

## **EINFÜHRUNG**

### **Sprecher\*in eröffnet:**

Ich begrüße Sie zur CME-Fortbildung auf ReachMD. Diese 7-teilige Fortbildung mit dem Titel „Match Play zu den globalen Perspektiven von PARP-Inhibitor-Kombinationen bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs: Die europäische gegenüber der US-amerikanischen Integration in der Praxis“ wurde von AXIS Medical Education entwickelt und wird von Pfizer unterstützt. Bevor Sie mit dieser Fortbildung beginnen, lesen Sie bitte unbedingt die Erklärungen zur Offenlegung sowie die Lernziele.

Hier ist Dr. Neeraj Agarwal

### **Dr. Agarwal:**

Drei PARP-Inhibitor-Kombinationen wurden von der FDA im Jahr 2023 für die Erstbehandlung von metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs zugelassen, in Europa sind zwei Kombinationen zugelassen. Wie, warum und bei welchen Patientengruppen sollten wir sie einsetzen? Dies ist die CME-Fortbildung auf ReachMD, und heute befassen wir uns mit einigen sehr wichtigen Fragen rund um den Einsatz von PARP-Inhibitor-Kombinationstherapien.

Mein Name ist Dr. Neeraj Agarwal. Ich bin Onkologe für urogenitale Erkrankungen und Professor für Medizin am Huntsman Cancer Institute an der Universität von Utah in Salt Lake City in den USA.

Bei der heutigen Veranstaltung, die vom Ryder Cup inspiriert ist, werden unsere erfahrenen medizinischen Onkologen und Urologen Fragen zum Einsatz von PARP-Inhibitor-Kombinationen bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs in einer Diskussion im Stil eines „Match-Play“ beantworten und dabei sowohl die US-amerikanische als auch die europäische Perspektive der jüngsten Entwicklungen auf diesem Gebiet bewerten.

## **ERSTES THEMA: WIRKUNGSMECHANISMUS**

### **Dr. Agarwal:**

Lassen Sie uns also zunächst die Bühne für die Match Play-Diskussion bereiten, indem wir kurz auf den Wirkmechanismus und die Gründe für die Kombination von PARP-Inhibitoren bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs eingehen.

Elena, ich würde gern mit Ihnen beginnen. Wenn Sie uns den Wirkmechanismus der AR-gerichteten Therapien erläutern würden, kann ich anschließend eine Übersicht über den Wirkmechanismus der PARP-Inhibitoren und die Gründe für ihre Kombination geben.

### **Dr. Castro:**

Ja, wir haben derzeit Androgenrezeptor-Signalinhibitoren mit zwei Wirkmechanismen. Der eine ist Abirateronacetat, das die Biosynthese von Androgen hemmt, indem es eines der Cytochrome hemmt, die an seiner Produktion beteiligt sind, und wir haben auch direkte Inhibitoren des Androgenrezeptors, also Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid. Sie konkurrieren mit dem Liganden des Androgenrezeptors, beeinflussen die Aufnahme des Androgenrezeptors in den Zellkern und unterbrechen auch die Transkription einiger AR-regulierter Gene.

### **Dr. Agarwal:**

Wunderbar. In Bezug auf die PARP-Inhibitoren wissen wir, dass diese in Form von Olaparib und Rucaparib bereits für die mCRPC-Therapie zugelassen sind, und jetzt haben wir drei weitere Kombinationen, die für die Erstlinienbehandlung von mCRPC zugelassen sind. Das Enzym Poly(ADP-Ribose)-Polymerase ist ein Schlüsselenzym, das für die Reparatur von Einzelstrang-DNA-Reparaturmutationen erforderlich ist. Wenn PARP versagt, wird aus dem DNA-Einzelstrangbruch ein Doppelstrangbruch, und wenn das passiert, werden diese Prostatakrebszellen schnell durch die Reparaturmutationen der homologen Rekombination repariert. Wenn es nun ein Problem mit den Reparaturmutationen der homologen Rekombination gibt, entweder in Form einer Mutation wie der BRCA1/BRCA2-Mutation oder vieler anderer Mutationen, oder wir eine Art Verwundbarkeit in den Zellen induzieren, indem wir ein anderes synergistisches Medikament oder ein anderes Medikament, das mit PARP-Inhibitoren zusammenarbeitet, hinzufügen. Wenn wir zulassen, dass ein Einzelstrangbruch nicht repariert wird, nachdem er zu einem Doppelstrangbruch geworden ist, nennen wir das synthetische Letalität. Das heißt, wenn PARP unter den Umständen gehemmt wird, unter denen ein Doppelstrangbruch bereits stattgefunden hat oder nicht repariert werden kann, dann bedeutet das im Grunde, dass die Zellen ihre DNA durch einen ineffizienten Mechanismus repariert haben, der als nicht-homologes End-Joining bekannt ist, was im Grunde zu einer defekten DNA führt, die nicht mit dem Überleben der Zellen vereinbar ist. In diesem Fall sind es Prostatakrebszellen. Nun gibt es einige PARP-Inhibitoren, die das PARP auch an der Replikationsform abfangen können und dann die allgemeinen DNA-Reparaturdefekte oder die Häufung von DNA-Reparaturdefekten weiter verstärken können.

Warum also kombinieren wir sie? Präklinische Daten haben gezeigt, dass PARP hochreguliert wird, wenn Prostatakrebszellen von AR-Inhibitoren angegriffen werden. Einfach ausgedrückt wird PARP hochreguliert, um die Zellen vor dem Absterben zu bewahren, nachdem sie von AR-Hemmern getroffen wurden. Das bedeutet, dass die AR-Hemmung zu einer Hochregulierung von PARP führt. Und wenn wir PARP hemmen, führt das zu einer Herunterregulierung des Androgenrezeptors. Wenn man sie also kombiniert, führt das im Grunde zu einer kooperativen Hemmung von AR und PARP, was zu einer ineffizienten DNA-Reparatur führt, die wiederum zu einer Anhäufung von DNA-Brüchen in den Zellen führt, was das Überleben der Zellen beeinträchtigen kann.

Unter dem Strich bedeutet dies aus meiner Sicht, dass die AR-Hemmung und die PARP-Hemmung zusammen die Anfälligkeit der Prostatakrebszellen für den Angriff der Androgenrezeptor-Inhibitoren erhöhen können.

Beginnen wir nun also unsere Match Play. In Match 1 geht es um Biomarker.

## **MATCH PLAY 1: BIOMARKER**

### **Dr. Shore:**

Unsere erste Frage lautet: Wie können wir die Therapie mit PARP-Inhibitor-Kombinationen mit Hilfe von Biomarkern personalisieren? Ich beginne mit der US-amerikanischen Perspektive.

