



Arbeitsgemeinschaft
Urologische Onkologie

AUO

H. Rexer, Geschäftsstelle der AUO

First Line Therapie beim metastasierten kastrations-resistenten Prostatakarzinom (mCRPC) nach Versagen einer NHA-Therapie

First Line Therapy in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) after failure of NHA-therapy

Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zu MK-5684 im Vergleich zu Abirateronacetat oder Enzalutamid bei Teilnehmern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), deren Erkrankung während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Next-Generation-Hormontherapie (NHA) fortgeschritten ist (OMAHA-004) – Studie AP 124/23 der AUO

A Phase 3, Randomized, Open-label Study of MK-5684 versus Alternative Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) That Progressed On or After Prior Treatment with One Next-generation Hormonal Agent (NHA) (OMAHA-004) – Study AP 124/23 of AUO

Korrespondierender Autor

H. Rexer¹, Prof. Dr. M. Graefen², AUO

¹AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz, AUO@MeckEvidence.de

²Organgruppe Prostatakarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

Für die Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist die Gabe von Abirateron oder Enzalutamid eine leitlinienkonforme und zugelassene Therapiewahl. Allerdings ist die Dauer des Therapieerfolgs mit beiden Medikamenten begrenzt, so dass sich hier noch ein Forschungsbedarf für effektivere Therapien ergibt.

Deshalb prüft die vorliegende Studie einen alternativen Therapieansatz mit dem Wirkstoff MK-5684, einem nicht-steroidalen selektiven Inhibitor von CYP11A1. Die Hemmung dieses sogenannten AR-

pathways reduziert die Ausschüttung von Androgenen und anderen Sexualhormonen, was das Tumorwachstum beeinflussen kann.

Die Patienten werden 1:1 in zwei Therapiearme randomisiert, dabei wird stratifiziert nach Metastasenart (nur Knochen vs. Leber vs. andere), AR-LBD-Mutation (positiv/negativ) und vorherige Gabe von Docetaxel (ja/nein) im HSPC-Stadium. In Arm 1 erhalten die Patienten zweimal täglich 5 mg MK-5684 sowie Fludrocortison und Dexamethason als Hormonersatztherapie und bei Bedarf Hydrocortison (Rescue-Medikation). In Arm 2 erhalten die Patienten täglich 1000 mg Abirateronacetat plus Prednison oder 160 mg Enzalutamid täglich. Die Therapie wird fortgesetzt, bis die Erkrankung voranschreitet oder eine nicht tolerierbare Unverträglichkeit auftritt.

Hauptziel der Studie sind das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) sowie das Gesamtüberleben (OS). Als sekundäre Ziele werden die „time to first subsequent therapy“ (TFST), Rate der kompletten oder partiellen Response (OR), die Dauer des Ansprechens (DOR), die Zeit bis zur Schmerzprogression (TTPP), Lebensqualitätsparameter (HRQoL gemessen mit FACT-P), Zeit bis zum PSA-Progress, die PSA-Ansprechrage, Zeit bis zum ersten Skelett-bezogenen Event (SSRE) sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Therapien ausgewertet.

In diese internationale Multizenterstudie sollen insgesamt 1500 Patienten eingebracht werden, davon ca. 55 in Deutschland, wo 12 Zentren teilnehmen (Abbildung 1). Die Zentren nehmen gerne Patientenzuweisungen entgegen, Kontaktdaten hierfür finden sich in Tabelle 1. Tabelle 2 enthält eine Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie.

Der deutsche Sponsorvertreter der Studie ist die Merck Sharp & Dohme Corp., One Merck Drive, PO Box 100, Whitehouse Station, NJ 08889-0100, USA. Die Studie ist unter der Nummer NCT06136650 bei clinicaltrials.gov registriert.

