



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-321-z Talazoparib**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Talazoparib

[zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib (Kombinationstherapie), Beschluss vom 06.07.2023
- (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan, Beschluss vom 06.07.2023
- Olaparib (Monotherapie), Beschluss vom 03.06.2021
- Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 17.10.2019
- Enzalutamid, Beschluss vom 18.06.2015
- Sipuleucel-T, Beschluss vom 19.03.2015 (EU-Zulassung zurückgezogen)
- Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 19.06.2014
- Enzalutamid, Beschluss vom 20.02.2014
- Abirateronacetat, Beschluss vom 04.07.2013
- Abirateronacetat, Beschluss vom 29.03.2012

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Talazoparib L01XK04 Talzena	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 05.01.2024:</u> Talzena wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.
<b>Antiandrogene</b>	
Bicalutamid L02BB03 generisch	Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteronacetat G03HA01 generisch	Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, <ul style="list-style-type: none"> <li>- wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird,</li> <li>- initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können</li> <li>- zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.</li> </ul>
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist.</li> <li>- Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.</li> </ul>
<b>GnRH-Analoga</b>	

Degarelix L02BX02 Firmagon	Firmagon ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.
Buserelin L02AE01 z.B. Profact	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.</li> <li>- Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.</li> <li>- Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie.</li> </ul>
Triptorelin L01AA06 generisch	ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> <li>- lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms.</li> <li>- lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.</li> </ul>
<b>Neuartige Hormontherapeutika</b>	
Enzalutamid L02BB04 Xtandi	Xtandi ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist</li> <li>- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.</li> <li>- [...]</li> </ul>
Abirateronacetat L02BX03 generisch	Zytiga ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.</li> <li>- [...]</li> </ul>
<b>Sonstige</b>	
Radium-223-dichlorid V10XX03 Xofigo	Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.
Niraparib/Abiratero nacetat L01XK Akeega	Akeega wird angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
Olaparib L01XX46 Lynparza	<p><u>Prostatakarzinom</u></p> <p>Lynparza wird angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.</li> <li>- in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</li> </ul>
(177Lu)Lutetiumvipi votidtraxetan V10XX05 Pluvicto	Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-321-z (Talazoparib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 20. Dezember 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	49
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	85
Referenzen.....	87

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Abiraterone Acetate
AAP	abiraterone acetate plus prednisone / prednisolone
ADT	Androgen Deprivation Therapy
AE	Adverse Events
APA	Apalutamide
ARAT	Androgen receptor-axis-targeted therapies
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Androgen suppression therapy
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAB	complete androgen blockade
CI	Confidence interval
CSS	cancer-specific survival
CUOG	Canadian Urologic Oncology Group
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECRI	Emergency Care Research Institute
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
DOC	Docetaxel
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EK	Expertenkonsens
ENZ	Enzalutamide
FFS	failure-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone agonist
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen



KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer
mHNPC	metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
P	Prednisone
Parp	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PCa	Prostate Cancer
PCSM	PCa-specific mortality
PFS	Progression-Free Survival
PLND	pelvic lymph node dissection
PSA	Prostate-Specific Antigen
PSA-PFS	prostate-specific antigen progression-free survival
QoL/QOL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC).

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 04.08.2022 durchgeführt, die folgenden am 17.04.2023 und 11.12.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2.615 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 19 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Cochrane Reviews**

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

## 3.2 Systematische Reviews

---

**Chen X et al., 2023 [3].**

Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis

### **Fragestellung**

Therefore, we performed an indirect comparison and network meta-analysis of several SGARIs to assess their efficacy and toxicity in the treatment of patients with mHSPC, non-metastatic CRPC (nmCRPC), and **metastatic CRPC (mCRPC)**, which should in turn inform ARI selection for more effective treatments

### **Methodik**

#### Population:

- Participants were patients with mHSPC, nmCRPC or **mCRPC**

#### Intervention:

- Second-Generation androgen receptor inhibitors (SGARI)

#### Komparator:

- Placebo

#### Endpunkte:

- Nicht näher spezifiziert

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library (January 2000 to December 2022)

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool to assess the risk of bias

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=7 (n=9488) → nur zwei Studien im vorliegenden AWG relevant
  - Studie AFFIRM (Scher et al., 2014)
  - Studie PREVAIL (Beer et al., 2014)

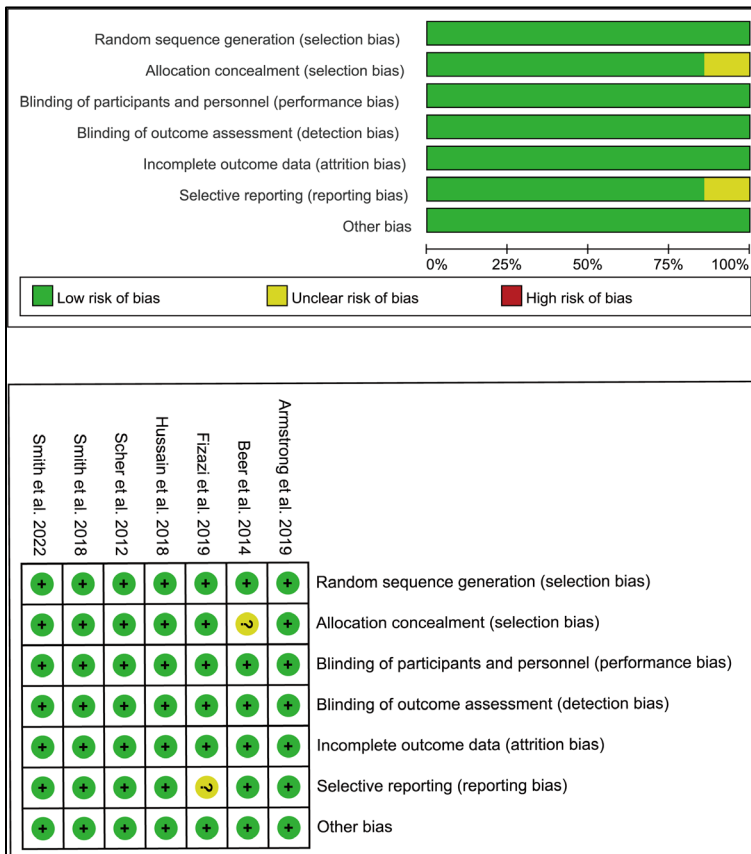
### Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Characteristics of the trials included in the meta-analysis.

First author	Year	Clinical trial	Cancer characteristics	Median age (yr)	Intervention arm	Control arm	Median PSA (ng/ml)	ECOG performance status score
Armstrong	2019	ARCHES	mHSPC	70	Enzalutamide plus ADT <sup>a</sup>	Placebo plus ADT	5.4	0 (78.0%) 1 (21.8%)
Smith	2022	ARASENS	mHSPC	67	Darolutamide plus ADT	Placebo plus ADT	30.3	0 (71.6%) 1 (28.4%)
Scher	2012	AFFIRM	mCRPC	NA	Enzalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	NA	NA
Beer	2014	PREVAIL	mCRPC	NA	Enzalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	NA	NA
Smith	2018	SPARTAN	nmCRPC	74	Apalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	NA	NA
Hussain	2018	PROSPER	nmCRPC	74	Enzalutamide plus ADT	Placebo plus ADT	11.1	0 (80) 1 (20)
Fizazi	2019	ARAMIS	nmCRPC	74	Darolutamide plus ADT	Placebo plus ADT	9.0	0 (68%) 1 (32%)

NA, Not available.  
<sup>a</sup>Androgen deprivation therapy (ADT): Surgical (bilateral orchiectomy) or chemical (pharmaceutical) interventions resulting in the reduction of serum testosterone or blockade of the androgen receptor.

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

#### **mCRPC (2 Studien)**

- OS and rPFSs were the primary endpoints of the studies on mCRPC that were included in our analysis. Initial data from the included study showed that both before and after chemotherapy, enzalutamide was beneficial for all included endpoints when compared with placebos

- In random effect direct meta-analysis SGARI improved OS (HR, 0.67; 95% CI, 0.59-0.76), rPFS (HR, 0.28; 95% CI, 0.13-0.57), time to PSA progression (HR, 0.20 95% CI, 0.14-0.30), and time to first skeletal-related event (HR, 0.71; 95% CI, 0.63-0.80)

21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* (2012) 367:1187–97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506

22. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* (2014) 371:424–33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

According to our findings, the SGARIs had prolonged [...] OS and rPFS for mCRPC, as well as MFS for nmCRPC.

Further, both pre- and post-chemotherapy enzalutamide use improved OS in mCRPC patients, but for improving rPFS pre-chemotherapy use of enzalutamide should be preferred.

### *Kommentare zum Review*

- Nur zwei Studien im vorliegenden AWG relevant
  - Studie AFFIRM (Scher et al., 2014)
  - Studie PREVAIL (Beer et al., 2014)
- Indirekter Vergleich aufgrund methodischer Mängel bzgl. der Annahmen nicht berichtet

---

### **Yanagisawa T et al., 2023 [19].**

Efficacy of Systemic Treatment in Prostate Cancer Patients With Visceral Metastasis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis

### **Fragestellung**

We conducted this systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis (NMA) to assess the differential efficacy of the different combination therapies on survival outcomes of mPCa patients with visceral metastasis.

