



Prostata POM Review 04-2022

Kombinationstherapie mit Abirateron und Olaparib für das mCRPC

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Gunhild von Amsberg

[“Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”](#)

Autoren: Noel W. Clarke, Andrew J. Armstrong, Antoine Thiery-Vuillemin, Mototsugu Oya, Neal Shore, Eugenia Loreda, Giuseppe Procopio, Juliana de Menezes, Gustavo Giroto, Cagatay Arslan, Niven Mehra, Francis Parnis, Emma Brown, Friederike Schlurmann, Jae Y. Joung, Mikio Sugimoto, Juan A. Virizuela, Urban Emmenegger, Jiri Navratil, Gary L. Buchsacher, Christian Poehlein, Elizabeth A. Harrington, Chintu Desai, Jinyu Kang, Fred Saad, für die PROPEL-Investigatoren

NEJM Evidence published Jun 3 2022 DOI 10.1056/EVIDoa2200043

Hintergrund

Im November 2020 wurde in Deutschland der Poly(adenosindiphosphat[ADP]-Ribose)-Polymerase- (PARP)-Inhibitor Olaparib nach Vorbehandlung mit einem Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Medikament der neuen Generation (new hormonal agent; NHA) beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) für Patienten mit Mutationen in BRCA1/2 zugelassen. Grundlage hierfür war die PROFOUND-Studie, in der Olaparib randomisiert mit dem zweiten NHA verglichen wurde. Es zeigte sich ein deutlicher Vorteil zugunsten des PARP-Inhibitors bei BRCA1/2-mutierten Patienten (bildmorphologisches, progressionsfreies Überleben (bPFS): 9,79 vs. 2,96 Monate; HR 0,22; 95 % KI 0,15 - 0,32; Gesamtüberleben (OS): 20,1 vs. 14,4 Monate; HR = 0,63 95 % KI 0,42 – 0,95).

Präklinische Untersuchungen legen nahe, dass die Kombination eines PARP-Inhibitors mit AR-gerichteten Behandlungsansätzen sinnvoll sein könnte. Tatsächlich scheinen die PARP-Enzyme an einer positiven Ko-Regulation des AR-Signalweges beteiligt zu sein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass NHA die Transkription einiger Gene der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) hemmen. Die so eingeschränkte HRR-Funktion führt zu einer Zunahme der Sensitivität für PARP-Inhibitoren.

Eine Phase-2-Studie mit Abirateron und Olaparib untermauerte diese präklinische Hypothese. So zeigte sich nicht nur ein positiver Effekt in der Gruppe der Patienten mit HRR-Alteration, sondern auch bei Patienten mit einem HRR-Wildtyp (wt).

Um diesem interessanten Signal aus präklinischen und ersten klinischen Daten weiter nachzugehen, wurde die PROPEL-Studie konzipiert, eine randomisierte, doppelt-verblindete Phase-3-Studie zur Kombination aus Olaparib und Abirateron für eine nicht-selektionierte Patientenpopulation.

Ziel der Studie

Ziel der PROPEL-Studie war die Evaluation der Effektivität einer Kombination von Abirateron und Olaparib in einem nicht-Biomarker-selektierten Patientenkollektiv in der ersten Behandlungslinie des mCRPC. Primärer Endpunkt war das bPFS nach Einschätzung des Behandlers. Zentrale sekundäre Endpunkte umfassten OS, Zeit bis zur ersten Folgetherapie sowie die Lebensqualität basierend auf dem Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer (FACT-P) Fragebogen.

Methodik

In die PROPEL-Studie konnten Patienten mit einem mCRPC eingeschlossen werden, die zuvor kein NHA erhalten hatten. Eine Vorbehandlung mit Docetaxel in der neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten, Hormonsensitiven Situation war möglich. Stratifizierungsfaktoren waren Metastasenlokalisierung und eine stattgehabte Docetaxel-Therapie. Eine Kenntnis des HRR-Status war kein Einschlusskriterium, eine entsprechende Analyse war allerdings geplant. Diese umfasste die Testung des (meist archivierten) Tumorgewebes sowie der zirkulierenden TumorDNA aus dem peripheren Blut. Die Patienten erhielten Abirateron in Kombination mit Prednison/ Prednisolon in der üblichen Dosierung von 1000 mg täglich kombiniert mit Olaparib 300 mg zweimal täglich oder dem Placebo.