Tabelle 1: Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten
Bergisch Gladbach	Dr. med. Stefan Machtens, Tel.: 02202/93 82 310, Email: stefan.machtens@mkh-bgl.de
Berlin	PD Dr. Stefan Hinz, Tel. 030/130 22-63 01, Email: Stefan.Hinz@vivantes.de
Berlin	Prof. Dr. Maria de Santis, Tel.: 030/84 45-25 75 Email: maria.de-santis@charite.de
Dresden	Prof. Dr. Christian Thomas, Tel. 0351/458 4425, Email: christian.thomas@uniklinikum-dresden.de
Freiburg	Prof. Dr. Christian Gratzke, Tel.: 0761/270-28 900, Email: studien.urologie@uniklinik-freiburg.de
Göttingen	Dr. Arne Strauß, Tel. 0551/39-61 13, Email astrauss@med.uni-goettingen.de
Heidelberg	Dr. Stefanie Zschäbitz, Tel.: 06221/56-88 19, Email: stefanie.zschaebitz@med.uni-heidelberg.de
Köln	Prof. Dr. Pia Paffenholz, Tel.: 0221/478-82 099, Email: pia.paffenholz@uk-koeln.de
Marburg	Dr. Hendrik Heers, Tel. 06421/58-62 479, Email: heers@med.uni-marburg.de
München	Prof. Dr. med. Margitta Retz, Tel.: 089/41 40-55 34, Email: margitta.retz@lrz.tu-muenchen.de
Nürtingen	Prof. Dr. Tilman Todenhöfer, Tel.: 0170/38 09 223, Email: praxis@studienurologie.de
Regensburg	Dr. Marco Schnabel, Tel. 0941/782-35 10, E-Mail mschnabel@caritasstjosef.de