Tests sind wichtig. Und ich denke, dass viele von uns, darunter auch ich und mein Freund Dr. Merseburger, für frühzeitige Tests durch Urologen geworben haben. Wir wissen, dass die überwältigende Mehrheit der Urologen, insbesondere in den Gemeinden, keine Tests durchführt. Und wenn sie einen Test machen, dann in der Regel nur einen, oft nur einen Keimbahntest. Seltener den somatischen, aber manchmal bekommen sie nur einen somatischen und keinen Keimbahntest. Und das ist wichtig, denn der Keimbahntest hat Auswirkungen auf die Familienmitglieder. Es ist nicht ganz einfach, Zugang zu Gewebe zu erhalten. Eine Keimbahn ist einfach. Es handelt sich um einen einfachen Bluttest oder einen Wangenabstrich. Bei somatischem Gewebe oder Tumorgewebe ist es mir wichtig, es frühzeitig zu erhalten, wenn eine metastatische Erkrankung vorliegt. Ich warte nicht, bis sie resistent ist, denn ich möchte das archivierte Prostatabiopsiegewebe mit einer Prostatektomieprobe verwenden, um sicherzustellen, dass das Gewebe lebensfähig ist und sich nicht verschlechtert hat. Und wenn ich mit meinen Kollegen aus der interventionellen Radiologie keine auf die Metastasen ausgerichtete Biopsie durchführen kann, kann ich die ctDNA in flüssiger Form testen.

Ich arbeite mit allen meinen Partnern in der Uro-Onkologie und der medizinischen Onkologie zusammen. Und wir bieten immer genetische Aufklärung an. Es muss nicht immer ein zertifizierter genetischer Berater sein. Wenn Sie einen haben, dann ist das großartig. Dr. Merseburger, können Sie bitte auf die Unterschiede in der europäischen Praxis in den von mir genannten Punkten eingehen?

### **Dr. Merseburger:**

Gerne, Dr. Shore, das kann ich.

Und ich stimme voll und ganz zu, dass Biomarker eine entscheidende Rolle bei der Personalisierung der Therapie mit diesen PARP-Inhibitoren und den Kombinationen spielen, insbesondere in diesem Kontext der mCRPC-Behandlung. Wie ich meine, gibt es mehrere Möglichkeiten, wie Biomarker für die personalisierte Therapie mit diesen PARP-Kombinationen eingesetzt werden können. Wir haben uns, wie Sie so schön gesagt haben, genau auf die DNA-Reparaturdefizite, das BRCA-Gen und auch andere Gene wie das von Ihnen erwähnte Panel konzentriert. Wir können also auch ein umfassendes genomisches Profiling über BRCA-Mutationen hinaus durchführen. Wir haben den HRD-Test, den Test auf homologe Rekombinationsdefizite, und wir können Patienten stratifizieren, das Ansprechen auf die Behandlung mit Hilfe von Biomarkern überwachen und möglicherweise in Zukunft die Auswahl von Kombinationstherapien für behandlungsresistente Mechanismen untersuchen. Das ist also sehr aufregend.

**Dr. Shore:**

Nun geht es um die Frage, ob Gewebetests oder Flüssigkeitstests verwendet werden sollen. Um es ganz klar zu sagen: Für die Keimbahn oder das erbliche Risiko ist es der sehr einfache Bluttest, der mit einem validierten Sponsoren-Panel extrem genau ist. Oder man kann einen Wangenabstrich machen, einen Speicheltest, wie er oft genannt wird, man braucht kein Tumorgewebe. Und dieser Test ist wichtig, denn er hat Auswirkungen auf die Familie des Patienten, seine Geschwister und die Kinder der Geschwister des Patienten. Denn es geht nicht nur um Prostatakrebs, sondern auch um das Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs bei Männern und Frauen, Eierstockkrebs und sogar Darmkrebs. Und die Kosten sind in den letzten zehn Jahren drastisch gesunken.

Wie Sie wissen heißt es in Bezug auf das Somatische oft, dass das Problem das Gewebe ist. Was wir vor allem brauchen, ist genügend Tumorgewebe, Tumorzellen mit einer ausreichenden Anzahl von Kernen, um DNA und RNA zu analysieren, je nach Art des Tests, den Sie durchführen. Aber letzten Endes ist Gewebe großartig, egal ob es sich um eine archivierte Prostatabiopsie, eine Prostatektomie oder um eine auf Metastasen ausgerichtete Biopsie von Weichteilen, Leberläsionen und sogar gelegentlich Knochenläsionen handelt. Und Sie können 5 Jahre zurückgehen, manchmal sogar über 10 Jahre, und das Gewebe ist immer noch lebensfähig. Das hängt davon ab, wie viel Tumorgewebe vorhanden war und wie es erhalten wurde.

Aber in den Fällen, in denen das Gewebe nicht ausreichend zugänglich ist, nicht ausreichend erhalten wurde und Sie mit einer auf die Metastase gerichteten Biopsie nicht weiterkommen, ist eine einfache Blutentnahme gut. Und die meisten sind sich einig, dass die Übereinstimmung mit dem Gewebe etwa 80 % beträgt. Es sind nicht 100 %, aber etwa 80 %. Und es gibt einige Probleme mit falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen. Aber insgesamt ist es sicherlich die nächstbeste Lösung, wenn man keinen Zugang zum Gewebe selbst hat.

**Dr. Merseburger:**

Wenn es also um metastatische Erkrankungen geht, verweist der Urologe in wahrscheinlich 90 % der Länder weltweit auf die medizinischen Onkologen, außer in Japan, Deutschland und einigen Teilen Österreichs und der Schweiz, wo der Urologe ausgebildet ist und auch bis zum Tod behandeln kann und darf. Also eine mCRPC Zweit- und Drittlinie mit Ausnahme der Radioligandentherapie, die von Fachleuten für Nuklearmedizin durchgeführt wird. Der Rest, wie die systemische Therapie, Docetaxel, Cabazitaxel, liegt in Deutschland, Japan und einigen Teilen der Schweiz und Österreichs in den Händen des Urologen.

**Dr. Shore:**

Ja, ich denke, das ist eine wirklich interessante Entwicklung. In den USA haben wir fortschrittliche Prostatakrebskliniken, oder das, was wir manchmal als Kompetenzzentren bezeichnen. Wie Axel bereits sagte, folgen wir dem Beispiel Deutschlands, Japans, Österreichs und der Schweiz und sehen den Urologen, den Uro-Onkologen, nicht mehr nur als chirurgischen Onkologen, manche würden auch sagen, als einen Chirurgen, der ausschließlich operiert, sondern als Experten für systemische Therapien. Das würde also eine Zweifach- oder Dreifachtherapie für mHSPC umfassen und dann natürlich die Erst-, Zweit- und Drittlinie, vielleicht sogar die Viertlinie für mCRPC. Aus meiner Sicht geht es vor allem darum, sicherzustellen, dass der Patient die richtigen Gespräche führen kann und die Möglichkeit für die sehr wichtige gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient erhält.

**Dr. Merseburger:**

Ich kann mich dem nur anschließen und vielleicht einen kurzen Satz hinzufügen. Wie ich meine, sind das sehr, sehr weise und gute Ausführungen. Und in Bezug auf die Intensivierung der Behandlung im perioperativen Bereich brauchen wir den Urologen an Bord. Deshalb halte ich es für einen ausgezeichneten Ansatz von Dr. Shore, dem Urologen Erfahrungen mit neuartigen Hormonbehandlungen und darüber hinaus zu vermitteln, um auch mit den Nebenwirkungen umgehen zu können, sowie die gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten und dem Pflegepersonal zu fördern. Dies ist meiner Meinung nach sehr wichtig, wenn es um die neoadjuvante, adjuvante und frühe Salvage-Behandlung geht, wie wir gerade aus den Studien zur Behandlung mit NHT und biochemischem Rezidiv gelernt haben.

