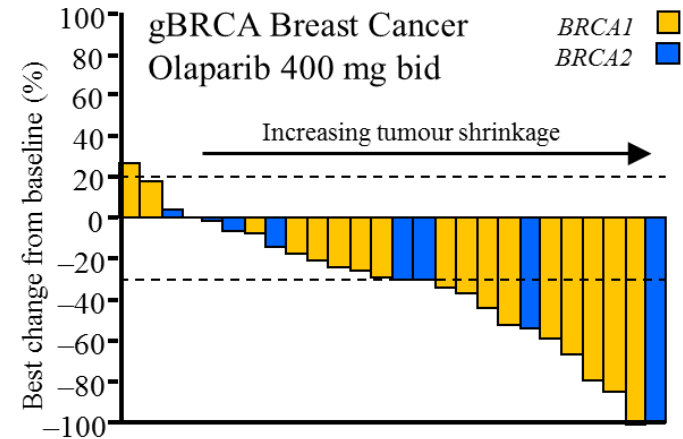
## Metast. Mammakarzinom (Tutt et al.): single-agent activity (400mg bid)

- heavily pre-treated BRCA1/2 carriers  
Objective response rate ITT (RECIST):  
41%
- Toxicity mainly mild in severity

## Rezidiv. Ovariakarzinom (Audeh et al.): single-agent activity (400mg bid)

heavily pre-treated BRCA1/2 carriers

- Objective response rate (RECIST): 33%
- Toxicity mainly mild in severity
- 400 mg superior to 100 mg dose in  
both studies





## OlympiAD Trial (Phase III MBC)

- Olaparib Patients will be administered olaparib orally twice daily (bid) at 300 mg. Two (2) x 150 mg olaparib tablets

vs.

- Physician's choice :

Capecitabine 2500 mg/m<sup>2</sup> po daily x 14 days, every 21 days

Vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> IV Day 1 and Day 8, every 21 days

Eribulin 1.4 mg/m<sup>2</sup> IV Day 1 and Day 8, every 21 days

- Primary Outcome Measures: Progression Free Survival
- INCLUSION: BRCA1/2 pos. MBC (up to 2 lines CHT for MBC, ET if HR pos.)



- Studie befindet sich im Follow UP für die Overall Survival Daten
- PFS signifikant durch Olaparib verbessert!

News Release

AstraZeneca 

---

## **LYNPARZA MEETS PRIMARY ENDPOINT IN PHASE III TRIAL IN BRCA-MUTATED METASTATIC BREAST CANCER**

*Lynparza provided a statistically-significant improvement in progression-free survival compared to chemotherapy*

*First positive randomised trial to evaluate the efficacy and safety of a PARP inhibitor beyond ovarian cancer*

# OlympiA: Updated Design Chart

Post Neoadjuvant gBRCA  
TNBC patients  
Non pCR

ER/PgR positive  
/HER2 negative  
patients  
Non pCR AND  
CPS&EG score  $\geq 3$

Post Adjuvant gBRCA  
TNBC patients  
axillary node-positive  
(any tumour size) or  
axillary node-negative  
tumour > 2cm  
(pathological size)

ER/PgR positive/HER2  
negative patients  
 $\geq 4$  pathologically  
confirmed positive  
lymph nodes

**Randomisation**  
**1:1**  
Double blind  
N=1500

Olaparib 300  
mg  
twice daily (bid)  
for 12 months

Placebo  
twice daily (bid)  
for 12 months

**Follow-up**

IDFS,  
distant  
IDFS,  
OS



## 4) Determination of Nuclear Grade in CPS&EG Score



- ❖ Calculation instructions: Add the points for Clinical Stage + Pathologic Stage + ER status + **Nuclear grade** to derive a sum (CPS&EG score) between 0 and 6.

	Stage/feature	Points
Clinical Stage (AJCC staging)	I	0
	IIA	0
	IIB	1
	IIIA	1
	IIIB	2
	IIIC	2
Pathologic Stage (AJCC staging)	0	0
	I	0
	IIA	1
	IIB	1
	IIIA	1
	IIIB	1
Receptor status	ER negative	1
	Nuclear grade*	Nuclear grade 3