### **Methodik**

#### Population:

- mPCa patients stratified by visceral metastasis status

#### Intervention:

- Currently available combination systemic therapy

#### Komparator:

- Standard systemic treatment

#### Endpunkte:

- OS and/or PFS

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, and Scopus databases was performed in July 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the 12 RCTs, 6 included mHSPC patients and 6 included mCRPC patients

Charakteristika der Population/Studien:

- The PREVAIL and AFFIRM trials, which assessed the efficacy of ENZD ADT in mCRPC patients, provided the data of HR for OS in patients with visceral metastasis.<sup>34,39</sup> Only the COU-AA-301 trial, which assessed the efficacy of ABI D ADT in mCRPC patients, included the patients with visceral metastasis.<sup>35</sup> In addition, the CARD, VISION, and PROfound trials provided OS data stratified by visceral metastasis status.<sup>36-38</sup>
- [...] the clinical settings and the control arms of these trials were different; therefore, we performed the meta-analysis of OS in the post-DOC setting only

**Table 1. Study Demographics and Oncologic Outcomes of Included Randomized, Controlled Trials**

Study name and first author	Year	Setting	Treatment arm	Control arm	Total patients	Total patients with visceral metastasis No. (%)	Median follow-up, mo	No. patients (treatment/control arm)		Median OS, mo (treatment/control arm)		HR (95% CI) of survival outcomes (treatment arm vs control arm)	
								No visceral metastasis	Visceral metastasis	No visceral metastasis	Visceral metastasis	No visceral metastasis	Visceral metastasis
1. Pre-ARSI													
PREVAIL, Beer et al	2014	Pre-DOC	ENZ + ADT	ADT	1,717	204 (12)	22	774/739	98/106	NR/30.2	27.8/22.8	OS: 0.69 (0.57-0.83) rPFS: 0.17 (0.14-0.22)	OS: 0.82 (0.55-1.23) rPFS: 0.28 (0.16-0.49)
AFFIRM, Scher et al	2012	Post-DOC	ENZ + ADT	ADT	1,199	278 (23)	ND	921	278	NR/14.2	13.4/9.5	OS: 0.56 (0.46-0.69)	OS: 0.78 (0.56-1.09)
COU-AA-301, de Bono et al	2011	Post-DOC	ABI + ADT	ADT	1,195	120 (10) <sup>f</sup>	12.8	ND	ND	17.1/12.3	12.9/8.3	OS: 0.69 (0.58-0.82)	OS: 0.79 (0.59-1.05)
2. Post-ARSI													
PROfound, Hussain et al	2021	Either pre- or post- DOC	OLA + ADT	ARSI + ADT	245 <sup>e</sup>	78 (32)	ND	106/46	46/32	ND	ND	OS Bone only: 0.64 (0.35-1.22) Other: 0.62 (0.34-1.18)	OS: 0.99 (0.57-1.74)
CARD, de Wit et al	2019	Post-DOC	CBZ + ADT	ARSI + ADT	255	46 (18)	9.2	209	46	ND	ND	OS: 0.50 (0.36-0.69)	OS: 0.79 (0.41-1.52)
VISION, Sartor et al	2021	Post-DOC	177-Lu-PSMA-617	SOC	831	178 (21) Lung: 77 Liver: 101	20.9	503/246	48/34	ND	ND	OS: 0.62 (0.51-0.76) <sup>d</sup>	OS: 0.87 (0.53-1.43) <sup>f</sup>

Abbreviations: 177-Lu-PSMA-617, lutetium-177-prostate-specific membrane antigen-617; ABI, abiraterone; ADT, androgen deprivation therapy; APA, apalutamide; ARSI, androgen receptor signaling inhibitor; CBZ, cabazitaxel; CI, confidence interval; cPFS, clinical progression-free survival; DAR, darolutamide; DOC, docetaxel; ENZ, enzalutamide; HR, hazard ratio; mCRPC, metastatic castrate-resistant prostate cancer; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; ND, no data; NR, not reported; NSAA, nonsteroidal antiandrogen; OLA, olaparib; OS, overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival; SOC, standard of care.

a ARCHES: 205 patients, ENZAMET: 503 patients, TITAN: 113 patients were allowed to use docetaxel before randomization or concomitantly.

b Data from interim analysis.

c High-volume disease with bone metastases alone.

d Described in liver metastasis.

e Described as Cohort A defined as patients with at least 1 alteration in BRCA1, BRCA2, or ATM.

## Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1. Risk of bias summary of the included RCTs

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
AFFIRM	+	+	+	+	+	+
ARASENS	+	+	+	+	+	+
ARCHES	+	+	+	+	+	+
CARD	±	+	+	+	+	+
CHARRTED	+	+	+	+	+	+
COU-AA-301	+	+	+	+	+	+
ENZAMET	+	+	+	+	+	+
LATITUDE	+	+	+	+	+	+
PREVAIL	+	+	+	+	+	+
PROfound	+	+	+	+	±	+
TITAN	+	+	+	+	+	+

D1: Bias arising from the randomization process  
D2: Bias due to deviations from intended interventions  
D3: Bias due to missing outcome data  
D4: Bias in measurement of the outcome  
D5: Bias in selection of the reported result

+ Low
- High
± Some concerns

## Studienergebnisse:

### • Efficacy of Combination Systemic Therapy in Post-DOC mCRPC Patients

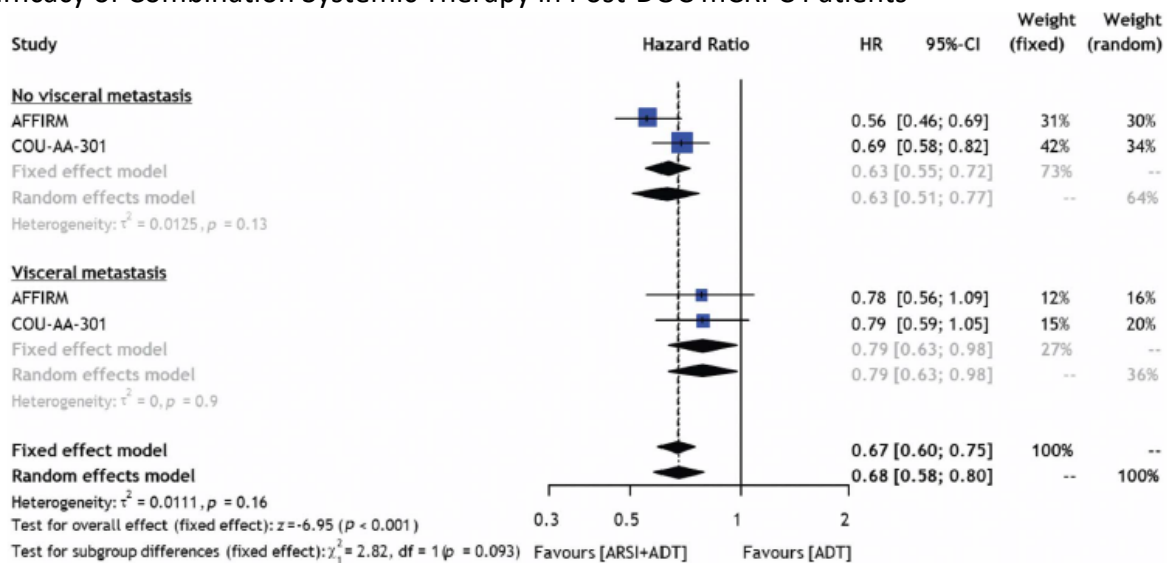


Figure 4. Forest plots showing association of adding androgen receptor signaling inhibitor (ARSI) to androgen deprivation therapy (ADT) for post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer with overall survival stratified by with or without visceral metastasis. CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio.

### • Other Clinical Settings of mCRPC.

- In the pre-DOC and pre-ARSI settings, the PREVAIL trial revealed an OS benefit only in patients without visceral metastasis (HR: 0.68, 95% CI: 0.56-0.82); statistical significance in patients with visceral metastasis was not reached (HR: 0.82, 95% CI: 0.55-1.23).<sup>34</sup>
- In the post-ARSI setting, the CARD trial, which assessed the sequential impact of cabazitaxel over other ARSIs in patients who experienced disease progression after both DOC and ARSI, showed better HR for OS in patients without visceral metastasis



(HR: 0.50, 95% CI: 0.36-0.69); statistical significance in patients with visceral metastasis was not reached (HR: 0.79, 95% CI:0.41-1.52).36

- The PROfound trial, which assessed the efficacy of olaparib vs ARSI in mCRPC patients who harbored alterations in homologous recombination repair genes and whose disease had progressed during previous treatment with ARSI, reported that olaparib resulted in limited OS benefit in patients with visceral metastasis (HR: 0.99, 95% CI: 0.57-1.74) compared to those with bone metastasis only (HR: 0.64, 95% CI: 0.35-1.22).37
- The VISION trial, which assessed the efficacy of 177-Lutetium-PSMA-617 (lutetium-177prostate-specific membrane antigen-617) vs SOC (including ARSI) in mCRPC patients who experienced disease progression after ARSI and taxane chemotherapy, provided data on HR of OS stratified by presence or absence of liver metastasis. The authors reported that the OS benefit was only seen in patients without liver metastasis (HR: 0.62, 95% CI: 0.51-0.76); statistical significance in patients with liver metastasis was not reached (HR: 0.87, 95% CI:0.53-1.43).38

34. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424- 433.

35. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.

36. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506-2518.

37. Hussain M, Mateo J, Fizazi K. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345- 2357.

38. Sartor O, de Bono J, Chi KN. Lutetium-177-PSMA- 617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-1103.

39. Scher HI, Fizazi K, Saad F. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-1197.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

- Despite the potential differential biology of visceral metastasis, novel systemic combination therapies using ARSIs and/or DOC reduce the risk of progression or death in patients with mHSPC as well as mCRPC, irrespective of visceral metastasis status.

### Kommentare zum Review

- Es werden nur die Ergebnisse zur mCRPC Population beschrieben
- Auf Grund methodischer Limitationen werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse, nicht jedoch der NMA, beschrieben

---

### Yanagisawa T et al., 2023 [18].

Impact of performance status on efficacy of systemic therapy for prostate cancer: a meta-analysis

### Fragestellung

We conducted this systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis (NMA) to assess the impact of PS on the efficacy of combination systemic therapies in patients with PCa. Moreover, we compared the outcomes of patients with worse PS ( $\geq 1$ ) with patients with good PS

## Methodik

### Population:

- high-risk nmPCa, nmCRPC, mCRPC, and mHSPC stratified by ECOG PS (Patients)

### Intervention:

- currently guideline-endorsed combination systemic therapy

### Komparator:

- efficacy of standard systemic treatment at the time of study enrolment

### Endpunkte:

- OS, PFS or MFS

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science™ and Scopus databases were queried in June 2022

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the 25 RCTs, [...] 11 studies included patients with [...] mCRPC, respectively
- In the pre-DOC setting, two studies comprising 2805 patients provided data on OS and three studies comprising 3180 patients provided data on PFS in patients with mCRPC treated with ARSI + ADT vs ADT alone.