Darum, liebe Kollegen, ist es aus meiner Sicht sehr wichtig, dass Urologen und medizinische Onkologen – wie wir in diesem Modul gelernt haben – wirklich zusammenarbeiten und die Patienten und Betreuer sehr gut informiert sind, um die beste Einhaltung der Therapie und die besten Ergebnisse, klinische Ergebnisse und in Zukunft hoffentlich einen Vorteil für das Gesamtüberleben mit der Kombination aus PARP-Inhibitor und NHT zu erzielen. Ich denke, dass diese Dreifachtherapie bei mCRPC die Zukunft ist und vor allem ein Muss für Männer mit HRR-Veränderungen wie BRCA 1 und BRCA 2.

Das war's für unser erstes Match. Bleiben Sie dran für Match 2, um zu erfahren, welche Patientengruppen für eine Kombinationstherapie mit PARP-Inhibitoren geeignet sind.

## **MATCH PLAY 2: PATIENTENPOPULATIONEN**

### **Dr. Agarwal:**

Unsere Frage für dieses Match lautet: Für welche Patientengruppe kommen PARP-Inhibitor-Kombinationen bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs in Frage? Wie kommen die Patienten zur Erstbehandlung von mCRPC? Und wie behandeln wir sie?

Die erste Frage werde ich aus der Sicht der USA beantworten, denn wir haben drei Kombinationen von FDA-Zulassungen im Jahr 2023.

Nach den Daten der PROpel-Studie ist die Kombination Olaparib plus Abirateron für Patienten mit mCRPC zugelassen, die eine BRCA1- und BRCA2-Mutation aufweisen, die entweder durch Keimbahn- oder somatische Mutationen nachgewiesen wurde. Und das trotz der Tatsache, dass der Nutzen unabhängig von der HRR-Mutation vorhanden war und mit dem Vorbehalt, dass Patienten mit HRR-Mutation stärker profitierten.

Die zweite Kombination, Talazoparib plus Enzalutamid, wurde für Patienten mit mCRPC mit allen homologen Rekombinationsreparatur-Mutationen, ob Keimbahn- und/oder somatisch, zugelassen. Die Zulassung dieser Kombination erfolgte auf der Grundlage der Ergebnisse der TALAPRO-2-Studie im Juni 2023. Und nur zur Erinnerung: Die Kombination zeigte unabhängig vom Status der homologen Rekombinationsreparaturmutation einen Nutzen. Eine prospektive Untersuchung in dieser Patientenpopulation ergab erneut, dass der Nutzen bei Patienten mit homologer Rekombinationsreparatur-Mutation stärker ausgeprägt ist.

Die dritte Kombination wurde auf der Grundlage der Ergebnisse der MAGNITUDE-Studie zugelassen. Es handelt sich um eine Kombination aus Abirateron und Niraparib, die für Patienten mit mCRPC zugelassen ist, die BRCA1- und BRCA2-Mutationen aufweisen, entweder in Keimbahn- oder somatischen Genen. Und diese Kombination wurde im August 2023 genehmigt.

Aber unterm Strich geht es darum, wie wir entscheiden, welche Patienten diese Kombinationen erhalten sollen und welche Kombinationen unseren Patienten angeboten werden sollen.

Hören wir nun die europäische Perspektive, die uns von der sehr renommierten Onkologin Dr. Elena Castro dargelegt wird.

### **Dr. Castro:**

Derzeit haben wir in Europa eine Zulassung für die Kombination von Abirateron plus Olaparib als Erstlinienbehandlung für mCRPC-Patienten, unabhängig von HRR oder BRCA-Status. Und wir haben auch die Zulassung für Niraparib in Kombination mit Abirateron auf der Grundlage der Daten aus der MAGNITUDE-Studie für Patienten mit Veränderungen in BRCA1 und BRCA2. Die Zulassungen sind also nicht auf Patienten beschränkt, die vor der Erstlinienbehandlung mit mCRPC einen Androgenrezeptor-Signalübertragungshemmer erhalten haben oder nicht, und die

Daten, die uns aus diesen Studien vorliegen, umfassen nur eine minimale Anzahl von Patienten, die diese Wirkstoffe vor Beginn der Studie erhalten haben. Wir können also keine wirklichen Rückschlüsse auf die Wirksamkeit dieser Kombinationen bei Patienten ziehen, die bereits einen Androgenrezeptor-Signalübertragungshemmer erhalten haben. In Europa haben wir derzeit noch keine Zulassung für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid, aber sie wird bis Ende des Jahres oder im ersten Quartal 2024 erwartet.

**Dr. Agarwal:**

Das ist eine sehr gute Diskussion. Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, um Ihnen eine Frage zu stellen. Die Abirateron/Olaparib-Kombination ist für die Behandlung von mCRPC bei allen Patienten zugelassen. Abirateron plus die Niraparib-Kombination ist für die mCRPC-Behandlung von BRCA1- und BRCA2-positiven Patienten zugelassen. Und vorausgesetzt, TALAPRO-2 wird zugelassen, dann haben wir in der EU Talazoparib plus Enzalutamid sozusagen für die Allcomer-Population. Und wenn Sie einen oder besser gesagt viele dieser Patienten haben, die in den letzten 3, 4, 5, 6 Jahren eine ADT-Monotherapie gegen ein biochemisches Rezidiv erhalten haben und langsam in den mCRPC-Status übergehen, würden Sie dann die Kombinationstherapie für alle Patienten in Betracht ziehen? Oder ziehen Sie sie nur für HRR-positiv Patienten in der EU in Betracht?

**Dr. Castro:**

Mit den Daten, die wir derzeit haben, würde ich die Kombination nur für Patienten mit HRR oder BRCA oder anderen HRR-Veränderungen in Betracht ziehen, denn ich denke, es ist klar, dass die Kombination eines PARP-Inhibitors mit einem Hormonpräparat zu einer erhöhten Toxizität führt, und wir wissen, dass der Nutzen der Behandlung ein anderer ist, wenn der Patient eine BRCA-Veränderung oder eine andere HRR-Veränderung hat oder wenn wir diese Veränderungen nicht nachweisen. Für mich geht es also darum, ein Gleichgewicht zu finden zwischen der Toxizität, von der wir wissen, dass sie für die verschiedenen Gruppen die gleiche ist, und dem Nutzen, von dem wir wissen, dass er für diese Gruppen unterschiedlich ist.

**Dr. Agarwal:**

Und für uns in den USA ist die Entscheidungsfindung relativ einfach. Alle diese Kombinationen sind für Enzalutamid plus Talazoparib bei Patienten mit homologer Rekombinationsreparatur-Mutation zugelassen, während die Abirateron-basierten Kombinationen nur für Patienten mit BRCA1- und BRCA2-Mutation bei der mCRPC-Behandlung zugelassen sind. Wir sehen jedoch auch Patienten, die Abirateron für eine begrenzte Zeit erhalten haben. Es wird sehr schwierig, sie mit einer Chemotherapie zu behandeln. Was den Einsatz von Kombinationstherapien angeht, ist meine Praxis also recht überschaubar. Ich prüfe, ob sie für Abirateron oder Enzalutamid in Frage kommen und ob sie entsprechende Mutationen haben. Wenn ich also einen Patienten habe, der ein Kandidat für Enzalutamid ist und eine HRR-Mutation aufweist, verwende ich Talazoparib plus Enzalutamid.

