



Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

AMPLITUDE: Erste Studie zeigt verbessertes rPFS bei HRR-verändertem mHSPC durch Kombination aus PARP-Inhibitor und einem CYP17A1-Inhibitor

- AMPLITUDE ist die erste Studie mit einem PARP-Inhibitor in Kombination mit einem Androgenrezeptor-(AR)-Signalweghemmer, die ein verbessertes radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) mit bestimmten Mutationen im homologen Rekombinationsreparatur-(HRR)-Genweg zeigt.
- Die Studie verglich Niraparib und Abirateronacetat plus Prednison (AAP) mit Placebo plus AAP und zeigte, dass das Risiko für die radiografische Progression oder Tod mit Niraparib plus AAP im Vergleich zu Placebo plus AAP bei Patienten mit Genveränderungen bei bestimmten HRR-Genen um 37 % gesenkt wurde.
- AMPLITUDE zeigt einen noch größeren Nutzen der PARP-Inhibition bei Patienten mit BRCA-Mutationen mit einer Risikoreduktion für die radiografische Progression oder Tod um 48%, wobei der Nutzen bei anderen HRR-Genveränderungen schwerer zu interpretieren ist, da die Anzahl der Patienten pro Genuntergruppe relativ klein ist.

Die Phase-3-Studie AMPLITUDE, die auf dem ASCO-Jahrestreffen 2025 vorgestellt wurde, ist die erste Untersuchung, die ein verbessertes rPFS bei Patienten mit mHSPC und bestimmten genetischen Veränderungen zeigt, die mit einem PARP-Inhibitor in Kombination mit einem AR-Signalweghemmer behandelt wurden (LBA5006). Getestet wurden Niraparib und AAP im Vergleich zu Placebo plus AAP.

„Niraparib plus AAP ist eine neue und wirksame Therapieoption, die für eine Patientengruppe mit metastasiertem Prostatakrebs und tumorspezifischen Mutationen in DNA-Reparaturgenen zur Verfügung stehen wird“, sagte Studienleiter Dr. Gerhardt Attard vom University College London Cancer Institute und deutete an, dass diese Kombination ein neuer Standard für diese bestimmte Population werden könnte.

Eine neue Option für die Erstlinienbehandlung

Die Einführung des AR-Signalweghemmers AAP als Standardbehandlung für mHSPC-Patienten hat zu wesentlichen Verbesserungen im Überleben geführt. Doch etwa ein Drittel der mHSPC-Patienten mit bestimmten HRR-Genmutationen – wie BRCA1/2 – weist unter der Behandlung mit AR-Signalweghemmern ein deutlich schlechteres PFS und Gesamtüberleben (OS) auf als Patienten ohne solche Veränderungen.

„mHSPC ist eine heterogene Erkrankung mit vielfältigen Therapieantworten“, sagte Dr. Attard. „Es besteht ein dringender Bedarf an maßgeschneiderten Behandlungen für Patienten mit HRR-Veränderungen.“

Eine Möglichkeit könnte darin bestehen, diesen Patienten zusätzlich einen PARP-Inhibitor zu verabreichen.

PARP-Inhibition bei kastrationsresistentem metastasiertem Prostatakrebs

Diese Studie unterstreicht die Bedeutung von Keimbahn- und somatischen Gentests bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs zum Zeitpunkt der Diagnose und bestätigt den Bedarf an neuen Therapieansätzen für diese Patienten mit einer insgesamt ungünstigeren Prognose.

Mutationen im homologen Rekombinationsreparatur-Mechanismus, die mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert sind, wurden bei bis zu 25 % der Patienten mit metastasierter Erkrankung festgestellt, und diese Studie zeigt, dass eine frühzeitige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor die Behandlungsergebnisse verbessern kann.

Während die Kombinationen aus neuartigen Hormontherapien und PARP-Inhibitoren bereits im kastrationsresistenten Stadium positive Effekte gezeigt haben, ist dies die erste Studie, die darauf hinweist, dass die Zugabe eines PARP-Inhibitors zu Abirateron auch im kastrationssensitiven Stadium bei Patienten mit Defekten in der homologen Rekombinationsreparatur von Nutzen sein könnte.

Frühere Studien wie MAGNITUDE und TALAPRO-2 oder PROPEL untersuchten Kombinationen aus PARP-Inhibitoren und AR-Signalweghemmern bei Patienten mit kastrationsresistentem (nicht kastrationssensiblen) Prostatakrebs und BRCA- oder anderen HRR-Genmutationen.

Die MAGNITUDE-Studie bewertete, ob Niraparib plus AAP das Überleben im Vergleich zu Placebo plus AAP bei Patienten mit HRR-Mutationen, insbesondere BRCA1/2, verbesserte. Die endgültige 3-Jahres-Auswertung zeigte einen signifikanten rPFS-Vorteil sowohl in der HRR-Gesamtgruppe als auch bei BRCA-Mutationen.