### Charakteristika der Population/Studien:

Study name and first author	Year	Setting	Treatment arm	Control arm	Number of patients		Inclusion criteria
					Treatment	Control	
<i>4. mCRPC</i>							
<i>4.1. Pre ARSI</i>							
<b>TAX327</b> , Tannock et al. and Berthold et al. <sup>39,51</sup>	2004/2008	Pre DOC	DOC + ADT	Mitoxantrone +ADT	335 (every 3 weeks)	337	KPS ≥ 60%
<b>PREVAIL</b> , Beer et al. <sup>38</sup>	2014	Pre DOC	ENZ + ADT	ADT	872	845	ECOG PS: 0-1
<b>COU-AA-302</b> , Ryan et al. <sup>46,47</sup>	2013/2015	Pre DOC	ABI + ADT	ADT	546	542	ECOG PS: 0-1
<b>TERRAIN</b> , Shore et al. <sup>50</sup>	2016	Pre DOC	ENZ + ADT	Bicalutamide + ADT	184	191	ECOG PS: 0-1

ALSYMPCA, Parker et al. <sup>45</sup>	2013	Pre DOC (symptomatic)	Ra-223 + SOC	SOC	614	307	ECOG PS: 0-2
AFFIRM, Scher et al. <sup>49</sup>	2012	Post DOC	ENZ + ADT	ADT	800	399	ECOG PS: 0-2
COU-AA-301, de Bono et al. and Fizazzi et al. <sup>40,43</sup>	2011/2012	Post DOC	ABI + ADT	ADT	797	398	ECOG PS: 0-2
TROPIC, de Bono et al. <sup>41</sup>	2010	Post DOC	CBZ + ADT	Mitoxantrone +ADT	378	377	ECOG PS: 0-2
<b>4.2. Post ARSI</b>							
PROfound, Hussain et al. <sup>44</sup>	2021	Either pre or post DOC	OLA + ADT	ARSI + ADT	162**	83**	ECOG PS: 0-2
CARD, de Wit et al. <sup>42</sup>	2019	Post DOC	CBZ + ADT	ARSI + ADT	129	126	ECOG PS: 0-2
VISION, Sartor et al. <sup>48</sup>	2021	Post DOC	177-Lu-PSMA -617	SOC	551	280	ECOG PS: 0-2

RCT: Randomized Controlled Trial, PS: Performance Status, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, ABI: Abiraterone, ADT: Androgen Deprivation Therapy, APA: Apalutamide, ARSI: Androgen Receptor Signaling Inhibitor, CBZ: Cabazitaxel, DAR: Darolutamide, DOC: Docetaxel, ENZ: Enzalutamide, NSAA: Nonsteroidal Antiandrogen, OLA: Olaparib, 177-Lu-PSMA-617; Lutetium-177-Prostate-specific membrane antigen-617, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status, nmCRPC: non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mHSPC: metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, mCRPC: metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, OS: Overall Survival, MFS: Metastasis-Free Survival, cPFS: clinical Progression-Free Survival, rPFS: radiographic Progression-Free Survival, SOC: Standard Of Care, ND: No Data, KPS; Karnofsky Performance Status

\* Only patients treated with docetaxel were included

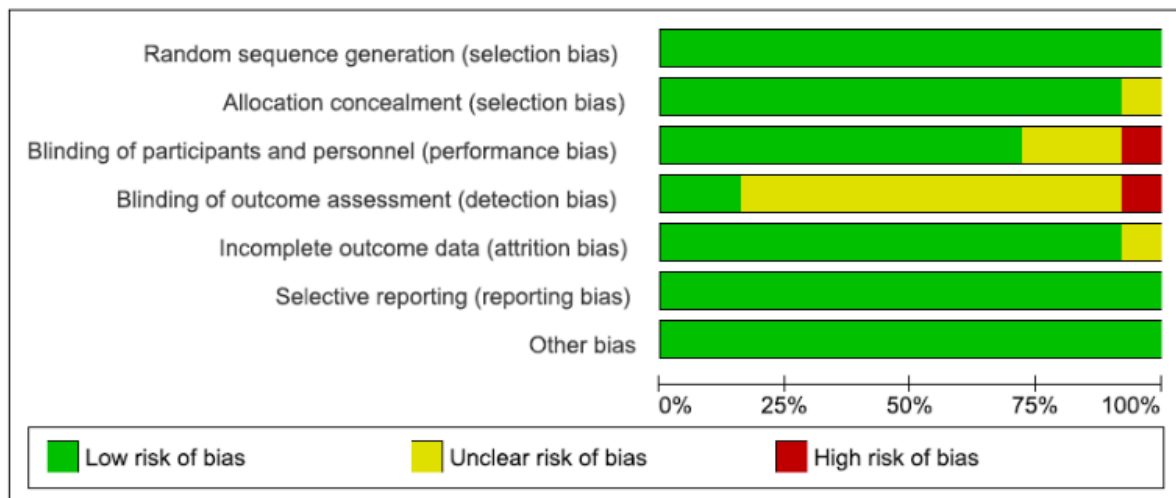
\*\*Described as Cohort A defined as patients with at least one alteration in BRCA1, BRCA2, or ATM

#ARCHES: 205 patients, ENZAMET: 503 patients, TITAN: 113 patients were allowed to use docetaxel before randomization or concomitantly.

※1 Inclusion criteria was defined as N1, N0 and two of:  $\geq T3$ , GS 8-10, PSA  $\geq 40$  ng/mL, M0 (Bone scintigraphy and CT/MRI)

※2 Inclusion criteria was defined as patients with newly diagnosed and metastatic, node-positive, or high-risk locally advanced prostate cancer

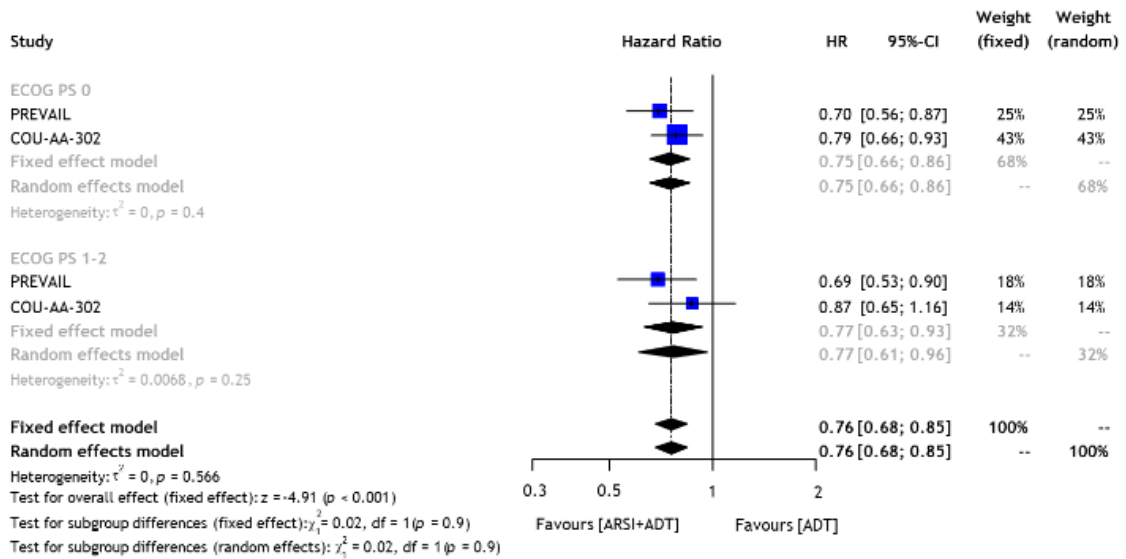
### Qualität der Studien:



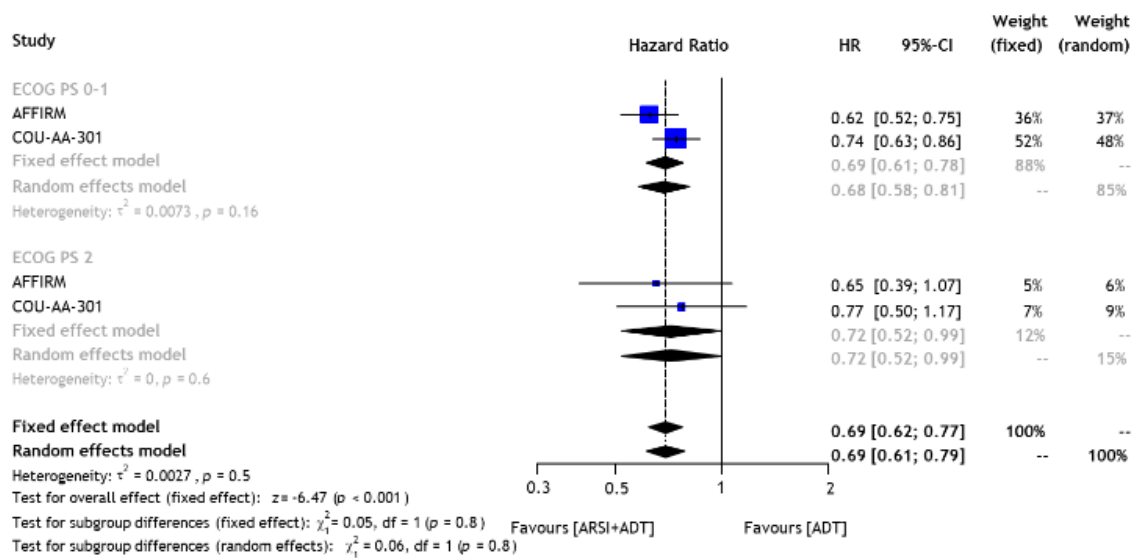
### Studienergebnisse:

- OS
  - In the pre-DOC setting, two studies comprising 2805 patients provided data on OS with ARSI + ADT vs ADT alone. Adding ARSI to ADT reduced the risk of death in both patients with ECOG PS  $\geq 1$  (pooled HR 0.77, 95% CI 0.61–0.93) and those with ECOG PS 0 (pooled HR 0.75, 95% CI 0.66–0.86) with a comparable degree (P = 0.9, Fig. S6).
  - In the post-DOC setting, two studies comprising 2394 patients provided data on OS in patients with mCRPC treated with ARSI + ADT vs ADT alone. Fig. S6B revealed that adding ARSI to ADT reduced the risk of death in both patients with ECOG PS 2 (pooled HR 0.72, 95% CI 0.52–0.99) and those with ECOG PS 0–1 (pooled HR 0.69, 95% CI 0.61–0.78) with a comparable degree (P = 0.8).
  - The Cochrane's Q tests revealed no significant heterogeneity among analyses.