**Dr. Castro:**



Ich stimme voll und ganz zu. Wenn es sich um einen Patienten mit einer HRR-Veränderung oder einer BRCA-Veränderung handelt, der bereits Abi oder Enza erhalten hat, und sie nehmen an einem Szenario teil oder wir werden mehr und mehr von diesen Patienten sehen. Und wenn ein Patient eine dieser HRR- oder BRCA-Veränderungen aufweist, die nachweislich mit schlechten klinischen Ergebnissen verbunden sind, und das Einzige, was ihre Ergebnisse tatsächlich verbessert, ein PARP-Inhibitor ist, würde ich ihn ihnen sehr gerne in Kombination verabreichen, denn es ist die Lösung – ich wäre also nicht sehr glücklich, wenn ich wieder mit einem Hormonpräparat beginnen und warten müsste, bis sie ein zweites haben. Daher wäre ich bei diesen Patienten sehr froh, wenn ich die Kombination von Anfang an einsetzen könnte, denn bei dem PARP-Inhibitor weiß ich nicht, ob die Synergie bei diesen Patienten wirklich etwas bringt. Wir haben diese Informationen immer noch nicht, aber ich weiß, dass der PARP sie haben wird. Da es diese Zulassung gibt, werde ich es ihnen sehr gerne in Kombination verabreichen.

**Dr. Agarwal:**

Zur Information der Zuschauer: Wir sprechen über Patienten, die mit dem ersten AR-Hemmer oder AR-Signalweg-Hemmer behandelt wurden, aber keine Fortschritte gemacht haben. Und natürlich haben wir in den USA eine große Patientenpopulation mit einem biochemischen Rezidiv nach einer lokalisierten Therapie, die derzeit mit einer Androgendeprivationstherapie behandelt werden, einen kastrierten Testosteronspiegel haben und langsam zu mCRPC fortschreiten, die weiterhin in Frage kommen. Außerdem biete ich Patienten, die eine Docetaxel-Chemotherapie in der hormonsensitiven Einstellung erhalten haben und nun in die mCRPC-Einstellung übergehen, in meiner Praxis eine Kombination von PARP-Inhibitoren an, wenn sie HRR-Mutationen oder BRCA1- oder BRCA2-Mutationen haben.

Eine weitere Situation, die meiner Meinung nach in unseren Kliniken recht häufig vorkommt, ist, wenn ein Patient Enzalutamid oder Abirateron aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nicht verträgt, oder wenn er keine Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum einnehmen möchte, oder wenn er, sagen wir mal, aufgrund von Abirateron eine Lebertoxizität aufweist und Sie auf Enzalutamid umsteigen müssen. In den meisten Fällen, und natürlich auch in den USA, machen wir uns Gedanken über die Zuzahlung. In meiner Praxis achte ich also hauptsächlich darauf, welchen Androgenrezeptor-Signalweg-Hemmer ich verwenden werde. Das ist die erste Entscheidung, die ich für BRCA1- und BRCA2-Mutationspatienten treffen muss. Dann füge ich einfach einen PARP-Inhibitor hinzu, der mit diesem ARPI kompatibel ist. Bei Nicht-BRCA1/BRCA2-Mutationen kann ich im Grunde nur Enzalutamid plus Talazoparib verwenden.

Ich denke, damit können wir uns vorstellen, wie wir diese Patienten in den USA und in der EU behandeln, wie diese Kombinationen zugelassen werden und wie wir diese Kombinationen für diese Patienten einsetzen wollen.

So, das war's für dieses Match. Wir hoffen, Sie zum nächsten Match über die Nebenwirkungen begrüßen zu dürfen.



## **MATCH PLAY 3: UNERWÜNSCHTES EREIGNISSE\***

### **Dr. Agarwal:**

Dr. Castro, meine Frage an Sie lautet: Welche unerwünschten Nebenwirkungen treten bei Kombinationen von PARP-Inhibitoren auf? Und wie können wir die Behandlung am besten koordinieren? Ich würde also gerne die europäische Perspektive von Ihnen hören.

### **Dr. Castro:**

Ja, die Toxizität, die wir in den drei Studien, die bereits über ihre Ergebnisse in der Kombination von PARP-Inhibitoren und Hormonpräparaten berichtet haben, gesehen haben, entspricht der Toxizität, die mit PARP-Inhibitoren auch in der Monotherapie und bei anderen Tumorarten als Klasseneffekt-Toxizität assoziiert wird, nämlich hauptsächlich hämatologische Toxizität, Müdigkeit oder Asthenie und gastrointestinale Toxizität. Bei den hämatologischen Toxizitäten handelt es sich meist um Anämie, die je nach Wirkstoff bei über 50 % der Patienten auftritt und bei etwa 20 % zu einer Anämie 3. Grades führt, bei Talazoparib sogar etwas häufiger. Es scheint mit der Fähigkeit zusammenzuhängen, PARP1 und vielleicht auch oder vor allem PARP2 zu binden.

Die Tatsache, dass viele Patienten eine Anämie 3. Grades aufweisen, bedeutet also, dass ein erheblicher Teil dieser Patienten eine Bluttransfusion benötigt. Und diesbezüglich müssen wir vorsichtig sein. Wir müssen daran denken, dass Patienten, die mit PARP-Inhibitoren behandelt werden, engmaschig überwacht werden müssen. Wenn wir Patienten nur mit NHTs behandeln, sehen wir sie vielleicht jeden Monat oder sogar alle 2 Monate, aber bei diesen Patienten müssen wir uns der hämatologischen Toxizität bewusst sein und ihr Blutbild regelmäßig überprüfen. Neutropenie ist ebenfalls häufig, meist Grad 1, Grad 2, wobei auch hier die Rate bei Talazoparib höher war, aber Grad 3 wurde bei 15 % der Patienten oder weniger festgestellt. Die dritte häufige Nebenwirkung ist die Thrombopenie bei Niraparib und Talazoparib, die ebenfalls bei etwa 20% der Patienten auftrat, meist Grad 1 und Grad 2.

Diese Toxizitäten können also durch Absetzen der Behandlung und mit Hilfe von Transfusionen im Falle einer Anämie behandelt werden, manchmal auch einfach durch Absetzen der Behandlung, einwöchiges Warten und Wiederholung der Blutuntersuchung. Und in den meisten Fällen steigen die Blutwerte wieder an. Wenn dies ein zweites Mal auftritt, können wir eine Verringerung der PARP-Hemmer-Dosis in Erwägung ziehen, und es ist sehr gut erprobt, wie man die Behandlung für diese Patienten verringert. Müdigkeit und Abgeschlagenheit, die mit PARP-Hemmern einhergehen, stehen ebenfalls in einem gewissen Zusammenhang mit der Anämie. Und wir dürfen nicht vergessen, dass auch die Hormonpräparate selbst mit einem gewissen Grad an Müdigkeit verbunden sind. Dies ist also ebenfalls zu berücksichtigen.