Ergebnisse

In die Studie wurden insgesamt 796 Patienten eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der geplanten primären Analyse war das mediane bPFS nach Beurteilung des Behandlers in der Gruppe mit Abirateron/Olaparib signifikant länger als im Abirateron/Placebo-Arm (24,8 vs. 16,6 Monate; HR 0,66; 95 % KI, 0,54 bis 0,81; P 0,001). Eine verblindete, unabhängige zentrale Auswertung zeigte ein vergleichbares Ergebnis (HR 0,61; 95 % KI, 0,49 bis 0,74). Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unreif.

Der HRR-Status wurde bei 67,2 % durch Testung des Tumorgewebes, bei 92,2 % durch ctDNA-Testung bestimmt. Insgesamt konnte so der HRR-Status für 97,7 % der Patienten ermittelt werden. Als HRR mutiert wurden 27,8 % der Abirateron/Olaparib-behandelten und 29 % der Patienten in der Kontrollgruppe eingestuft. BRCA1 und 2 waren bei 2,3 % und 9,5 % der Abirateron/Olaparib und 0,8 % und 8,8 % der Kontrollpatienten pathogen verändert. Alle Hazard Ratios für HRR-mutierte und nicht-mutierte Patienten fielen zugunsten der Kombination von Abirateron/Olaparib aus (z. B. bPFS nach Einschätzung des Prüfarztes: HRR mutierte-Untergruppe: HR 0,50; 95 % KI, 0,34 - 0,73; Nicht-HRR mutierte Untergruppe: HR 0,76; 95 % KI, 0,60 bis 0,97).

Das Sicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem der beiden Einzelsubstanzen. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen in der Abirateron/Olaparib-Gruppe zählten Anämie, Müdigkeit/Asthenie und Übelkeit. Insgesamt beendeten 13,8 % der Patienten mit der Kombination und 7,8 % der Patienten im Kontrollarm die Behandlung frühzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Schlussfolgerung

In Übereinstimmung mit der Hypothese aus präklinischen und ersten klinischen Daten zeigte sich die Kombination aus Olaparib und Abirateron als effektiver Behandlungsansatz mit einem signifikant verlängerten bPFS, unabhängig vom HRR-Status der mCRPC-Patienten.

Kommentar

Die PROPEL-Studie konnte als erste randomisierte Phase-3-Studie einen Benefit für die Kombination aus einem NHA und einem PARP-Inhibitor in einer nicht-Biomarker selektionierten Patientenkohorte zeigen. In der Subgruppenanalyse profitierten nicht nur Patienten mit einer pathogenen HRR-Alteration, sondern auch solche Männer, bei denen weder in Tumorgewebe noch in cDNA eine entsprechende Veränderung nachweisbar war. Damit bestätigt die PROPEL-Studie die Hypothese, dass NHA in der Lage sind, ein „BRCAness“ Milieu in Prostatakarzinomzellen zu erzeugen.

Umso erstaunlicher war es, dass die MAGNITUDE-Studie, eine randomisierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Effektivität einer Kombination aus Niraparib und Abirateron in einem ähnlichen Setting zwar den Vorteil für die HRR-mutierten Patienten nachweisen konnte, Patienten mit HRR wt jedoch offensichtlich nicht profitierten. So ähnlich die Studien auf den ersten Blick wirken, so unterschiedlich sind sie jedoch bei genauerer Betrachtung.

Beispielsweise erfolgte in der PROPEL-Studie die HRR-Analyse erst nach Randomisierung, in der MAGNITUDE-Studie wurden die Patienten basierend auf der genetischen Analyse den Behandlungsgruppen zugeordnet (HRR mutiert/ wt). Erst dann erfolgte die Randomisierung. In der MAGNITUDE-Studie wurde der Einschluss von HRR wt Patienten basierend auf einer präspezifizierten Futility-Analyse frühzeitig nach 200 Patienten gestoppt, zu früh um ein Signal zu sehen? Olaparib wurde in der PROPEL-Studie in der Standarddosierung verabreicht, während die Dosis von Niraparib in der MAGNITUDE-Studie im Vergleich zur üblichen Dosis der Monotherapie reduziert wurde. In der PROPEL-Studie war der vorherige Einsatz von NHA untersagt, in der MAGNITUDE-Studie erhielt zumindest ein kleiner Anteil der Patienten ein anderes NHA vor Therapieeinleitung. Schließlich könnte auch der frühzeitige Einsatz des Abiraterons in der MAGNITUDE-Studie Auswirkungen gehabt haben. Dieser war bis zu vier Monate vor Einleitung des PARP-Inhibitors möglich, während in der PROPEL-Studie beide Therapien gleichzeitig begonnen wurden. Spekulativ könnte die zeitgleiche Gabe jedoch für das BRCAness Milieu innerhalb der Tumorzelle bedeutsam sein. Letztlich lassen sich diese Aspekte zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend klären. Eine gereifte Analyse des OS beider Studien wird weitere wichtige Hinweise geben.