(A) Pre-DOC setting

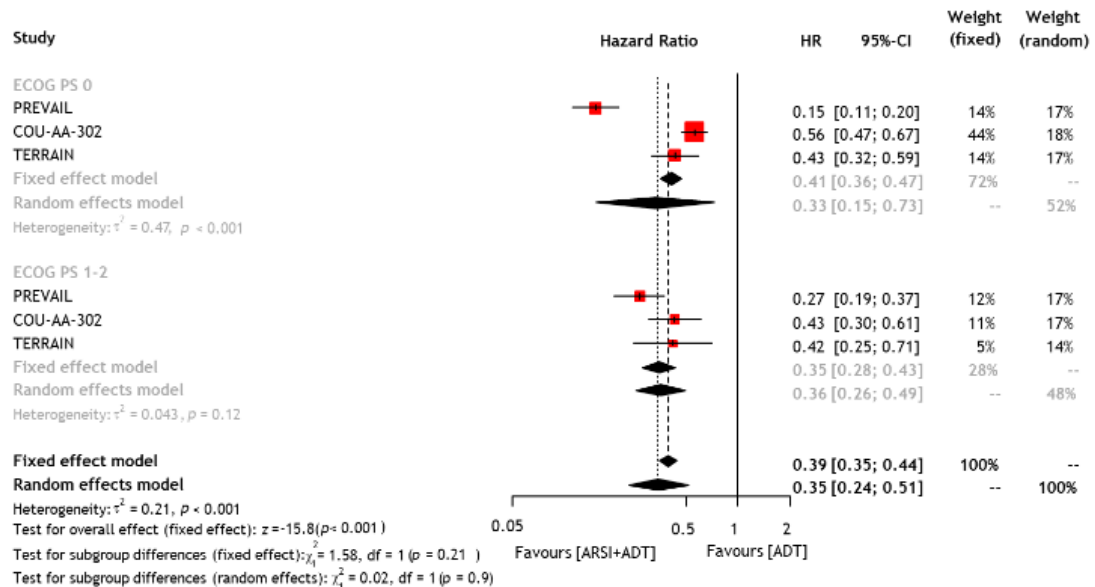


(B) Post-DOC setting



- PFS

**10. Supplementary Figure 7.** Forest plots showing association of adding ARSI to ADT for pre-docetaxel mCRPC with PFS stratified by performance status



- The Cochrane's Q tests revealed significant heterogeneity in the analysis of PFS in patients with ECOG PS 0 ( $P < 0.001$ ). Sensitivity analysis revealed that the results from the PREVAIL (A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer) trial [38] was the primary cause of heterogeneity.

39bBerthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–5

40de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005

41de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54

42de Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2506–18

43Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983–92

44Hussain M, Mateo J, Fizazi K et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2345–57

45Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23

46Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48

47Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152–60

48Sartor O, de Bono J, Chi KN et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–103

49Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–97

50Shore ND, Chowdhury S, Villers A et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 153–63

51Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12

52Attard G, Murphy L, Clarke NW et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 2022; 399: 447–60

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Among RCTs, systemic combination therapy with an ARSI and/or DOC provides comparable OS benefit between patients with worse PS vs those with good PS across all PCa states. PS should not be a stand-alone exclusion criterion for combination systemic therapies. Based on our treatment ranking analyses for mHSPC, triplet therapy showed the highest likelihood of improved OS irrespective of PS; in particular, DAR + DOC + ADT had a great value of likelihood of improved OS in patients with worse PS. However, as the populations of current RCTs do not reflect the clinical practice, real-world data and further RCTs, including the entire range of patient comorbidity and frailty, are needed to draw proper conclusions for daily clinical practice.

### *Kommentare zum Review*

- •Es werden nur die Ergebnisse zur mCRPC Population beschrieben
- •Auf Grund methodischer Limitationen werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse, nicht jedoch der NMA, beschrieben

---

### **Chen J et al., 2021 [2].**

Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis

### **Fragestellung**

This study aimed to compare the efficacy and safety of systemic treatments for mCRPC after upfront docetaxel failure to assist clinical practice.

### **Methodik**

#### Population:

- Patients who received first-line docetaxel for mCRPC and progressed

#### Intervention:

- Abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel and radium-223

#### Komparator:

- Best supportive care (BSC) or active drugs

#### Endpunkte:

- Survival and safety outcomes

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Bibliographic databases including MEDLINE (OVID interface), EMBASE (OVID interface), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (bis June 2021).

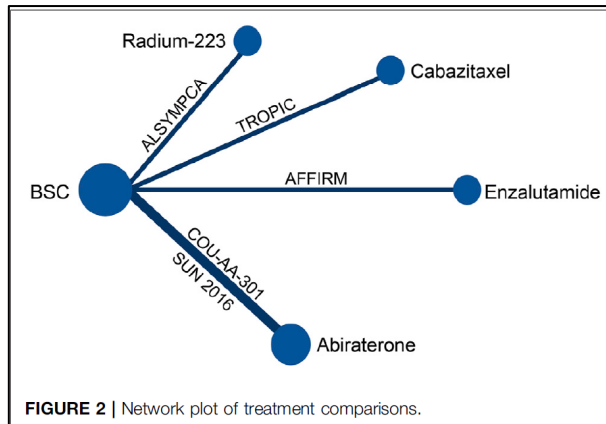
### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias Tool

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 (n=3862)



### Charakteristika der Population/Studien:

**TABLE 1** | Characteristics of included trials.

Trial	Study design	Recruitment period	Median follow-up (month)	Interventions	Sample size
COU-AA-301	Phase 3, multicenter, double-blind, RCT	May 2008 to Jul 2009	20.2	Abiraterone + prednisone vs. placebo + prednisone	797 vs. 398
Sun et al. (2016)	Phase 3, multicenter, double-blind, RCT	Aug 2012 to Nov 2013	12.9	Abiraterone + prednisone vs. placebo + prednisone	143 vs. 71
AFFIRM	Phase 3, multicenter, double-blind, RCT	Sep 2009 to Nov 2010	14.4	Enzalutamide vs. placebo	800 vs. 399
TROPIC	Phase 3, multicenter, open-label, RCT	Jan 2007 to Oct 2008	12.8	Cabazitaxel + prednisone vs. mitoxantrone + prednisone	378 vs. 377
ALSYMPCA	Phase 3, multicenter, open-label, RCT	Jun 2008 to Feb 2011	NA	Radium-223 vs. placebo	325 <sup>a</sup> vs. 174 <sup>a</sup>

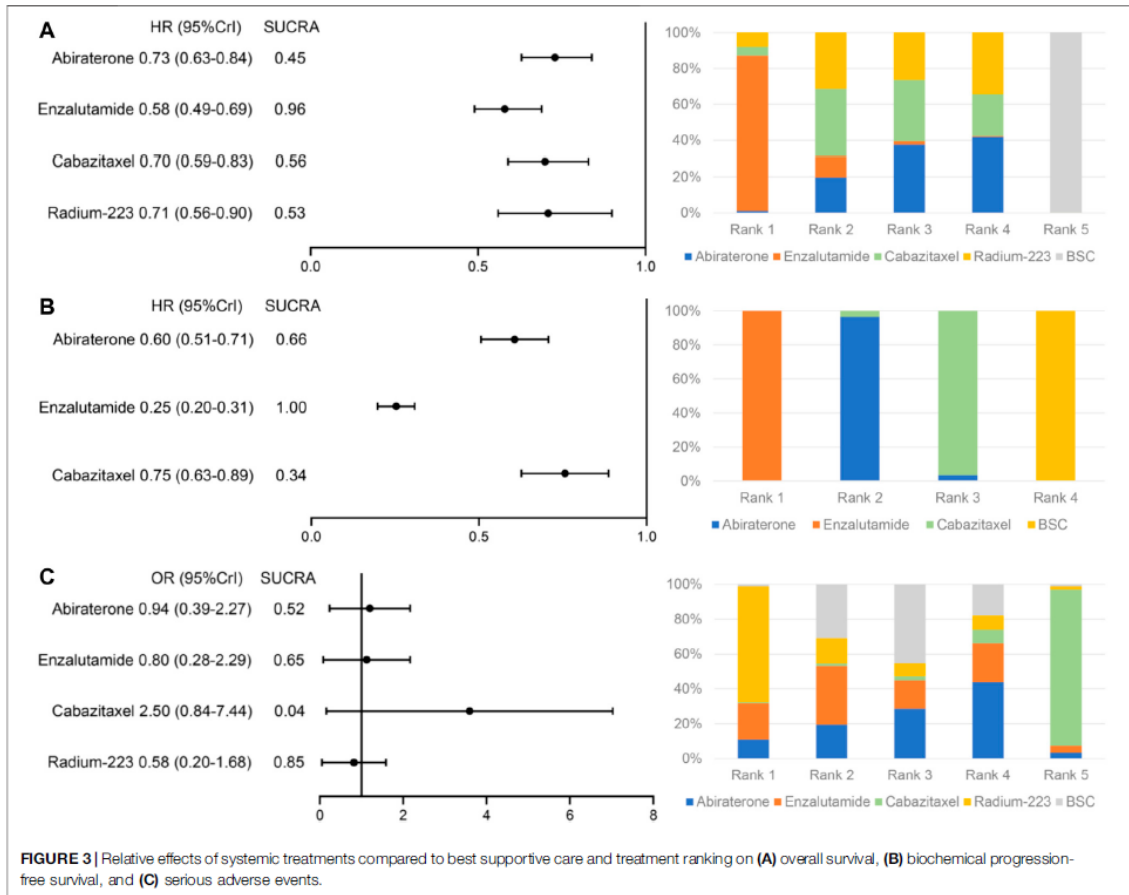
Abbreviations: RCT, randomized controlled trial; NA, not available.  
<sup>a</sup>Data of patients with previous docetaxel use.