Abbildung 1: Studienzentren in Deutschland

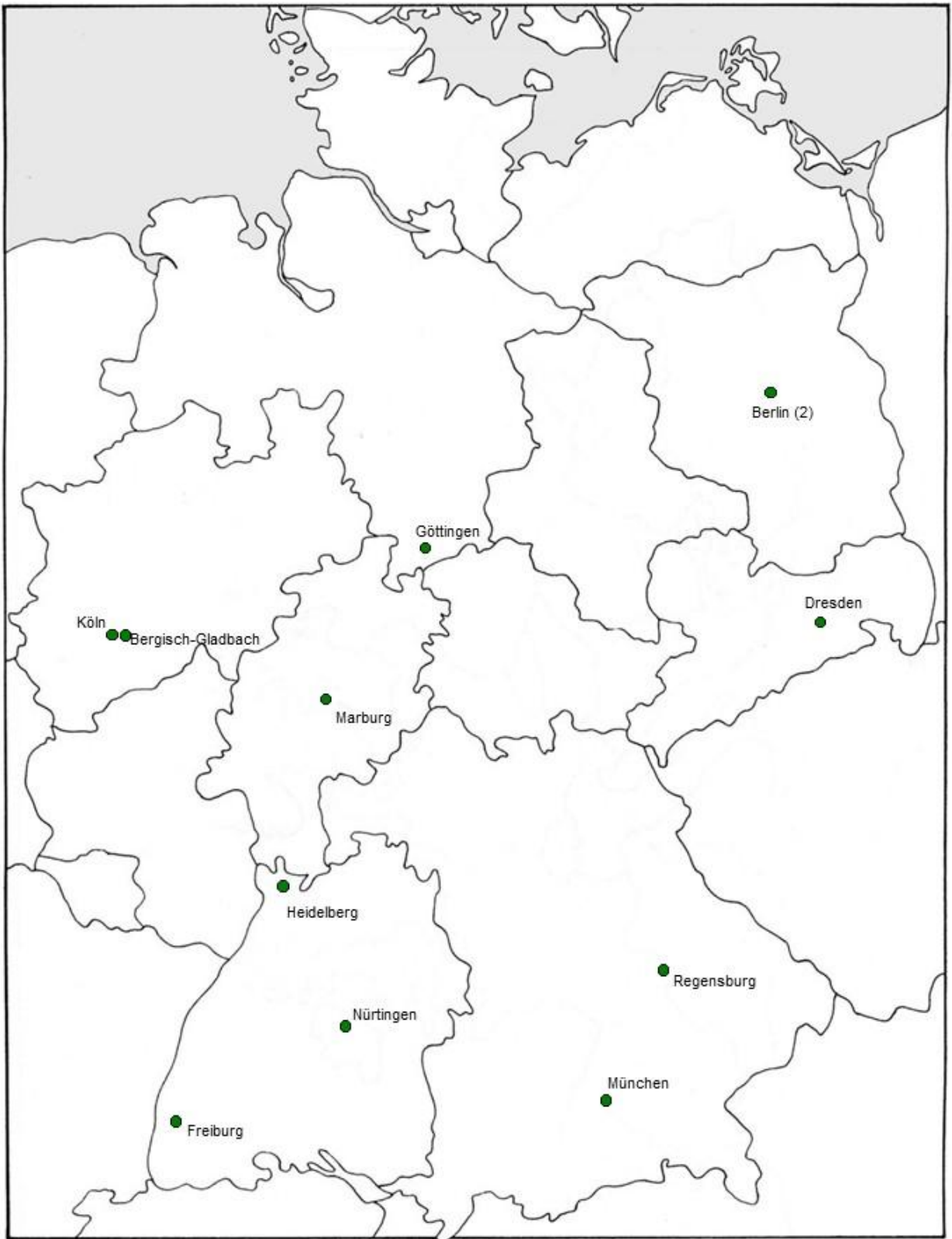


Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Auswahl):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Histologisch oder zytologische nachgewiesenes Adenokarzinom der Prostata ohne Kleinzell-Histologie • Progression unter ADT-Gabe (oder nach bilateraler Orchiektomie) innerhalb 6 Monaten vor Screening. Die Progression ist definiert als eines der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Konsekutive PSA-Anstiege über wenigstens 2 Messungen von wenigstens 1 Woche Abstand • Radiologischer Progress gemäß RECIST 1.1 • Radiologischer Progress gemäß PCWG, definiert als das Auftreten von 2 oder mehr neuen Knochenläsionen im Knochenszintigramm • Bei Gabe sogenannter „First-Generation-Antiandrogenen“ ist die Progression definiert als <ul style="list-style-type: none"> • Progression > 4 Wochen nach letzter Flutamidgabe • Progression > 6 Wochen nach letzter Bicalutamid- oder Nilutamidgabe • Nachweis einer Metastasierung mittels Knochenszintigramm (Knochenmetastasen) oder CT/MRT (viszerale Metastasen) • Progress unter oder nach Gabe eines sogenannten NHA (z.B. Abiraterone, Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid) für HSPC (mHSPC oder nmHSPC) oder nmCRPC für mindestens 8 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • Nur für EU-Teilnehmer: Teilnehmer, die nach Entscheidung des Prüfarztes für eine Docetaxel-Behandlung nicht in Frage kommen • Vorherige Behandlung mit PARPi oder Einstufung durch den Prüfarzt als für eine Behandlung nicht in Frage kommend. • Teilnehmer, die bereits mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 behandelt wurden, die vom Prüfarzt als nicht in Frage kommend für eine Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 eingestuft werden oder die keinen Zugang zu einer Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 haben • Vorliegen einer laufenden ADT mit Serumtestosteron <50 ng/dl (<1,7 nM). • ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Taxane-basierte Chemotherapie und/oder NHA für mCRPC • Vorherige Behandlung mit mehr als einem NHA in den Stadien nmHSPC, mHSPC und nmCRPC • Vorherige Therapie des Prostatakarzinoms mit Radium • Derzeitige Therapie mit CYP450-induzierenden Antiepileptischen Medikamenten (Einsatz von antiepileptischen Medikamenten zur Schmerzkontrolle ist für Patienten ohne Epilepsie erlaubt) • Einsatz von 5-alpha-Reduktase-Hemmern innerhalb 4 Wochen vor Randomisation • Einsatz von Aldosteron-Antagonisten und Phenytoin innerhalb 4 Wochen vor Studienstart • Vorherige Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Studienstart • Vorherige systemische Therapie innerhalb von 2 Wochen vor Studienstart mit <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4-Induzierenden Medikamenten • P-gp-Inhibitoren • Vorherige zielgerichtete kleinmolekulare Therapie oder NHA-Behandlung innerhalb 4 Wochen vor Studienstart wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron + Prednison oder Darolutamid innerhalb 2 Wochen • Enzalutamid oder Apalutamid innerhalb 3 Wochen • Vorliegen eines „Superscan“-Knochenscans.