

Literatur des Monats August 2020

Olaparib für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thomas Steuber

“Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”

Autoren: Johann de Bono et al., New England Journal of Medicine 2020

Hintergrund

Multiple Funktionsverlustalterationen in Genen, die in die DNA-Reparatur involviert sind, scheinen mit einem Ansprechen auf poly (Adenosinediphosphate-Ribose) polymerase (PARP)-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und anderen Tumoren assoziiert zu sein.

Methode

Es wurde eine prospektiv randomisierte Open-Label-Phase-III-Studie initiiert, um den PARP-Inhibitor Olaparib bei Männern mit kastrationsresistentem, metastasiertem Prostatakarzinom, die unter einer neuen androgenrezeptorgerichteten (AR) Therapie (Enzalutamid oder Abirateron) progredient waren, zu untersuchen. Alle eingeschlossenen Männer hatten eine qualifizierende Alteration in präspezifizierten Genen mit direkter oder indirekter Rolle in der homologen Rekombinationsreparatur. Kohorte A (245 Patienten) hatte mindestens eine Alteration in BRCA1, BRCA2 oder ATM; Kohorte B (142 Patienten) hatte Alterationen in 1 von 12 anderen präspezifizierten Genen. Die Genalterationen wurden zentralisiert anhand von Tumorgewebe (Primärtumor oder Metastasenbiopsie) bestimmt. Patienten wurden 2:1 randomisiert, um Olaparib oder *physician's choice* (Enzalutamid oder Abirateron) zu erhalten (Kontrollgruppe). Diese Randomisierung erfolgte sowohl in Gruppe A als auch Gruppe B. Der primäre Endpunkt war das bildgebungsbasierte, progressionsfreie Überleben in Kohorte A, dokumentiert in einem verblindeten, unabhängigen und zentralen Review.

Ergebnisse

In Kohorte A war das bildgebungsbasierte, progressionsfreie Überleben signifikant länger in der Olaparib-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median 7,4 Monate vs. 3,6 Monate; hazard ratio für Progression oder Tod: 0,34; 95 % Konfidenzintervall, 0,25 - 0,47; $P > 0,001$). Ein signifikanter Vorteil wurde auch beobachtet in Bezug auf die bestätigte, objektive Ansprechrate und die Zeit zur Schmerzprogression. Das mediane Gesamtüberleben in Kohorte A war 18,5 Monate in der Olaparib-Gruppe und 15,1 Monate in der Kontrollgruppe; 81 % der Patienten der Kontrollgruppe durften in den Olaparib-Arm kreuzen (*cross-over*). Ein signifikanter Vorteil für Olaparib wurde ebenfalls für den Endpunkt, bildgebungsbasierte Progression in der

Gesamtpopulation (Kohorte A und B), gesehen. Anämie und Übelkeit waren die häufigsten toxischen Effekte in der Olaparib-Gruppe.

Zusammenfassung

Bei Männern mit kastrationsresistentem, metastasiertem Prostatakarzinom, die einen Krankheitsprogress unter Enzalutamid oder Apalutamid hatten und bei denen Genalterationen der homologen Rekombinationsreparatur vorlagen, war die Behandlung mit Olaparib mit einem längeren progressionsfreien Überleben und einem besseren Therapieansprechen assoziiert, im Vergleich zu Patienten, die mit Enzalutamid respektive Abirateron behandelt wurden.

Kommentar

Trotz des vielfältigen Therapiespektrums bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, ist die Erkrankung nicht heilbar und führt meist unweigerlich zum Tod. Neben AR-gerichteten Therapien mit Abirateron oder Enzalutamid stehen Chemotherapeutika wie Docetaxel und Cabazitaxel, aber auch innovative Ansätze wie die PSMA-Lutetium-Therapie, die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren oder aber die Präzisionsmedizin nach vorangegangener Testung auf DNA-Reparaturgenmutationen mit PARP-Inhibitoren zur Verfügung. Die Effizienz der in den letzten Jahren als zukunftsweisend angesehenen individualisierten Therapie mit PARP-Inhibitoren wurde bisher jedoch nur in kleinen, einarmigen klinischen Studien beschrieben. Soliden Daten aus prospektiv randomisierten und kontrollierten Studien gab es bisher nicht. Kürzlich wurden die Ergebnisse der einarmigen TRITON2-Studie veröffentlicht. In dieser Studie wurden 62 Patienten mit einer BRCA- oder ATM-Mutation (somatische Mutation oder Keimbahnmutation) nach AR-gerichteter Therapie (Abirateron oder Enzalutamid) und einer Taxane-basierenden Chemotherapie mit dem PARP-Inhibitor Rucaparip behandelt. Hier konnte eine objektive Ansprechrate von 44 % der Patienten beobachtet werden. Basierend auf diesen Daten wurde ein beschleunigtes Zulassungsverfahren für Rucaparip durch die FDA genehmigt.