### Qualität der Studien:

**TABLE 3** | Risk of bias of included trials.

Trial	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall bias
COU-AA-301	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Sun et al. (2016)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
AFFIRM	Low	Low	Low	Low	Low	Low
TROPIC	Low	Some concerns	Low	Some concerns	Low	Some concerns
ALSYMPCA	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns	Some concerns

## Studienergebnisse:



**TABLE 4** | Relative effect estimates for all pairwise treatment comparisons.

Outcomes	Comparator	Intervention				
OS, HR (95%CrI)	Abiraterone	1.30 (1.06–1.59)				
	Enzalutamide	0.83 (0.65–1.06)				
	Cabazitaxel	0.82 (0.61–1.10)	0.99 (0.73–1.34)			
	Radium-223	0.73 (0.63–0.84)	0.58 (0.49–0.69)	0.70 (0.59–0.83)	0.71 (0.56–0.90)	
	BSC					BSC
bPFS, HR (95%CrI)	Abiraterone	2.40 (1.80–3.20)				
	Enzalutamide	0.33 (0.25–0.44)				
	Cabazitaxel	0.25 (0.20–0.31)	0.75 (0.63–0.89)			
	BSC					BSC
SAE, OR (95%CrI)	Abiraterone	1.10 (0.29–4.20)				
	Enzalutamide	0.33 (0.07–1.51)				
	Cabazitaxel	1.72 (0.59–5.01)	1.40 (0.31–6.32)			
	Radium-223	0.58 (0.20–1.68)	2.50 (0.84–7.44)	0.58 (0.20–1.68)		
	BSC					BSC

de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., et al. (2011). Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 364 (21), 1995–2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618

de Bono, J. S., Oudard, S., Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J. P., Kocak, I., et al. (2010). Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing after Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial. *Lancet* 376 (9747), 1147–1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X

Fizazi, K., Scher, H. I., Molina, A., Logothetis, C. J., Chi, K. N., Jones, R. J., et al. (2012). Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 13 (10), 983–992. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0

Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O’Sullivan, J. M., Fosså, S. D., et al. (2013). Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 369 (3), 213–223. doi:10.1056/NEJMoa1213755



Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M. E., Sternberg, C. N., Miller, K., et al. (2012). Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 367 (13), 1187–1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506

Sun, Y., Zou, Q., Sun, Z., Li, C., Du, C., Chen, Z., et al. (2016). Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Docetaxel Failure: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Bridging Study. *Int. J. Urol.* 23 (5), 404–411. doi:10.1111/iju.13051

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This interactive network meta-analysis provides the best current evidence on the efficacy and safety profiles of multiple second-line treatments after docetaxel failure in patients with mCRPC. Our findings demonstrate that enzalutamide may provide optimal efficacy and a relatively low risk of SAEs. Cabazitaxel is also effective in post-docetaxel settings but associated with a high risk of SAEs. This study offers important implications for patients and clinicians. However, the results should be used with caution due to the inherent biases across the comparisons. Further head-to-head trials are needed to confirm our findings.

---

### **Ternov K et al., 2021 [15].**

Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis

+ Kretschmer et al., 2021 [4]

#### **Fragestellung**

The aim was to compare patient-reported health-related quality of life (HRQoL) in men treated with enzalutamide vs. abiraterone acetate plus prednisone (AAP) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

#### **Methodik**

##### Population:

- men treated with first-line mCRPC

##### Intervention/Komparator:

- enzalutamide or AAP

##### Endpunkte:

- HRQoL, short-term (12 weeks) measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate total score (FACT-P)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- The literature was systematically searched 10 June 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions for randomised clinical trials

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

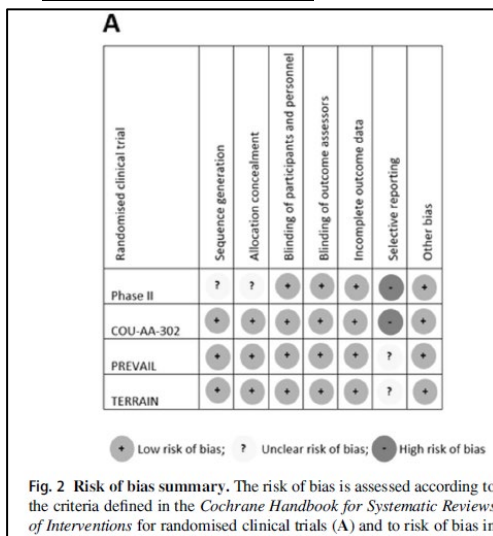
- 17 publications from 8 studies fulfilled the eligibility criteria

- Of the eight studies included in this systematic review, four were RCTs and four were observational studies.
- One of the RCTs directly compared enzalutamide with AAP

### Charakteristika der Population:

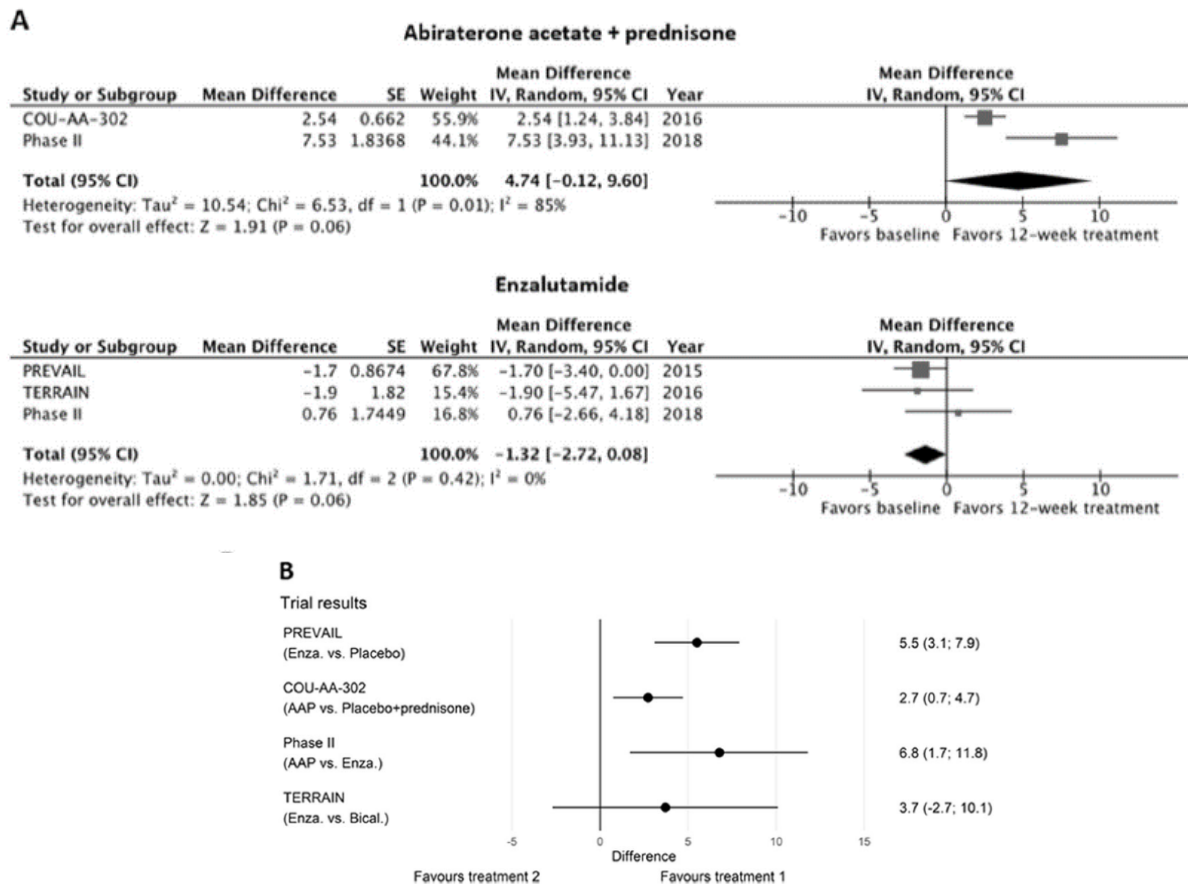
Studies	Study design	Primary endpoint	Used questionnaires for PRO	PRO follow-up time	Patients in each treatment group	Included publications/trial	Support/funding	Predefined PRO endpoints
COU-AA-302	RCT, phase III trial of AAP vs. PP	Overall and radiographic progression-free survival	HRQoL measured by FACT-P and pain measured by BPI-SF.	52 weeks	AAP 546 PP 542	4	Sponsor: Janssen	None
PREVAIL	RCT, phase III trial of enzalutamide vs. placebo	Overall and radiographic progression-free survival	HRQoL measured by FACT-P and EQ-5D. Pain measured by BPI-SF.	61 weeks for HRQoL. 25 weeks for pain.	Enzalutamide 872 Placebo 846	4	Sponsor: Pfizer in collaboration with Astellas	None
TERRAIN	RCT, phase VI trial of enzalutamide vs. bicalutamide	Progression-free survival <sup>a</sup>	HRQoL measured by FACT-P and EQ-5D. Pain measured by BPI-SF.	61 weeks	Enzalutamide 184 Bicalutamide 191	3	Sponsor: Astellas in collaboration with Pfizer	None
Phase II	RCT, phase II trial of enzalutamide vs. AAP	PSA response rate after PSA progression on first-line therapy when crossed over to second-line therapy with the opposite agent	HRQoL measured by FACT-P. Depression measured by PHQ-9. Cognitive function measured by MoCA test.	24 weeks for HRQoL and depression. 12 weeks for cognitive function.	Enzalutamide 101 AAP 101	1	Sponsor: British Columbia Cancer Agency Funding: Grant-in-aid from Janssen and Astellas, and grants from Prostate Cancer Canada.	None

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- Short-term health-related quality of life and meta-analyses
  - The pooled change in the FACT-P total score was -1.3 points [95% CI -2.7; 0.1] after enzalutamide. The heterogeneity (I<sup>2</sup> = 0%, p value = 0.42) was low in this meta-analysis, as the included results (from PREVAIL, Phase II and TERRAIN) all showed no change or a minor reduction in HRQoL.
  - The pooled change was 4.7 points [-0.1; 9.6] after AAP, with high heterogeneity (I<sup>2</sup> = 85%, p value = 0.01). The results from both COU-AA 302 and Phase II showed improved HRQoL after AAP, but with a large difference in the effect size and no overlap of the 95% CI (Fig. 3A)



**Fig. 3 Changed short-term health-related quality of life.** Changed short-term health-related quality of life (HRQoL) is defined as the change in the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) total score from baseline to 12-week follow-up. The considered minimal clinically important difference in FACT-P total score is 6 points on a group level. Higher FACT-P total scores indicate better HRQoL. **A** The within-subject change in short-term HRQoL are analysed for AAP and enzalutamide in separate meta-analyses with random effects, comparing the FACT-P total score at baseline with the

FACT-P total score at 12 weeks. **B** The difference in changed short-term HRQoL against comparator are shown for each included randomised clinical trial. The mean treatment differences (with 95% confidence intervals in brackets) between active treatment versus placebo groups and head-to-head comparisons are reported. The firstly mentioned treatment group for each trial is "treatment 1" and the secondly mentioned treatment group for each trial is "treatment 2". AAP, abiraterone acetate plus prednisone; Bical. bicalutamide; Enza. enzalutamide.