Und was die gastrointestinale Toxizität betrifft, so handelt es sich zumeist um Nebenwirkungen des Grades 1. Es kann auch Grad 2 auftreten, aber in den meisten Fällen handelt es sich um Grad 1 und kann durch die Verabreichung des PARP-

Hemmers mit etwas Nahrung behandelt werden. Bei einigen Patienten kann es auch zu Erbrechen kommen, aber das ist nicht sehr häufig. Auch über Verstopfung oder Durchfall wurde bei etwa 20 % der Patienten berichtet, meist Grad 1.

Aufgrund der hämatologischen Toxizität mussten also einige Patienten den PARP-Hemmer absetzen. Die Absetzrate war bei der Kombination von Talazoparib und Enzalutamid etwas höher, gefolgt von Olaparib und Abirateron und dann Niraparib. Daher ist es meiner Meinung nach sehr wichtig, dass wir erkennen, dass es einige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit PARP-Inhibitoren gibt, die man in den Griff bekommen kann. Es ist nur, so würde ich sagen, eine Frage der Praxis und der Information der Patienten, dass dies passieren kann, dass wir die Behandlung irgendwann abbrechen müssen, dass die Patienten möglicherweise eine Transfusion benötigen und dass wir dann möglicherweise auch die Dosis reduzieren müssen. Daher glaube ich, dass die Kommunikation mit den Patienten bei diesen Behandlungen entscheidend ist. Und vielleicht brauchen wir auch eine multidisziplinäre Zusammenarbeit, wenn wir den Patienten transfundieren oder häufiger in die Klinik bringen müssen, wenn eine Krankenschwester oder ein Kollege den Patienten kontaktiert, um zu sehen, wie es mit der Müdigkeit steht, ob die Übelkeit schon überwunden ist usw. usw. Seien Sie sich also der Nebenwirkungen bewusst und seien Sie zuversichtlich, dass wir sie wirklich relativ leicht in den Griff bekommen können.

**Dr. Agarwal:**

Vielen Dank für diesen umfassenden Überblick über die Nebenwirkungen und deren Behandlung aus europäischer Sicht. Ich werde nur die US-amerikanische Perspektive erläutern, die nicht sehr unterschiedlich sein wird. Ich möchte drei Nebenwirkungen ansprechen, die zu den üblichen Nebenwirkungen gehören: gastrointestinale Nebenwirkungen, hämatologische Nebenwirkungen und Müdigkeit. Und natürlich gibt es einige PARP-Inhibitoren, die besondere Nebenwirkungen haben, wie z.B. Bluthochdruck im Fall von Niraparib. Von diesen drei Hauptkategorien haben Sie bereits die Müdigkeit angesprochen, Elena, ich werde das nicht wiederholen. Aber Sie sprachen von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ich stimme Ihnen zu, wir schicken alle unsere Patienten mit Medikamenten gegen Übelkeit los, wenn wir ihnen ein Rezept für einen PARP-Hemmer ausstellen. Und damit sind Übelkeit und Erbrechen weitgehend gut unter Kontrolle, solange wir vorausschauend handeln.

Kommen wir nun zu den hämatologischen Nebenwirkungen. Wenn Sie sich die Zahl der Patienten in der TALAPRO-2 HRR-Mutations-positiven Kohorte ansehen, so hatten 55 % der Patienten eine Anämie des Grades 1 oder 2, und zwar schon vor Beginn der Studie. Und dieser hohe Anteil von Patienten mit Anämie Grad 1 oder 2 spiegelt im Grunde wider, wie aggressiv die Krankheit ist. Nun stimme ich zu, dass 40 % der Patienten eine Anämie des Grades 3 oder 4 entwickeln. Glücklicherweise ist das passiert – die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Anämie Grad 3/4 betrug 3,4 Monate. Wir wissen also, dass bei den Patienten, die eine Anämie des Grades 3/4 entwickeln würden, diese recht früh im Verlauf der Behandlung mit Talazoparib auftritt. Sie erhielten eine Dosisreduzierung oder eine Bluttransfusion, und danach konnten die meisten Patienten die PARP-Inhibitoren fortsetzen, vor allem, wenn es

sich um Talazoparib handelt, was ich besonders hervorheben möchte. Die meisten Patienten konnten die Behandlung mit Talazoparib fortsetzen und dabei Überlebensvorteile erzielen, und die Abbruchrate der alternativen Dosis betrug nur 4 %.

Die Lektion, die ich aus dieser Erfahrung der TALAPRO-2-Studie gezogen habe, lautet also: Ja, Anämie ist häufig - weil die Grundanämie in dieser Patientenpopulation so häufig ist, wird sie schlimmer, und in dem Moment, in dem sie schlimmer wird, weil es so viele Anämien des Grades 1 oder 2 gibt, wird sie schlimmer. Unsere Patienten, die eine Anämie des Grades 3/4 entwickeln, sind glücklicherweise mit einer geringfügigen Verringerung der Medikamentendosis und Transfusionen bei Bedarf leicht in den Griff zu bekommen. Und wenn sie erst einmal die Dosisreduzierung erreicht haben, können sie meiner Erfahrung nach diese Dosis des PARP-Inhibitors für eine lange Zeit beibehalten, ohne sie absetzen zu müssen. Nur sehr wenige Patienten müssen die PARP-Inhibitoren tatsächlich absetzen.

Aber unterm Strich sind, wie Sie schon sagten, Elena, die ersten 3, 4, 5 Monate entscheidend und erfordern eine engmaschigere Überwachung. Normalerweise mache ich lokale Laboruntersuchungen. Ich sehe mich nicht veranlasst, sie in die Klinik zu bringen. Lokale Labortests, häufige Überwachung, wenn der Hämoglobinwert unter 8 fällt, setze ich das Medikament ab, reduziere es. Wenn sie symptomatisch sind, geben Sie ihnen eine Transfusion. Und wie bei den meisten anderen Medikamenten, die wir in unserer Klinik einsetzen, können wir die PARP-Inhibitoren bei den meisten dieser Patienten, die weiterhin ansprechen, über einen langen Zeitraum hinweg anwenden. Ich halte es für sehr wichtig, dass wir bei der Behandlung von Nebenwirkungen mit den jeweiligen Hausärzten zusammenarbeiten.

Ich danke Ihnen, Elena, für diese fantastische Diskussion über die Sicherheitsdaten und den Umgang mit Nebenwirkungen in der Praxis.

Und damit möchte ich mich auf unser nächstes Match vorbereiten, bei dem es um Lebensqualität geht.

**Dr. Agarwal:**

Für diejenigen, die gerade erst einschalten: Sie hören CME auf ReachMD. Ich bin Dr. Neeraj Agarwal, und bei mir sind heute erfahrene Onkologen und Urologen aus den USA und aus der Europäischen Gemeinschaft. Gemeinsam gehen wir der Frage nach, wie eine PARP-Inhibitor-Kombinationstherapie als Erstlinienbehandlung von metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs eingesetzt werden kann.