## Hauptzielkriterium

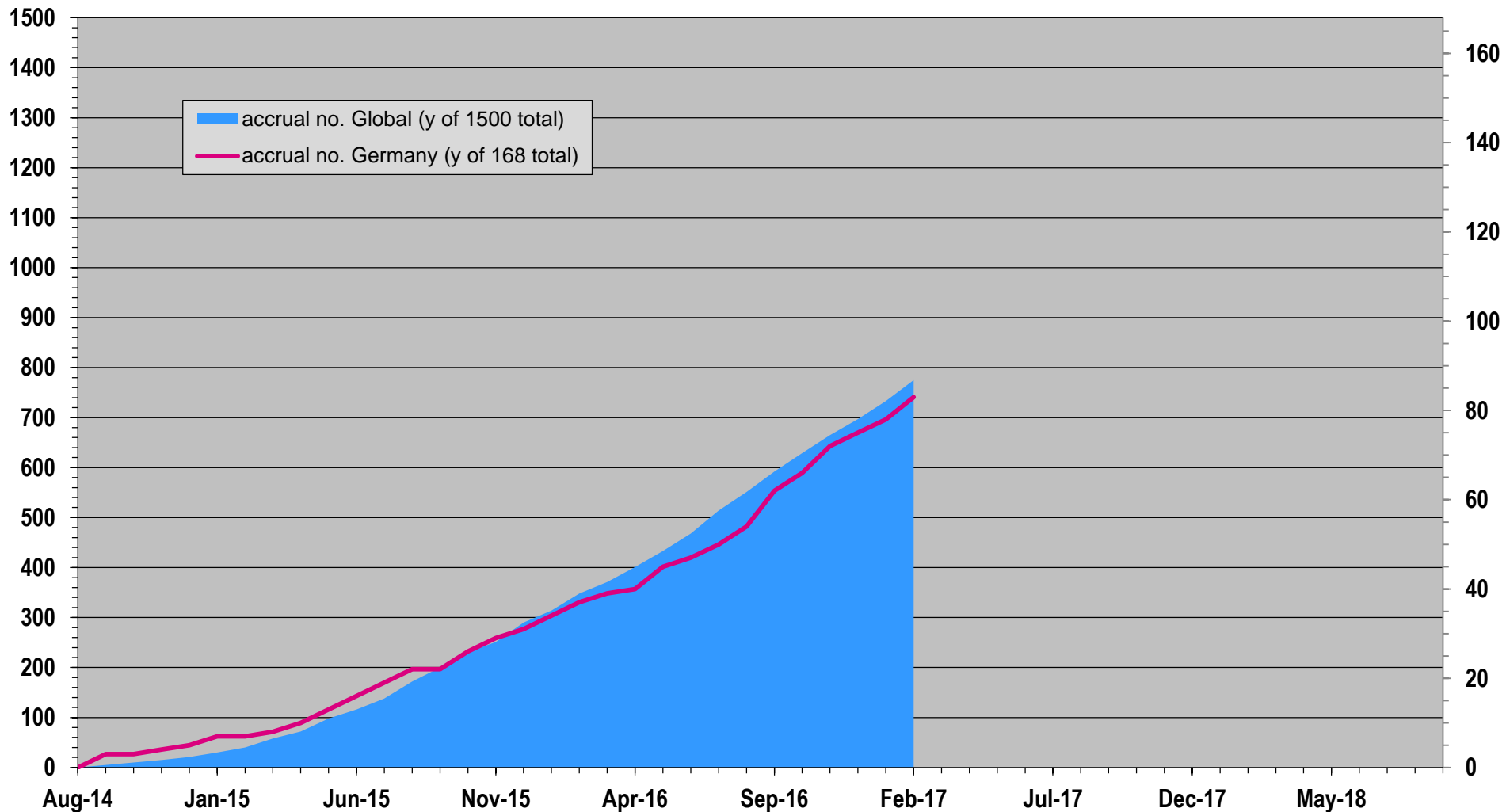
- Krankheitsfreies Überleben nach Behandlung mit Olaparib (IDFS)

## Sekundärzielkriterien

- Gesamtüberleben („Overall Survival“, OS)
- Fernmetastasenfreies Überleben („Distant Disease Free Survival“, DDFS)
- Inzidenz von von neu auftretendem invasiven primären Brustkrebs und/oder epitheliale Ovarialkarzinom
- FACIT-Ermüdungsskala und der EORTC-QLQ-C30-QoL-Skala
- Companion diagnostic Entwicklung von Myriad BRCA Tests (gene sequencing and large rearrangement Analysen)

# OlympiA – Recruitment on 01.02.2017

n = 83 (Germany) / n = 775 (Global)





# „Retention Strategien“ für postadjuvante Studien mit IDFS als Primären Endpunkt

**all randomized patients will contribute to the intent to treat population**



# Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung

- In OlympiA können auch **Hochrisikopatienten**, z.B. mit T4 Tumoren oder mit schlechtem Ansprechen auf neoadjuvante Therapie eingeschlossen werden
- Radiologisches Staging ist für diese Pat. vorgeschrieben, wie im Protokoll erläutert
- Um den Einschluss metastasierter Pat. zu vermeiden, sind alle Prüfer angehalten unspezifische Läsionen in der Bildgebung zu hinterfragen. Ggf. sollten wiederholende Staging Untersuchungen durchgeführt werden, wenn dies medizinisch sinnvoll ist.



# Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung

- Olaparib hat hämatologische Toxizität, wie auch GI Symptome und Fatigue.
- Diese AEs führen häufig zu Dosisreduktionen, Behandlungsverzögerung und vorzeitigem Studienabbruch.
- Das Studienprotokoll beinhaltet spezifische Guidelines für Tox. Management. Diese sollten unbedingt berücksichtigt werden.
- G-CSF ist erlaubt entsprechend der lokalen Guidelines. Stop von Olaparib 24h vorher.
- Einsatz von Standard Analgetika und Antiemetika wird empfohlen,
- → Auch nach Absetzen der Medikation für das reduzierte Visitschema sorgen! Alle Patienten werden nachbeobachtet



- **36 deutsche Zentren**
- **Ziel: 10 Pat. In Deutschland, 150 global**
- **Separates PK-ICF befindet sich im „Starterkit“, teilnehmende Pat. Können diese nach Randomisation aber vor Tag 28 unterzeichnen, wenn Blutproben für PK gewonnen werden**
- **Aktuell: PK – Proben von 2 Pat. Gesammelt**



- **First Patient in global:** **QII 2014**
  - **Last Patient in (estimated)** **QI 2018**
  - **First Patient in Deutschland** **QIII 2014**
  - **65 rekrutierende Zentren in Deutschland**
  - **42 Zentren dosieren bereits (randomisieren)**
  - **>400 Patienten eingewilligt, davon 84 Pat dosiert**
  - **Last Patient Out (clinical follow up):** **2028**
  - **After 10 years survival follow up**
- 
- **Number of countries:** **25**
  - **Number of sites:** **250 +**
  - **German Sites** **69**
  - **Number of patients** **1500**
  - **Number of events required** **330**
  - **IDFS primary analysis** **2020**

HERZLICHEN  
DANK!

Projektmanagement  
06102 / 7480-337

loannis.gkantiragas@gbg.de

olympia@gbg.de