**Table 4 Evidence grading of the meta-analyses.**

Certainty assessment									
Meta-analysis HRQoL	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certainty	Importance
12-week change after treatment with AAP	2	Randomised trial	Serious	Serious	Not serious	Serious	None	+ Very low	6 – important
12-week change after treatment with enzalutamide	3	Randomised trial	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	++++ High	6 – important

- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138–48.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424–33.
- Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol.* 2016;27:286–94.
- Shore ND, Saltzstein D, Sieber P, Mehlhaff B, Gervasi L, Phillips J, et al. Results of a real-world study of enzalutamide and abiraterone acetate with prednisone tolerability (REAACT). *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17:457–63. e6.
- Thiery-Vuillemin A, Hvid Poulsen M, Lagneau E, Ploussard G, Birtle A, Dourthe L-M, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide on patient-reported outcomes in patients with

- metastatic castration-resistant prostate cancer: final 12-mo analysis from the observational AQUARIUS Study. *Eur Urol.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.019>.
17. Gotto G, Fradet V, Drachenberg D, Sabbagh R, Rendon RA, Shayegan B, et al. Real-world evidence in patient-related outcomes (PROs) of metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with abiraterone acetate plus prednisone (AA+P). *J Clin Oncol.* 2018;36:196.
18. Thiery-Vuillemin A, Hvid Poulsen M, Lagneau E, Ploussard G, Birtle A, Dourthe LM, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide on fatigue and cognition in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial results from the observational AQUARIUS study. *ESMO Open.* 2018;3. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000397>.
19. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): Results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:509–21.
20. Cella D, Li S, Li T, Kheoh T, Todd MB, Basch E. Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate. *J Community Support Oncol.* 2016;14:148–54.
21. Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung D, Naidoo S, Beer TM, et al. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0704-y>.
22. Siemens DR, Klotz L, Heidenreich A, Chowdhury S, Villers A, Baron B, et al. Efficacy and safety of enzalutamide vs bicalutamide in younger and older patients with metastatic castration resistant prostate cancer in the TERRAIN trial. *J Urol.* 2018;199:147–54.
23. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Robert Siemens D, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:153–63.
24. Salem S, Komisarenko M, Timilshina N, Martin L, Grewal R, Alibhai S, et al. Impact of abiraterone acetate and enzalutamide on symptom burden of patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Oncol.* 2017;29:601–8.
25. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70424-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70424-8).
26. Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, et al. Impact of enzalutamide compared with bicalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: additional analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. *Eur Urol.* 2017;71:534–42.
27. Khalaf DJ, Sunderland K, Eigl BJ, Kollmannsberger CK, Ivanov N, Finch DL, et al. Health-related quality of life for abiraterone plus prednisone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a phase II randomized trial. *Eur Urol.* 2019;75:940–7.
28. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA302). *Eur Urol.* 2014;66:815–25.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, AAP seems to be associated with better short-term HRQoL than enzalutamide. This difference is not apparent at longer follow-up, but the long-term studies had serious risks of bias. Despite the limited evidence, AAP could also be associated with better HRQoL in men older than 75 years and with less symptoms of patient reported depression, cognitive decline and fatigue than enzalutamide.

- The meta-analysis on short-term changes in HRQoL after AAP was limited by the high heterogeneity caused by the differences in small or large improvements in HRQoL.

### *Kommentare zum Review*

*Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:*

- Kretschmer et al., 2021 [4]: A recent systematic review reported on HRQoL in patients treated with the available androgen axis targeting agents (enzalutamide, AAP, darolutamide and apalutamide) for these earlier stages of the disease. The

overall finding was that active treatment was associated increased time to HRQoL decline or preservation of HRQoL compared with placebo. No formal comparison between the active treatments were made.

---

**Wei Z et al., 2021 [16].**

Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate and Enzalutamide for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

**Fragestellung**

A meta-analysis was conducted to compare the efficacy and safety of abiraterone acetate and enzalutamide in patients with mCRPC.

**Methodik**

Population:

- mCRPC

Intervention:

- Abiraterone or enzalutamide

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- The primary outcome was overall survival (OS), and the secondary outcomes were radiographic progression-free survival (rPFS), time to prostatespecific antigen development (TTPP) and serious adverse events (sAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, EMBASE, and ClinicalTrials.gov from the date of database inception to December 31, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The study included 4 clinical trials, all of which were published in English and administered a placebo to the control group. All were phase III, double-blind, randomized controlled trials.

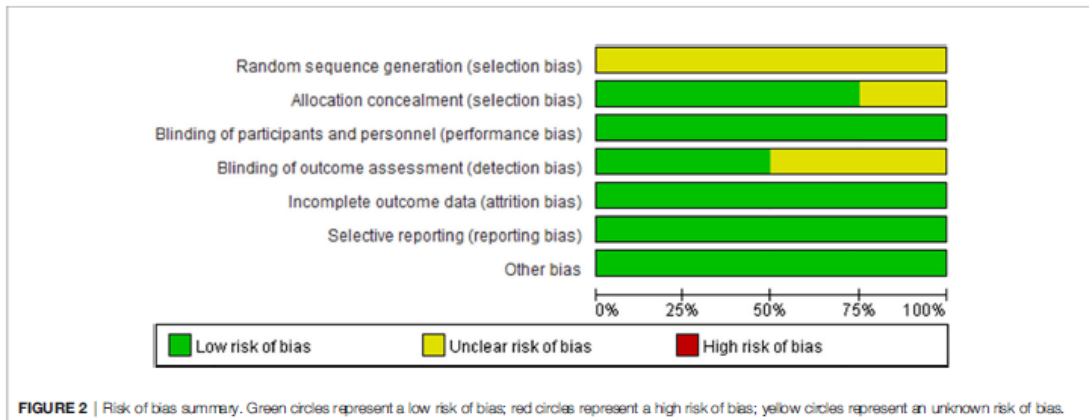
### Charakteristika der Population:

**TABLE 1** | Characteristics of the eligible studies.

Study	Years	NCT Number	Phase	Line	Masking	OS follow-up	Patients	Treatment (N)	Control (N)	Median Age (SD)	region
Karim Fazzi 2012	2008-2014	00638690	3	2	Quadruple	Up to 60 months	1187	abiraterone + prednisone (797)	prednisone + placebo (390)	69 (8.46)	multicenter
Kurt Miller 2017	2009-2018	00887198	3	1	Quadruple	Up to 61 months	1088	abiraterone + prednisone (546)	prednisone + placebo (542)	70.3 (8.76)	multicenter
Andrew J 2020	2009-2018	00974311	3	2	Triple	up to 101 months	1199	Enzalutamide (800)	placebo (399)	68.7 (8.11)	multicenter
Nancy Devlin 2017	2010-2020	01212991	3	1	Triple	up to 3 years	1717	Enzalutamide (872)	placebo (845)	71.3 (8.47)	multicenter

### Qualität der Studien:

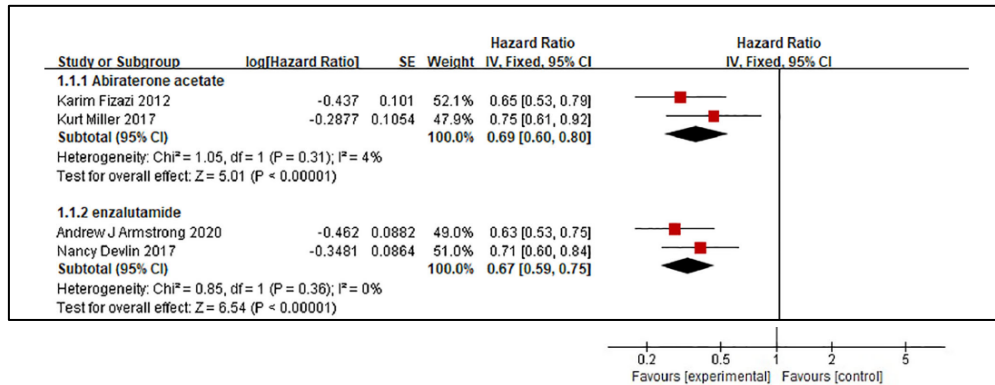
- All four trials were conducted with blinding of the participants, investigators, and outcome assessors. Data for each of the major outcome indicators were reported. Although random assignment was performed, the methods were not described in detail