Mit der Publikation der PROfound-Studie liegen nun erstmalig Daten einer prospektiv randomisierten Open-Label-Studie vor. Patienten, bei denen ein kastrationsresistentes, metastasiertes Prostatakarzinom vorlag und die bereits eine mCRPC-Therapie mit einer neuen AR-gerichteten Substanz (Abirateron oder Enzalutamid) sowie einer Chemotherapie erhalten haben, profitieren von einer oralen Therapie mit Olaparib, wenn eine Mutation von homologen Rekombinationsreparaturgenen, wie BRCA1, BRCA2 und ATM vorliegt. Neben dem primären Endpunkt des radiologisch progressionsfreien Überlebens wurden auch Vorteile zugunsten der Olaparib-Gruppe gesehen in Bezug auf sekundäre Endpunkte, wie die Zeit bis zur Schmerzprogression (hazard ratio 0,44; 95 % confidence interval, 0,22 - 0,91; P = 0,02), das objektive Ansprechen (33,3 % vs. 2,3 % OR 20,86; 95 % CI, 4,18 bis 379,18; P < 0,001) sowie Verbesserung der Lebensqualität. Anlässlich des ESMO Virtual Congress 2020 wurden nach einer weiteren Interimsanalyse die aktuellen Gesamtüberlebensdaten (OS) publiziert. Demnach lag das mediane OS in Kohorte A mit Olaparib nun bei 19,1 Monaten und 14,7 Monate in der Kontrollgruppe (hazard ratio 0,69; 95 % confidence interval [CI], 0,50 0,97; P = 0,02). Als Limitation der PROfound-Studie muss die vergleichsweise schwache Kontrollgruppe erwähnt werden, da aus Sequenzierungsstudien bekannt ist, dass bei einem Therapiewechsel von einem (Abi/Enza) auf das andere (Enza/Abi) AR-gerichtete Medikament kaum noch eine substantielles Therapieansprechen zu erwarten ist. Zudem hatten ca. 35 % der Patienten keine Chemotherapie vor Randomisierung erhalten. Die Kontrollgruppe hat also einen placeboartigen Charakter und entspricht sicher nicht dem Komparator, der angesichts heutzutage verfügbarer Behandlungsmöglichkeiten geboten wäre.

Was bedeuten diese Ergebnisse für unseren Therapiealltag? Positiv hervorzuheben ist, dass intensiv vortherafierte Patienten auf einen gänzlich neuen, nämlich nicht hormonellen oder cytostatischen Wirkmechanismus ansprechen und die Patienten zielgerichtet, nach Mutationsnachweis, dieser Behandlung zugeführt werden können. Hier liegt jedoch eine weitere Hürde. Im Rahmen der PROfound-Studie wurden 4.425 Patienten identifiziert, von denen bei 2.792 Männern (69 %) anhand von Tumorgewebe erfolgreich eine Sequenzierungsanalyse der Kandidatengene durchgeführt werden konnte. Bei 778 (28 %) Männern wurden Genmutationen gefunden, lediglich 387 Patienten eigneten sich schließlich für einen Studieneinschluss. Somit kann lediglich bei ca. 10 - 15 % aller Patienten mit einer suffizienten Analytik und einem positiven Testergebnis in Bezug auf homologe Reperaturgenmutationen gerechnet und die Therapie angewendet werden. Zudem scheint derzeit die Bereitstellung des Testverfahrens ein Nadelöhr darzustellen, da noch nicht alle universitären Zentrumspathologien validierte Sequenzierungsverfahren anbieten können und auch bei kommerziellen Anbietern die Validität des Testergebnisses in der Breite unsicher erscheint. Hier finden derzeit weiträumige Umstrukturierungen statt mit Implementierung von Qualitätskontrollen in Ringversuchen, um die qualitativen und quantitativen Engpässe der genetischen Gewebeanalyse auszugleichen. Schließlich bleibt auch die Frage nach dem Testmaterial (Primärtumor bei Diagnose vs. Metastasengewebe) und die Art der Mutation (Keimbahnmutation vs. somatische Mutation) Gegenstand der aktuellen Diskussion.

Betrachtet man aktuelle Therapiestrategien, so könnte bei Männern mit einem kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom im Falle einer Progression nach einer AR-gerichteten Therapie und einer Docetaxel-Chemotherapie eine genetische Analyse von Tumor- und/oder Metastasengewebe nach Biopsie angeboten werden, mit der Konsequenz einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor je nach Zulassungsstatus beim Nachweis einer BRCA1/2 und/oder ATM-Mutation. Besteht hoher Remissionsdruck im Sinne einer raschen, symptomatischen Progression, wären eher Standardtherapien wie zum Beispiel eine Chemotherapie mit Cabazitaxel indiziert.

Hervorheben möchten wir an dieser Stelle auch die Möglichkeit, Ihre Patienten in weitere noch laufende randomisierte Studien einzubringen. Bei der TALAPRO-2-Studie handelt es sich um eine Erstlinien mCRPC Studie, bei der Patienten nach genetischer Testung in Enzalutamid vs. Enzalutamid in Kombination mit dem PARP-Inhibitor Talazoparip randomisiert werden (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03395197). Bei der TRITON 3-Studie erfolgt die Randomisierung nach einer AR-gerichteten Therapie in den PARP-Inhibitor Rucaparip vs. Investigators choice (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0297593). Die Ergebnisse dieser und weiterer laufenden Studien werden helfen, den Stellenwert dieser Präzisionsmedizin in der aktuellen mCRP- Sequenztherapie besser einordnen zu können.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Thomas Steuber](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)