Auf dem ASCO dieses Jahres wurde eine weitere, kleinere Phase-2-Studie BRCAAWAY zum Einsatz von Olaparib und Abirateron bei Biomarker-selektionierten Patienten präsentiert (Arme 1-3 zu BRCA1/2 und ATM-Mutationen). Bemerkenswert war, dass es neben einem Abirateron- und einem Abirateron/Olaparib-Arm auch einen Olaparib-Monotherapie-Arm gab. Auch dieser war allerdings der Kombination Abirateron/Olaparib unterlegen, was die Bedeutung der Kombination nochmals unterstreichen dürfte.

Für die Umsetzung der Kombination im Behandlungsalltag sind mögliche Nebenwirkungen von besonderem Interesse. Hier wurden auf dem ASCO weiterführende Analysen der PROPEL-Studie gezeigt. Eine Anämie jeglicher Ausprägung trat bei 46 % der Patienten mit der Kombination und bei 16 % im Kontrollarm auf, bei 15 % und 3 % der Patienten

handelte es sich um einen CTCAE G \geq 3. Meist wurde die Anämie mittels Dosismodifikation behandelt (Dosisunterbrechung: 16 %, -reduktion 11 %, Therapieabbruch 4 %). Mindestens eine Transfusion erhielten 16 % der Patienten mit der Kombination im Vergleich zu 4 % im Kontrollarm. Diese Zahlen schrecken den Systemtherapeuten nicht, sollten aber insbesondere bei älteren Patienten und Männern mit Begleiterkrankungen bedacht werden.

Beachtung finden sollte eine erhöhte Zahl pulmonalvenöser Embolien. Tatsächlich wurde bei 7 % der Patienten im Kombinations- und 2 % im Kontrollarm ein solches Ereignis berichtet. Dabei handelte es sich meist um Zufallsbefunde in der Routinebildgebung, entsprechend waren 70 % der Patienten symptomfrei. Ein Patient im Kombinationsarm erlag dem Geschehen. Von den übrigen Patienten musste keiner die Behandlung dauerhaft unterbrechen. Unklar ist bislang, ob es sich bei den pulmonalvenösen Embolien um eine tatsächliche Häufung oder um einen Zufallsbefund handelt, da bekannter Maßen das Prostatakarzinom alleine mit einer erhöhtem thrombembolischen Komplikationsrate einhergeht und die Zahl der Ereignisse insgesamt gering war.

Am kritischsten aber müssen wir diskutieren, wie viele Patienten wir im Behandlungsalltag tatsächlich künftig sehen werden, die sich nach den Einschlusskriterien der PROPEL-Studie für eine Kombination aus Olaparib und Abirateron qualifizieren*. Eine alleinige ADT sollte in der metastasierten hormonsensitiven Situation heute die Ausnahme darstellen. Die Chemohormontherapie mit Docetaxel wird künftig von der Triple-Therapie mit Abirateron oder Darolutamid abgelöst. Damit ist zu befürchten, dass die Kombination nur für wenige Patienten eine tatsächliche Behandlungsoption darstellt, auch wenn keine Biomarker-Selektion notwendig ist. Trotzdem dürfte die PROPEL-Studie mit ihren Ergebnissen richtungsweisend sein und sollte uns dazu animieren durch kluge Kombinationen noch bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen.

* Die Kombination aus Abirateron/ Prednisolon und Olaparib ist noch nicht zugelassen und kann daher aktuell noch nicht ohne vorherigen Antrag bei der Krankenkasse eingesetzt werden.

Literatur

Clarke, Noel et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 19, Issue 7, 975 – 986

Chi KN et al., Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:6_suppl, 12-12

Thiery-Vuillemin et al. Tolerability of abiraterone combined with olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): further results from the Phase III PROPEL trial. *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 16; abstr 5019)

- [Prostata POM Talk](#)
- [mehr über die Studien der Martini-Klinik](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Gunhild von Amsberg](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)