## **MATCH PLAY 4: VON PATIENTEN BERICHTETE ERGEBNISSE**

### **Dr. Mersberger:**

Liebe Kolleginnen und Kollegen, unsere Frage für dieses Match lautet also: Welche Auswirkungen haben die von den Patienten berichteten Ergebnisse auf die gemeinsame Entscheidungsfindung bei Studien zur Kombination von PARP-Inhibitoren?

Damit möchte ich beginnen. Die von den Patienten berichteten Ergebnisse, kurz „PRO“, spielen eine entscheidende Rolle für das Verständnis der Auswirkungen medizinischer Maßnahmen, einschließlich der PARP-Inhibitoren und PARP-Kombinationsstudien, auf das Leben der Patienten. Wir wissen, wie PARP-Inhibitoren wirken und dass sie bei bestimmten Krebsarten und auch bei Prostatakrebs wirken, insbesondere bei solchen, die mit DNA-Reparaturdefekten einhergehen. Und ich möchte einige Auswirkungen der PARP-Inhibitor-Kombinationsstudien auf die gemeinsame Entscheidungsfindung in Bezug auf die Patientenergebnisse zusammenfassen. Außerdem geht es um die Symptombelastung und die Nebenwirkungen der Behandlung und der Behandlungskombination. Wir wollen herausfinden, welche Behandlungen bevorzugt werden. Dies ist ebenfalls ein wichtiges Thema für die Patienten, aber auch für die Betreuer, wie sie ihre Angehörigen, Ehepartner und Patienten sehen. Die langfristigen Auswirkungen sind also wichtig, ebenso wie die Kommunikation und Aufklärung in dieser Situation.

So haben wir aus den Kombinationsstudien, z. B. der PROpel-Studie, bei der Olaparib und Abirateron kombiniert wurden, gelernt, dass die Lebensqualität, die durch die FACT-P-Bewertung ermittelt wurde, durch die Kombinationstherapie nicht beeinträchtigt wurde. Das Gleiche gilt für die TALAPRO-2-Studie, in der Talazoparib plus Enzalutamid die Zeit bis zur endgültigen klinisch bedeutsamen Verschlechterung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität signifikant verlängerte.

Ich denke also, dass es bei der Stabilisierung des mCRPC wichtig ist, dass die Patienten von Urologen, aber auch von medizinischen Onkologen im Rahmen eines multidisziplinären, gemeinsamen Entscheidungsfindungsansatzes behandelt werden, um von den Patienten zu lernen, auch von diesem MDT-Ansatz zu lernen und möglicherweise die beste Patientenadhärenz zu erreichen.

Dr. Shore, was denken Sie über dieses Thema?

### **Dr. Shore:**

Ja, vielen Dank. Das haben Sie, wie ich finde, sehr gut zusammengefasst. Wie Sie wissen, wurden in diesen beiden sehr wichtigen prospektiven globalen Phase-3-Studien, TALAPRO-2 und PROpel, validierte Fragebögen zu den verschiedenen Unterskalen des FACT-P und einige andere Fragebögen verwendet. Und wie Sie bereits sagten, gab es keine signifikante Verschlechterung oder Veränderung oder

ein Delta zwischen der Kombination und der Kontrollgruppe, egal ob es sich um Enza oder Abi mit einem Placebo handelte. Ich halte dies für sehr wichtig, um festzustellen, dass die Lebensqualität nicht beeinträchtigt wurde.

Natürlich wissen wir, dass die Medikamente, die den Androgenrezeptor-Signalweg hemmen, unabhängig davon, ob es sich um direkte Inhibitoren des AR-Signalwegs handelt, also Medikamente wie Enzalutamid oder Abirateron, ein Inhibitor der Androgenbiosynthese, unterschiedliche unerwünschte und wichtige Nebenwirkungen haben. Diese sind gut dokumentiert und beschrieben worden. Und wir haben diese Unterschiede bei TALAPRO-2 und PROpel gesehen.

Auch für die Klasse der so genannten PARP-Inhibitoren, für die wir keine direkten Vergleichsstudien haben, wissen wir, dass es bestimmte Nebenwirkungen der PARP-Inhibition gibt. Es kann zu einer Myelosuppression kommen, zu Anämie, Thrombozytopenie, gelegentlich zu Leukopenie, Neutropenie und zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit und natürlich Müdigkeit. Und diese Nebenwirkungen sind sehr gut beherrschbar. Ich glaube, unsere Kollegen aus der medizinischen Onkologie arbeiten schon viel länger mit PARP-Inhibitoren als die Uro-Onkologen, denn es gibt bereits Zulassungen für PARP-Inhibitoren bei Brust-, Eierstock- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Natürlich handelt es sich dabei um unterschiedliche Tumorarten und potenziell unterschiedliche Demografien.

Wir lernen also eine Menge darüber, wie wir die PARP-Hemmung als Monotherapie bei Prostatakrebspatienten angehen können, und jetzt auch über die Möglichkeit der Kombination. Wie wir sehen konnten, haben insbesondere die Patienten mit BCRA eine dramatische, in Großbuchstaben dramatische Reaktion gezeigt, die das Fortschreiten der Krankheit verzögert und das Gesamtüberleben deutlich verbessert hat.

Ich denke also, dass die Chance für Urologen und medizinische Onkologen, ob in den USA oder in Europa oder in einem anderen Teil der Welt, darin besteht, dass sie sagen können, okay, ich kann diese Kombinationen managen, wobei ich mir bewusst bin, dass es einige vermehrte Nebenwirkungen gibt, mit denen ich vertraut sein muss, was eine gute Sache ist. Aber es muss auch erkannt werden: Ist ein Patient risikoscheu? Oder ist er risikofreudig? Wie aggressiv darf die Bekämpfung seines Krebses sein? Und bei der Erstlinientherapie des mCRPC ist der Leistungsstand der Patienten in der Regel ziemlich hoch, im Gegensatz zur Zweit- und Dritt- oder Viertlinientherapie, wenn sie überhaupt so weit kommen.

Ich denke also, dass wir die gemeinsame Entscheidungsfindung niemals auf die leichte Schulter nehmen dürfen. Unabhängig von unserem jeweiligen Fachgebiet müssen wir sehr gut kommunizieren können, um den Patienten die Möglichkeit zu geben, die von ihnen bevorzugten Maßnahmen zum Ausdruck zu bringen.

Im nächsten Match werden wir die wichtigsten Abstracts und Daten der Tagung der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) im Jahr 2023 besprechen.

## **MATCH PLAY 5: WICHTIGE ABSTRACTS DER ESMO 2023**

### **Dr. Agarwal:**

Elena, wir waren beide vor ein paar Wochen auf der Tagung der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie in Madrid. Und wie immer war es eine fantastische Tagung. Möchten Sie uns über die neuen Daten zur Kombination von AR-Inhibitoren und PARP-Inhibitoren auf der ESMO-Tagung berichten?