TALAPRO-2 untersuchte Talazoparib plus Enzalutamid im Vergleich zu Placebo plus Enzalutamid bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs. Auch hier zeigte sich ein Vorteil beim rPFS und OS zugunsten der PARP-Inhibitor-Gruppe bei Patienten mit HRR-Defiziten.

PROPEL untersuchte Olaparib plus Abirateron im Vergleich zu Placebo plus Abirateron ebenfalls im bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs. Auch hier zeigte sich ein vergleichbarer Vorteil beim rPFS und OS zugunsten der PARP-Inhibitor-Gruppe, insbesondere bei Patienten mit HRR-Defiziten.

PARP-Inhibition bei kastrationssensitivem metastasiertem Prostatakrebs

Um die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei kastrationssensitiven Erkrankungen zu prüfen, wurde die Phase-3-Studie AMPLITUDE initiiert.

Insgesamt wurden 696 Patienten mit mHSPC und bestimmten HRR-Genveränderungen randomisiert und erhielten Niraparib plus AAP (n = 348) oder Placebo plus AAP (n = 348). Zuvor durften die Patienten maximal 6 Monate eine Androgendeprivationstherapie und/oder bis zu 6 Zyklen Docetaxel erhalten.

Primärer Endpunkt: rPFS laut Bewertung durch den Prüfarzt.

Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zur symptomatischen Progression, Gesamtüberleben und Sicherheit.

In der Gesamtpopulation mit Veränderungen in bestimmten HRR-Genen wurde das Risiko einer radiografischen Progression oder Tod um 37 % reduziert (HR 0,63; 95 %-KI [0,49–0,80]; $P = 0,0001$).

Besonders deutlich war der Effekt bei den 55 % der Teilnehmer mit BRCA1/2-Mutationen: Dort sank das Risiko einer radiografischen Progression oder Tod fast um die Hälfte (HR 0,52; 95 %-KI [0,37–0,72]; $P < 0,0001$).

Diskutant dieses Late Braking Abstracts auf dem ASCO Dr. Joaquin Mateo vom Vall d'Hebron Institute of Oncology nannte die ersten Ergebnisse „sehr vielversprechend“, insbesondere für BRCA-positive Patienten.

„Die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei HRR-mutiertem Prostatakrebs im Spätstadium ist belegt. Diese Studie zeigt erstmals, dass PARP-Inhibitoren auch in der Erstlinienbehandlung im mHSPC bei einer kleinen Patientengruppe mit einer ungünstigeren Prognose eine Rolle spielen könnten“, so Mateo.

Ergebnisse weiterer Studien wie TALAPRO-3 (Talazoparib + Enzalutamid bei mHSPC mit BRCA-/DDR-Mutationen) oder EvoPAR-Prostate-01 (AR-Hemmer plus Saruparib oder Placebo) werden erwartet und könnten AMPLITUDE zusätzlich untermauern.

Trotz der klaren Vorteile bei BRCA-Mutationen ist der Nutzen bei anderen HRR-Mutationen schwerer zu beurteilen, da jede Genuntergruppe nur wenige Patienten umfasst.

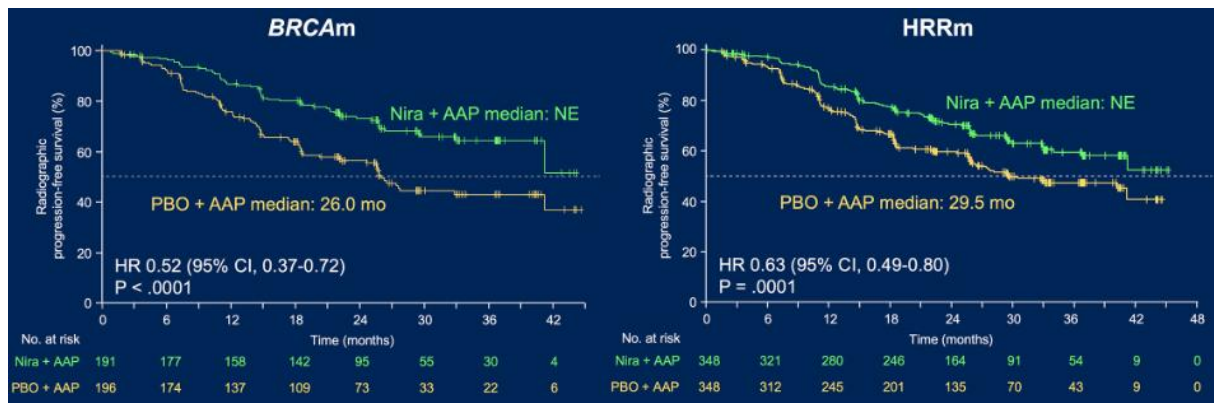
Für andere HRR-Mutationen ist die Evidenz bislang schwächer. Weitere Daten aus zukünftigen Studien werden nötig sein, um den Nutzen bei einzelnen Mutationen besser bewerten zu können. Auch müsse man auf das OS, das in der AMPLITUDE möglicherweise durch einen relativ großen Prozentsatz an Behandlungen mit einem PARP-Inhibitor als Nachfolgetherapie im Placeboarm beeinflusst werden könnte, warten, bevor man eine definitive Aussage zur Etablierung dieser Kombination als neuer Standard treffen könne. Angesichts der schlechten Prognose bei BRCA-Mutationen ist es wahrscheinlich, dass die PARP-Inhibition ein fester Bestandteil der Therapie bei mCSPC wird, wenn die Progression verzögert werden kann.

