



Prostata POM Review 12-2023

Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Gunhild von Amsberg

Autoren: Neeraj Agarwal, Arun A Azad, Joan Carles, Andre P Fay, Nobuaki Matsubara, Daniel Heinrich, Cezary Szczylik, Ugo De Giorgi, Jae Young Joung, Peter C C Fong, Eric Voog, Robert J Jones, Neal D Shore, Curtis Dunshee, Stefanie Zschäbitz, Jan Oldenburg, Xun Lin, Cynthia G Healy, Nicola Di Santo, Fabian Zohren, Karim Fizazi

Lancet. 2022. ([Link](#))

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.

BRCA1/2 zählen zu den Genen der homologen rekombinanten Reparatur (HRR). Sie vermitteln die Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen. Defekte in diesen Genen sensibilisieren die Zellen für den Einsatz von PARP-Inhibitoren und Platin-haltigen Chemotherapien.

Präklinische Untersuchungen legen eine enge Vernetzung des AR-Signalwegs mit der homologen Reparatur nahe. So scheint die Hemmung des AR z.B. durch NHA eine ähnliche Störung der DNA-Doppelstrang-Reparatur zu bewirken, wie pathogene Veränderungen der betroffenen Reparatur-Gene selbst. Basierend auf dieser Annahme wurden drei Phase 3 Studien konzipiert: die PROPEL-Studie mit Olaparib und Abirateronacetat/ Prendiso(lo)n (AAP), die TALAPRO-2-Studie mit Talazoparib und Enzalutamid und die MAGNITUDE-Studie mit Niraparib und AAP. Anders als in den Studien zu den PARP-Inhibitor-Monotherapien, war in die genannten Studien ein Einschluss unabhängig vom Vorliegen von HRR-Defekten möglich. In der MAGNITUDE-Studie erfolgte allerdings eine Testung und Zuordnung zu einer Untersuchungskohorte noch vor Randomisierung. Eine Zwischenanalyse führte dann zum vorzeitigen Rekrutierungsstopp der gesondert betrachteten HRR-negativen Patienten aufgrund einer zu geringen Aktivität der Kombinationstherapie.

In der PROPEL-Studie zeigte sich durch die Hinzunahme von Olaparib ein Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) (HR 0,66 (95%-KI 0,54-0,81); $p < 0,0001$) und eine Zunahme des Gesamtüberlebens von 7,4 Monaten im Vergleich zur AAP-Monotherapie (0,81 (95%-KI 0,67; 1,00) $p = 0,0544$) für die Intention to Treat (ITT)-Population. Seit Ende 2022 steht die Kombinationstherapie in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) zur Verfügung, für die eine Chemotherapie nicht indiziert ist. Die Ergebnisse der PROPEL-Studie wurden bereits 2022 von uns vorgestellt.

Nun hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auch für die Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid eine Empfehlung mit gleicher Indikation ausgesprochen. Dies möchten wir zum Anlass nehmen, Ihnen auch die Daten der Zulassungsstudie TALAPRO-2-Studie vorzustellen.

Ziel der Studie

Ziel der Studie war es, den zusätzlichen Nutzen einer Hinzunahme des PARP-Inhibitors Talazoparib zu Enzalutamid im Vergleich zur Enzalutamid-Monotherapie bei Patienten in der Erstlinie des mCRPC zu evaluieren.

Methodik

TALAPRO-2 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie, die die Kombination aus Talazoparib (0,5mg tgl.) plus Enzalutamid (160mg tgl.) im Vergleich zu Placebo plus Enzalutamid als Erstlinientherapie bei Männern mit asymptomatischem oder gering symptomatischem mCRPC untersucht. Die Patienten wurden prospektiv auf HRR-Genveränderungen im Tumorgewebe getestet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Status der HRR-Genveränderung und der vorangegangenen Behandlung in der hormonabhängigen Situation (Docetaxel oder Abirateron). Primärer Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) der ITT-Population.

Ergebnisse

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das rPFS der hier vorgestellten, primären Analyse betrug ca. 25 Monate. Für die Kombinationstherapie aus Talazoparib und Enzalutamid wurde das mediane rPFS nicht erreicht (95% KI 27,5 Monate - nicht erreicht). Im Vergleichsarm mit der Enzalutamid Monotherapie betrug es 21,9 Monate (HR 0,63; 95% CI 0,51-0,78; $p < 0,0001$). Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählten Anämie, Neutropenie und Thrombopenie. Höhergradige Anämien (mit Notwendigkeit einer Transfusion) traten bei 46% der Patienten auf und besserten sich häufig nach Dosisreduktion. Nur 8% der Männer brachen Talazoparib aufgrund von Anämie ab.

Schlussfolgerungen

Talazoparib plus Enzalutamid führte zu einer klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserung des rPFS gegenüber der Standardtherapie mit Enzalutamid als Erstlinienbehandlung für Patienten mit mCRPC.

Kommentar

Seit dieser ersten Auswertung der TALAPRO-2 Daten wurden auf internationalen Kongressen wichtige weitere Analysen der Studie gezeigt. So wurden beim amerikanischen Krebskongress in Chicago (ASCO) die Daten der Kohorte 2 präsentiert, die sich auf Patienten mit einer HRR-Mutation beschränkt. Kohorte 2 umfasst 169 Patienten mit HRR-Alteration der All-Comeer-Kohorte (Kohorte 1) sowie 230 zusätzlich rekrutierte Patienten. Für diese Männer konnte ein noch deutlicherer Vorteil durch die Hinzunahme des PARP-Inhibitors erzielt werden mit einer Absenkung des Risikos für einen radiologischen Progress oder Tod um 55%. Ähnlich wie bereits für die PROPEL- und die MAGNITUDE-Studie gezeigt, profitierten die Patienten mit einer BRCA1/2-Alteration am deutlichsten (Tabelle 1).