### **Dr. Castro:**

Ja, während die meisten Überlebensdaten dieses Jahr bereits auf der ASCO und der ASCO-GU vorgestellt wurden, wurde uns auf der ESMO die abschließende Überlebensanalyse für die MAGNITUDE-Studie vorgestellt. In einer multivariaten Analyse wurde gezeigt, dass die Kombination von Niraparib plus Abirateron bei Patienten mit BRCA-Veränderungen Abirateron allein überlegen war und somit einfach konsistent ist und die Daten, die wir von TALAPRO-2 und PROpel haben, sehr gut ergänzt.

Und es gab auch einige Abstracts, die Daten zu Patienten mit Keimbahn- und somatischen Veränderungen präsentierten und zeigten, dass beide von der Kombination von Talazoparib und Enzalutamid profitieren. In einem weiteren Abstract wurde gezeigt, dass eine höhere Exposition gegenüber dieser Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid mit einem besseren Ansprechen auf das RPFS verbunden war. Und die Behandlung mit dieser Kombination führte auch zu einer längeren Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, insbesondere bei Patienten mit HRR und BRCA-Veränderungen. Und das halte ich für sehr wichtig, denn wie Sie bereits erwähnten, haben diese Patienten sehr schlechte Ergebnisse. Die Krankheit schritt sehr schnell voran, wenn sie konventionell mit Taxanen oder Hormonen oder Radium-223 mit den verfügbaren Therapien für mCRPC behandelt wurden.

### **Dr. Agarwal:**

Das ist eine sehr gute Zusammenfassung aller ESMO-Abstracts in wenigen Minuten. Es ist großartig, diese Diskussionen mit Ihnen zu führen. Und wie immer lerne ich viel von Ihren Erfahrungen. Vielen Dank also.

Lassen Sie uns also zu einigen Fallbesprechungen übergehen. Wann und wie die Frühbehandlung intensiviert werden sollte. Dies ist also Match Play 6.



## **Match Play 6: FALLBESPRECHUNG**

### **Dr. Agarwal:**

Beginnen wir gleich mit einer Fallbesprechung. Ich werde diesen Fall Dr. Castro vorlegen und sehen, wie sie in Madrid in Spanien vorgehen würde. Und ich werde erörtern, wie wir hier in den USA vorgehen würden, wobei ich denke, dass dies sehr ähnlich sein wird. Beginnen wir also mit dem Fall. Es handelt sich um einen 68-jährigen Mann, bei dem vor 5 Jahren ein lokal begrenztes Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, der operiert wurde und bei dem 2019 ein PSA-Rezidiv auftrat, das mit einer Androgendeprivationstherapie behandelt wurde. Er wurde also zunächst mit einer intermittierenden Androgenentzugstherapie behandelt und dann langsam auf eine kontinuierliche ADT umgestellt. Und wie bereits erwähnt, haben wir es in unserer Klinik mit einer großen Anzahl von Patienten zu tun, die jetzt mCRPC entwickeln. Das lokalisierte Prostatakarzinom, die derzeit häufigste Form von Prostatakrebs, wurde operiert. PSA-Rezidiv, behandelt mit intermittierender und dann kontinuierlicher ADT. Nun steigt der PSA-Wert an, und man macht einen PSMA-Scan oder einen CT-Scan, einen konventionellen Scan, und bei dem Patienten werden Knochenmetastasen festgestellt. Die Biomarker-Analyse ergab, dass der Patient eine HRR-Mutation hatte. In der Diskussion nennen wir sie die CDK12-Mutation. Wie würden Sie diesen Patienten in Europa behandeln? Elena?

### **Dr. Castro:**

Nun, das ist sehr, sehr interessant, vor allem wegen der festgestellten Veränderungen. Wir wissen, dass Patienten mit HRR-Veränderungen schlechte Ergebnisse haben. Das gilt auch für Patienten mit biallelischen CDK12-Defekten. Und mehrere Gruppen haben gezeigt, dass diese Patienten bei konventioneller Behandlung sehr schlecht abschneiden. Es gab hohe Erwartungen, dass diese Patienten von Checkpoint-Inhibitoren profitieren könnten, aber einige Studien, die noch laufen, deuten auf das Gegenteil hin. So scheinen PARP-Inhibitoren in der Monotherapie für Patienten mit CDK12-Veränderungen nicht sehr vorteilhaft zu sein. Dennoch haben wir in der TALAPRO-2-Studie gesehen, dass die Kombination von Talazoparib plus Enzalutamid für diese Patienten mit CDK12-Veränderungen recht wirksam sein könnte.

In diesem Fall haben wir also derzeit keine Zulassung für diese Kombination, die, wie ich bereits erwähnt habe, in den nächsten Monaten erwartet wird. Wenn ich mich in einer Situation befände, in der ich Talazoparib plus Enzalutamid nicht einsetzen könnte, würde ich vielleicht Olaparib plus Abirateron ausprobieren, obwohl wir mangels Daten nicht wissen, ob diese Patienten von dieser Kombination überhaupt profitieren.

### **Dr. Agarwal:**

Daher halte ich die Kombination Abirateron/Olaparib für eine sehr vernünftige Kombination, wenn die Kombination Enzalutamid/Talazoparib nicht verfügbar ist. Und wie Sie sagten, hat der Risikoquotient für die radiologische PFS gezeigt, dass das Risiko für ein Fortschreiten der Krankheit oder den Tod um 50 % gesenkt wurde, obwohl die Studien nicht für eine individuelle Analyse der Untergruppen ausgelegt waren. Die Daten zu CDK12 waren ziemlich überzeugend, da stimme ich



Ihnen zu. Aber wenn das nicht verfügbar ist, denke ich wie Sie, dass es in Ordnung ist, die Kombination Abirateron plus Olaparib zu verwenden. Aber angenommen, es handelt sich um eine andere Mutation, z.B. eine BRCA1/BRCA2-Mutation, was würden Sie dann verwenden?

**Dr. Castro:**

Ja, ich wollte sagen, dass gerade für den Fall, dass der Patient eine andere Mutation als CDK 12 hat, die einzigen Medikamente, die bisher gezeigt haben, dass sie die Ergebnisse dieser Patienten verbessern, PARP-Inhibitoren sind. Wir müssen also sicherstellen, dass wir alle unsere Patienten mit BRCA-Veränderungen identifizieren und ihnen einen PARP-Inhibitor anbieten. Je früher, desto besser, würde ich sagen. Aber ich stimme zu, dass uns diese Daten noch fehlen. Aber weil ihre Ergebnisse so schlecht sind, bin ich sehr geneigt, ihnen so bald wie möglich einen PARP-Inhibitor anzubieten. Und in dieser Situation mit einem Patienten, der nur eine ADT erhalten hat, wäre der Patient ein perfekter Kandidat für einen PARP-Inhibitor in Kombination. Die Zulassungen können von Region zu Region unterschiedlich sein. Die Kostenübernahme kann in Europa von einem Land zum anderen oder sogar von einer Region zur anderen unterschiedlich sein. Es könnte Zentren geben, die Zugang zu einer Kombination haben, aber nicht zu einer anderen. Verwenden Sie nur einen PARP-Inhibitor, aber stellen Sie sicher, dass diese Patienten einen erhalten, und wie ich schon sagte, vielleicht so bald wie möglich.