Trotz offener Fragen sind wir optimistisch: „Wir glauben, dass die AMPLITUDE-Ergebnisse bei Uro-Onkologen positive Reaktionen hervorrufen und Diskussionen über Kombinationen und Sequenzierungen etablierter Therapien wie Docetaxel oder Strahlentherapie in Kombination mit PARP-Inhibitoren anregen.

Es ist sehr beruhigend, die Stärke des Effekts bereits in der Erstlinientherapie zu sehen. Wir wissen, dass die erste Intervention bei metastasiertem Prostatakrebs entscheidend für den Langzeitverlauf ist.

Für die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Peter Hammerer, Axel Merseburger, Carsten Ohlmann



Über die AMPLITUDE-Studie

In der AMPLITUDE-Studie erhielten Patienten mit Keimbahn- oder somatischen Veränderungen in HRR-Genen (BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) randomisiert im Verhältnis 1:1 im Verumarm (n=348) Niraparib 200 mg plus Abirateronacetat 1.000 mg plus Prednison 5 mg und im Kontrollarm (n=348) Placebo plus Abirateronacetat 1000 mg plus Prednison 5 mg.¹ Alle Teilnehmer hatten ein mHSPC, bei dem die Metastasierung auch jenseits der Lymphknoten lokalisiert war. Ihre Vorbehandlung durfte aus ≤6 Monaten Androgendeprivationstherapie (ADT), ≤6 Zyklen Docetaxel und/oder ≤45 Tagen Abirateron/P bestehen.¹

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 68 Jahren.¹ Von den eingeschlossenen Patienten hatten 55,6% BRCA1/2-Veränderungen, 78% ein mHSPC mit hoher Metastasenlast und 87% ein synchron metastasiertes (de novo) mHSPC; bei 16% war zuvor eine Docetaxel-Therapie erfolgt. Bei den Ergebnissen, die bei der ASCO-Jahrestagung präsentiert wurden, handelt es sich um die erste und abschließende Analyse des rPFS und die erste von insgesamt drei Zwischenanalysen des OS (Datenschnitt 7. Januar 2025).¹

Über Niraparib plus Abirateron/P

Niraparib ist ein hochselektiver und potenter Inhibitor der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-1/2. Der PARP-Inhibitor hatte in einer Phase-III-Studie in Kombination mit dem Androgenbiosynthese-Inhibitor Abirateron plus Prednison bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Genveränderungen gegenüber Abirateron/P unter anderem das rPFS als primären Endpunkt signifikant verbessert.^[i] Auf Basis dieser Daten erfolgte die Zulassung von Niraparib plus Abirateron mit Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen mCRPC-Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Die Kombination ist in dieser Indikation als einmal täglich oral einzunehmende Fixkombination verfügbar.⁴ Für die Therapie des mHSPC ist sie bislang nicht zugelassen.⁴ Abirateron/P wurde 2017 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem (de novo bzw. synchron metastasiertem) Hochrisiko-mHSPC in Kombination mit einer ADT zugelassen. Darüber hinaus hat es weitere Zulassungen in anderen Stadien des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.^[ii]

Über das mHSPC

Für die Therapie des mHSPC werden aktuell drei Wirkstoffklassen empfohlen, die als Dual- oder Tripletherapie zum Einsatz kommen: der Androgenbiosynthese-Inhibitor Abirateron, moderne Androgenrezeptor-Inhibitoren und das Zytostatikum Docetaxel.^[iii] PARP-Inhibitoren werden beim Prostatakarzinom derzeit nur für das spätere Stadium, das mCRPC, empfohlen. Mutationen in HRR-Genen (u.a. BRCA1/2) sind aktuellen Erkenntnissen zufolge mit der Entwicklung und Aggressivität von Prostatakarzinomen assoziiert.^[iv] Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom können diese Genveränderungen hilfreiche Biomarker für die Vorhersage des Ansprechens auf die Therapie mit PARP-Inhibitoren sein.

Niraparib plus Abirateron/P ist in Deutschland bislang nicht für die Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms zugelassen.

^[i] Aktuelle Fachinformation Akeega®

^[ii] Aktuelle Fachinformation Zytiga®

^[iii] S3-Leitlinie Prostatakarzinom – Version 7.0. Leitlinienprogramm Onkologie. 2024: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/. Letzter Zugriff: 12.02.2025

^[iv] Filippo M et al. Germline mutations in prostate cancer: a systematic review of the evidence for personalized medicine. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023;26(4):655-664