Angesichts der Tatsache, dass das Vorliegen einer BRCA1/2 Mutation sowohl in der hormonsensitiven Situation als auch in der Kastrationsresistenz mit einem geringeren PFS und OS vergesellschaftet zu sein scheint, untermauern die Ergebnisse aller drei Studien die dringliche Notwendigkeit des Einsatzes einer PARP-Inhibitor-Behandlung bei BRCA1/2+ Patienten.

Die Sensitivität anderer HRR-Mutationen für PARP-Inhibitoren ist dagegen sehr unterschiedlich. Tatsächlich hat beispielsweise die Gruppe der ATM-mutierten Patienten in keiner der publizierten PARP-Inhibitor-Studien bislang einen Vorteil durch die zielgerichtete Behandlung im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie, während Patienten mit PALB2 oder CDK12-Alterationen ein deutliches Ansprechen zeigen.

Ungeklärt ist zudem, welche Patienten ohne Nachweis einer HRR-Mutation tatsächlich von der Kombination aus PARP-Inhibitor und NHA in einem Maße profitieren, dass der Einsatz der Kombination angesichts der zu erwartenden Nebenwirkungen gerechtfertigt wäre. Hier gilt es im Einzelfall abzuwägen.

Es ist daher wichtig, dass mit der Zulassung von Olaparib/AAP sowie Talazoparib/Enzalutamid unabhängig vom HRR-Status nicht die molekularpathologische Testung unserer Patienten wieder eingestellt wird. Im Gegenteil, eine möglichst umfassende molekularpathologische Analyse wird helfen, die Ergebnisse der Studien besser zu verstehen und Rückschlüsse für den Behandlungsalltag zu ziehen.

Bislang ist unklar, welchen Einfluss eine vorherige NHA-Therapie auf die Effektivität der PARP-Inhibitor/ NHA-Kombinationen hat. So lag die Zahl der NHA-vorbehandelten Patienten in der TALAPRO-2 und MAGNITUDE-Studie jeweils unter 10%. In der PROPEL-Studie war eine Vortherapie mit einem NHA 12 Monate vor Studieneinschluss nicht erlaubt. In der Behandlungsrealität erhält aber die große Mehrheit der Patienten in der metastasierten, hormonsensitiven Situation bereits ein NHA. Künftig dürfte der NHA-Einsatz in der lokal fortgeschrittenen Situation und bei Patienten mit biochemischem Rezidiv und kurzer PSA-Verdopplungszeit auch zunehmen. Daten zum Einsatz der PARP-Inhibitor/NHA-Kombinationen in späteren Therapielinien des mCRPCs sind bislang nicht verfügbar.

Entsprechend der Zulassung kann Olaparib/AAP und künftig auch Talazoparib/Enzalutamid aber bei allen mCRPC Patienten zum Einsatz kommen, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist. Dies verdeutlicht, dass wir für die oben beschriebenen Patientengruppen dringend Daten erheben müssen, die sich den offenen Fragestellungen annehmen. Eine Möglichkeit ist die Erfassung der Behandlungsrealität in Beobachtungsstudien wie beispielsweise der PROCEED-Studie zu Olaparib/AAP, die in Kürze in Deutschland rekrutieren wird. Eine Alternative bietet die Dokumentation in Registern, wie dem deutschen ProCare-Register.

So können wir als deutsche Uroonkologen einen wichtigen Beitrag leisten, die Datenlage zu verbessern und damit künftig die Versorgung unserer Patienten zu optimieren.

Tabelle 1: rPFS für die Subgruppen der drei Studien zu PARP-Inhibitor/NHA-Kombinationen

Studie	PROPEL (Olaparib/AAP)	MAGNITUDE (Niraparib/AAP)	TALAPRO-2 (Talazoparib/ Enzalutamid)
rPFS („all Comer“) HR (95% KI); p-Wert	0,66 (0,54-0,81) < 0,0001		0,63 (0,51; 0,78); P<0,001
rPFS (HRR +) HR (95% KI); p-Wert	0,50 (0,34–0,73)	0,73 (0,56-0,96) P = 0,0217	0,45 (0,33; 0,61); P<0,0001
rPFS (BRCA1/2) HR (95% KI); p-Wert	0,23 (0,12–0,43)	0,55 (0,39; 0,78) P=0,0007*	0,20 (0,11; 0,36); P<0,0001
rPFS (HRR-) HR (95% KI); p-Wert	0,76 (0,12–0,97)		0,69* (0,54; 0,89); P=0,004

* Schließt auch die Patienten mit unbekanntem Status ein

Literatur

Anis Hamid et al. Landscape and impact of germline pathogenic variants (PVs) in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): Ancillary study of E3805 CHAARTED. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:16_suppl, 5082

David Olmos et al. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 5003)

Noel Clarke et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
DOI: 10.1056/EVIDoa2200043 *NEJM Evid* 2022; 1 (9)

Karim Fizazi, *et al.* First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02704-x>

Chi, K.N. et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial^{*} *Annals of Oncology*, Volume 34, Issue 9, 772 - 782

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