**Dr. Agarwal:**

Das war großartig, danke. In den USA haben wir eine Zulassung für diese Patienten, d.h. es wurden Enzalutamid plus Talazoparib, Abirateron plus Niraparib oder Olaparib für Patienten mit BRCA1/BRCA2-Mutationen und dieser neuen Diagnose des mCRPC zugelassen. Und für alle anderen HRR-Mutationen wurde Enzalutamid plus Talazoparib zugelassen. Wie Dr. Castro erwähnte, wird in Madrid und in der EU Abirateron plus Olaparib für alle HRR-Mutationen zugelassen, und die Kombination Abirateron plus Niraparib ist für BRCA1- und BRCA2-Mutationen zugelassen, zumindest für Patienten wie diesen, die nach einem biochemischen Rezidiv eine ADT mit nur einem Wirkstoff erhalten und nun mCRPC entwickeln.

## **WESENTLICHE ERKENNTNISSE**

### **Dr. Agarwal:**

Das war ein faszinierendes Gespräch. Bevor wir zum Schluss kommen, sollten wir unseren Zuhörern jeweils eine praktische Empfehlung mit auf den Weg geben. Dr. Castro, ich beginne mit Ihnen.

### **Dr. Castro:**

PARP-Inhibitoren sind die erste zielgerichtete Therapie, die für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs zur Verfügung steht. Und wir haben die Möglichkeit, Patienten mit BRCA- und anderen HRR-Veränderungen mit diesen neuen Therapien zu behandeln, die nachweislich die Ergebnisse dieser Patienten tatsächlich verbessern. Wir wissen, dass diese Patienten bei konventioneller Behandlung sehr schlechte Ergebnisse erzielen. Und wir sollten uns unbedingt bemühen, diese Patienten zu ermitteln und ihnen so früh wie möglich eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor anzubieten. Das kann eine Kombination mit einem Hormonpräparat bedeuten, wenn sie es nicht schon früher erhalten haben, aber wir müssen sicherstellen, dass wir diese Patienten finden und ihnen einen PARP-Inhibitor anbieten.

### **Dr. Agarwal:**

Vielen Dank. Und Sie haben Recht, diese PARP-Inhibitoren könnten in naher Zukunft sogar bei neu diagnostizierten Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs zum Einsatz kommen. Das ist ein sehr stichhaltiges Argument.

Meiner Meinung nach muss getestet werden. Es ist bedauerlich, dass so vielen Patienten keine Tumorgewebetests oder genomische Tests des Tumors angeboten werden. Also Keimbahntests. Jede einzelne Leitlinie, die überhaupt einen Namen verdient, und auch alle Gremien haben eine genomische Untersuchung des Tumorgewebes empfohlen. Wenn kein Tumorgewebe zur Verfügung steht, können somatische Tests mit Hilfe von ctDNA oder so genannten Flüssigbiopsien durchgeführt werden. Und natürlich Keimbahntests, denn Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs, die eine beträchtliche Anzahl von Patienten, eine klinisch bedeutende Anzahl von Patienten ausmachen, weisen Keimbahnmutationen in ihren Familien auf, und diese haben Auswirkungen auf ihre eigene Diagnose und ihre eigene Behandlung. Es führt also kein Weg daran vorbei, dass wir die Teststraten verbessern müssen, was derzeit nicht in ausreichendem Maße geschieht.

Und angesichts der Tatsache, dass so viele Patienten keine nachfolgende Therapielinie erhalten, und der Tatsache, dass der Krankheitsverlauf bei Patienten mit HRR-Mutationen unter konventionellen Therapien so aggressiv ist, bemühe ich mich, PARP-Inhibitoren so früh wie möglich einzusetzen, und zwar so früh, wie PARP-Inhibitoren in meiner Klinik verfügbar sind. Daher lautet meine Botschaft: Testen und frühzeitiger Einsatz von PARP-Inhibitoren.

### **Dr. Merseburger:**

Liebe Kolleginnen und Kollegen, Freunde und Gäste, es war mir eine große Freude. Wie immer habe ich viel von meinen Kolleginnen und Kollegen hier in dieser Gruppe gelernt, insbesondere von Dr. Shore. Und ich lerne immer sehr viel. Aus meiner Sicht war das kein Match, sondern eine Zusammenarbeit, und ich denke, dass wir genau dies gemeinsam für unsere Patienten tun sollten, um den metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs zu bekämpfen, um neue Wirkmechanismen zu entdecken, um neue Kombinationen zu entdecken, um die Krankheit zu stabilisieren und hoffentlich in Zukunft irgendwie zu heilen oder ihr Wachstum zu stoppen. Herzlichen Dank.

**Dr. Shore:**

Das Testen der somatischen Keimbahn ist unerlässlich. Die Frage lautet nicht mehr, ob wir es tun werden, sondern wann – und zwar routinemäßig und regelmäßig. Darüber hinaus gibt es wunderbare Studien, TALAPRO-2 und PROpel, die gezeigt haben, dass die Kombination eines PARP-Hemmers mit einem Medikament gegen den Androgenrezeptor-Stoffwechselweg eine eindeutige und klare Synergie darstellt, die nicht nur Patienten mit BRCA, sondern auch Patienten mit anderen HRR-Mutationen sowie Patienten, die keine HRR-Mutationen aufweisen, und Patienten mit dem Wildtyp hilft. Es gibt Unterschiede im Nutzen, aber auch eindeutige Ähnlichkeiten zwischen den Populationen hinsichtlich der AE-Profile. Aber Sie müssen wirklich verstehen, wie Sie mit Ihren Patienten eine gemeinsame Entscheidung treffen können, um die wirksamsten Therapien anzubieten. Und ich denke, es ist wichtig, dass wir uns von der historisch bedingten Bevormundung lösen, sei es durch staatliche Stellen oder durch Ärzte, und stattdessen dafür sorgen, dass die Patienten die Möglichkeit haben, gemeinsam mit ihren Betreuern selbst Entscheidungen zu treffen.

Ich denke also, dass multidisziplinäre Teams und vor allem die gemeinsame Entscheidungsfindung den Patienten die Möglichkeit geben sollten, über Optionen zur Optimierung neuartiger Wirkmechanismen nachzudenken, die PARP-Hemmung, also die Hemmung von Signalwegen, in einer Kombination, auch wenn Sie nicht HRR-positiv sind, und zwar je nach Land, in dem Sie leben, und je nachdem, welche behördlichen Zulassungen es gibt.

**Dr. Agarwal:**

Wir hoffen, dass Ihnen dieses unterhaltsame Matchplay-Format gefallen hat. Ich möchte unserem Publikum dafür danken, dass Sie zugehört haben, und einen besonderen Dank an unsere Expertenrunde richten, die ihre wertvollen Erkenntnisse und ihr Fachwissen mit uns geteilt hat. Es war großartig, dieses Thema mit Ihnen zu diskutieren. Nochmals herzlichen Dank.

Sie hörten die CME-Fortbildung auf ReachMD. Diese Veranstaltung wird von AXIS Medical Education angeboten und von Pfizer unterstützt.

Um Ihren kostenlosen CME-Credit zu erhalten oder diese Fortbildung herunterzuladen, besuchen Sie [reachmd.com/axis](https://reachmd.com/axis). Vielen Dank fürs Zuhören.