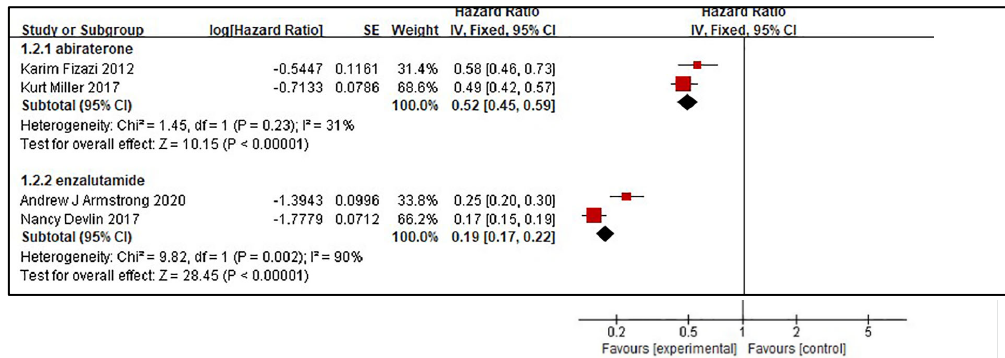
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Andrew J Armstrong 2020	?	+	+	+	+	+	+
Karim Fizazi 2012	?	?	+	+	+	+	+
Kurt Miller 2017	?	+	+	?	+	+	+
Nancy Devlin 2017	?	+	+	?	+	+	+

## Studienergebnisse:

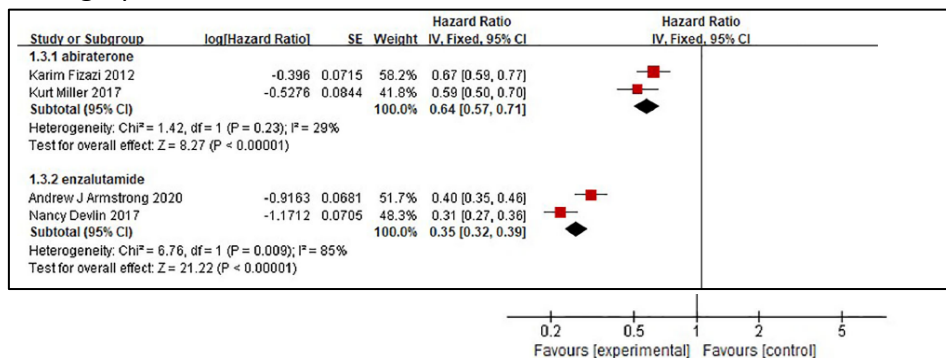
- OS:



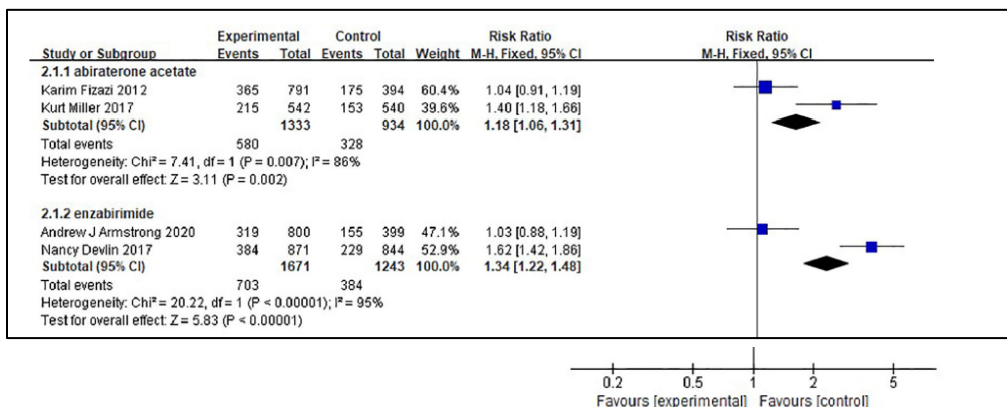
- Time to Prostate-Specific Antigen Progression:



- Radiographic PFS:



- SAE:



7. Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung D, Naidoo S, Beer TM, et al. Health- Related Quality of Life Effects of Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An in-Depth Post Hoc Analysis of EQ- 5D Data From the PREVAIL Trial. *Health Qual Life outcomes* (2017) 15 (1):130. doi: 10.1186/s12955-017-0704-y
17. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Lancet Oncol* (2012) 13(10):983–92. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0
18. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD, et al. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate- Specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol* (2018) 74(1):17–23. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.035
19. Armstrong AJ, Al-Adhami M, Lin P, Parli T, Sugg J, Steinberg J, et al. Association Between New Unconfirmed Bone Lesions and Outcomes in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide: Secondary Analysis of the PREVAIL and AFFIRM Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* (2020) 6(2):217–25. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4636

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, the current evidence suggests that enzalutamide is not significantly different from abiraterone with regard to improving the OS of mCRPC patients, but it has a greater effect on TTPP and rPFS. The evidence from this study can be used when selecting a treatment option for mCRPC in clinical practice. Due to the lack of a direct comparison, the conclusions drawn from the results of the indirect comparison performed in this analysis need to be verified in high-quality prospective studies.

#### *Kommentare zum Review.*

Da die Validität des indirekten Vergleiches nicht anhand der Publikation überprüft werden kann, werden nur die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass die gepoolten Effektschätzer die Erst- und Zweitlinie umfassen.

---

### **Lee HY et al., 2021 [5].**

Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses

#### **Fragestellung**

Abiraterone and enzalutamide may increase the risk of cardiovascular events in patients with castrationresistant prostate cancer (CRPC).

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with nonmetastatic or metastatic CRPC

##### Intervention:

- Abiraterone or enzalutamide

##### Komparator:

- Placebo, prednisone, or prednisolone

##### Endpunkte:

- The outcome measures included the incidence of (1) any grade cardiac disorders, (2) severe grade cardiac disorders, (3) any grade hypertension, and (4) severe grade



hypertension. “Cardiac disorder” and “hypertension” were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane library (CENTRAL and CDSR) were searched.
- 1990-2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was performed using the risk of bias (ROB) assessment tool as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- All seven included studies were phase II or III trials that were completed between 2012 and 2015.

Charakteristika der Population:

- Six RCTs recruited patients with metastatic CRPC, but one RCT comparing between enzalutamide and placebo involved patients without metastatic disease.
- A total of 7103 patients from seven RCTs were included. Among them, 1633 were treated with abiraterone and 2601 were treated with enzalutamide; 2869 patients were treated with placebo, prednisone, or prednisolone in the control arms.

First Author	Inclusion criteria	Experimental arm		Control arm		Median follow-up (months)
		Treatment	No. of patients	Treatment	No. of patients	
Scher et al. (NCT00974311)	mCRPC	Enzalutamide	800	Placebo	399	14.2
Beer et al. (NCT01212991)	mCRPC	Enzalutamide	872	Placebo	845	22
Hussain et al. (NCT 02003924)	nmCRPC	Enzalutamide	933	Placebo	468	Enzalutamide: 18.5 Placebo: 15.1 20.2
Fizazi et al. (NCT00638690)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	797	Placebo	398	
Ryan et al. (NCT00887198)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	546	Prednisolone	542	22.2
Sun et al. (NCT01695135)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	143	Prednisolone	71	12.9
Ye et al. (NCT01591122)	mCRPC	Abiraterone and prednisolone	157	Prednisolone	156	3.9

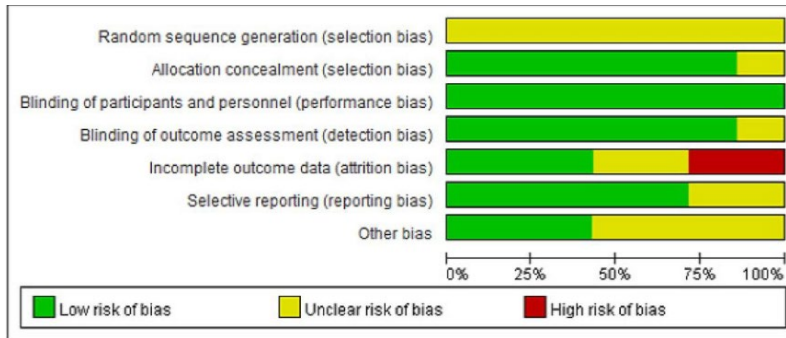
mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer; nmCRPC: non-metastatic castration-resistant prostate cancer.

Appendix 4. Characteristics of the included studies.

Qualität der Studien:

- Most RCTs are considered high-quality studies with low ROB.

	NCT02003924	NCT01695135	NCT01591122	NCT01212991	NCT00974311	NCT00887198	NCT00638690	
Random sequence generation (selection bias)	?	?	?	?	?	?	?	
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	?	+	+	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	?	+	+	+	+	?	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	?	?	+	+	+	+	
Other bias	?	?	?	+	+	?	+	



### Studienergebnisse:

- Cardiac disorders:

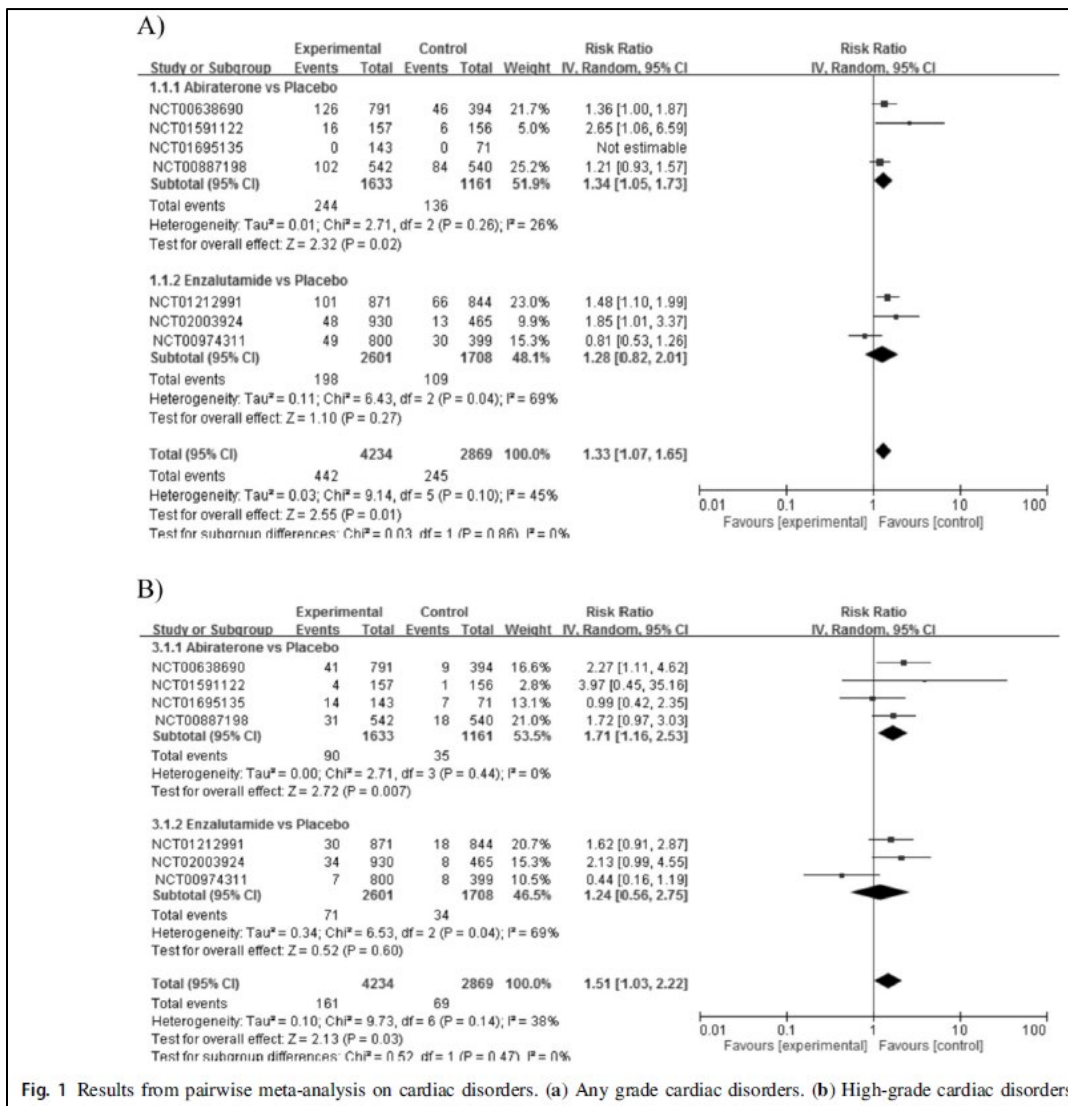
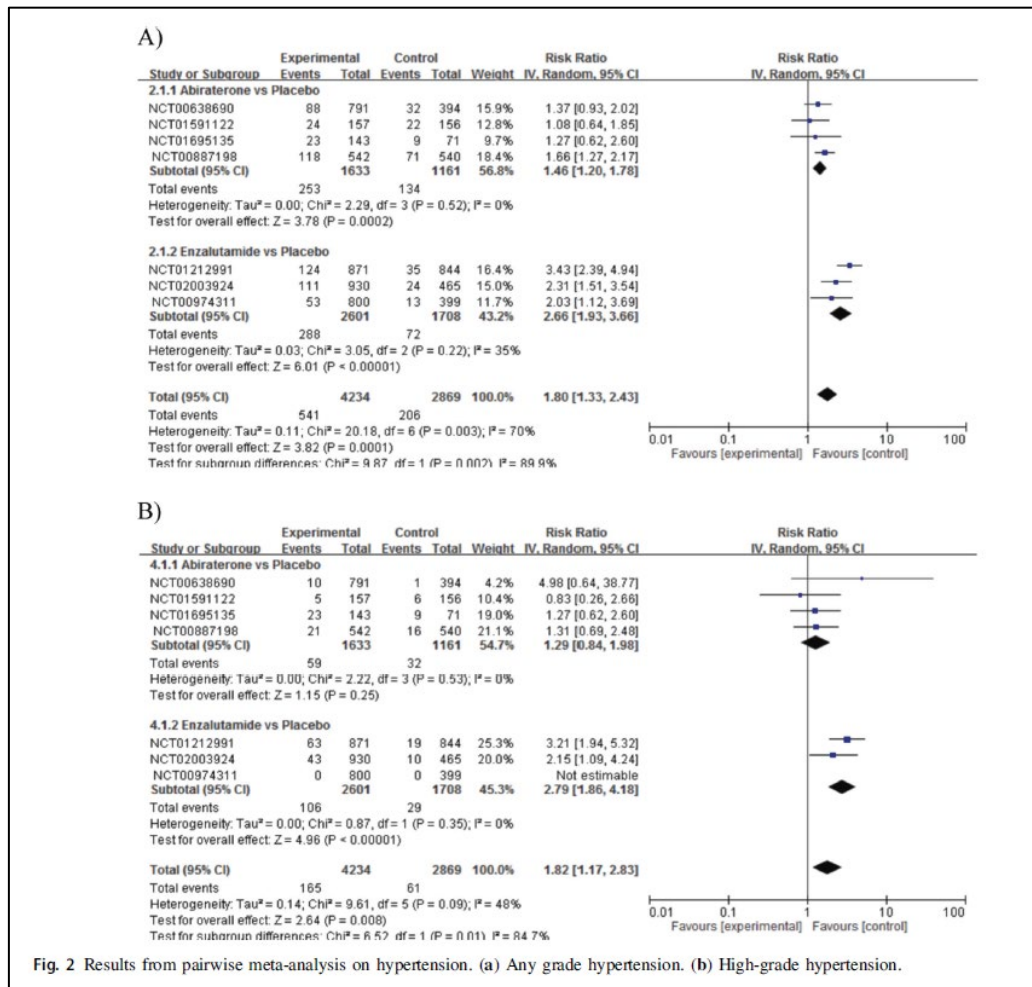


Fig. 1 Results from pairwise meta-analysis on cardiac disorders. (a) Any grade cardiac disorders. (b) High-grade cardiac disorders.

- Hypertension



### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our pairwise and network meta-analyses showed that abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system. Abiraterone increased the risk of cardiac disorders and enzalutamide increased the risk of hypertension. We should take this into consideration when we are managing patients with CRPC.

### Kommentare zum Review.

Es wurden nur die Ergebnisse der Metaanalyse dargestellt, da die zentralen Annahmen der Netzwerkmetaanalyse (Transitivität/Ähnlichkeit und Konsistenz) nicht in der Publikation dargestellt sind. Es liegen keine Angaben zur Therapielinie vor.

### Tan G et al., 2020 [14].

The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials

### Fragestellung

The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of abiraterone acetate in high-risk prostate cancer patients, including metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).

## **Methodik**

### Population:

- High-risk prostate cancer patients (including castration-resistant and castration-sensitive)

### Intervention:

- Abiraterone acetate

### Komparator:

- Control-arm as comparison

### Endpunkte:

- overall survival (OS), the time to prostate-specific antigen (PSA) progression, and progression-free survival (PFS) (according to radiographic evidence) was expressed as a hazard ratio (HR), while PSA response rate and relative adverse events were expressed as risk ratios (RR)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane library
- To September 2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- To assess the quality of included studies, we used the Jadad 5-item scale, the score of which ranged from 0 to 5, taking into account randomization, double-blinding, withdrawals, and dropouts.

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of seven studies were included in the metaanalysis. Fizazi (2017) and Fizazi (2019) belonged to the same RCT. However, they had different endpoints.
- Of the 7 studies, all except James (2017), were randomized, double-blind clinical trials.

### Charakteristika der Population:

- 3,190 cases were treated with AAP or AAP combined with androgen deprivation therapy (ADT), and 2,711 controls were treated with placebo plus prednisone or ADT alone.
- Four studies (11,15-17) enrolled 2,810 patients with mCRPC, while the other 3 studies (12-14) enrolled 3,116 patients with mCSPC.

Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints (eligible for this meta-analysis)	Setting	Jadad Score
de Bono (2011)	Abiraterone plus prednisone	797	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression, progression-free survival according to radiographic evidence, PSA response rate ( $\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	398			
Ryan (2012)	Abiraterone plus prednisone	546	Primary: progression-free survival according to radiographic evidence, and overall survival Secondary: time to PSA progression, PSA response rate ( $\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	542			
Sun (2016)	Abiraterone plus prednisone	143	Primary: time to PSA progression Secondary: overall survival, PSA response rate ( $\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	71			
Ye (2017)	Abiraterone plus prednisone	157	Primary: time to PSA progression Secondary: PSA response rate (calculated for RR, which is not available for this meta-analysis)	Non-pre-chemotherapy	4
	Placebo plus prednisone	156			
James (2017)	Abiraterone plus prednisone with ADT	960	Primary: overall survival (extracted from metastatic subgroup)	Non-pre-chemotherapy	4
	ADT alone	957			
Fizazi (2017)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Exploratory endpoint: PSA response rate ( $\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline), progression-free survival according to radiographic evidence	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			
Fizazi (2019)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			

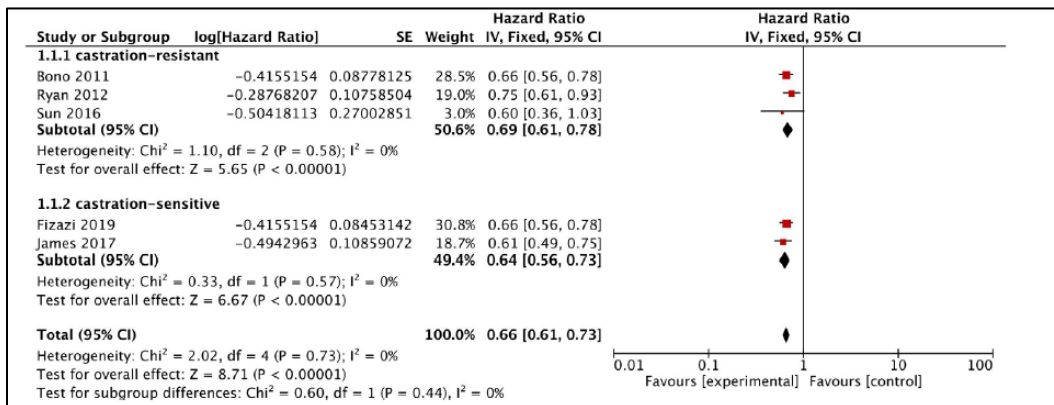
PSA, prostate-specific antigen; ADT, androgen deprivation therapy.

### Qualität der Studien:

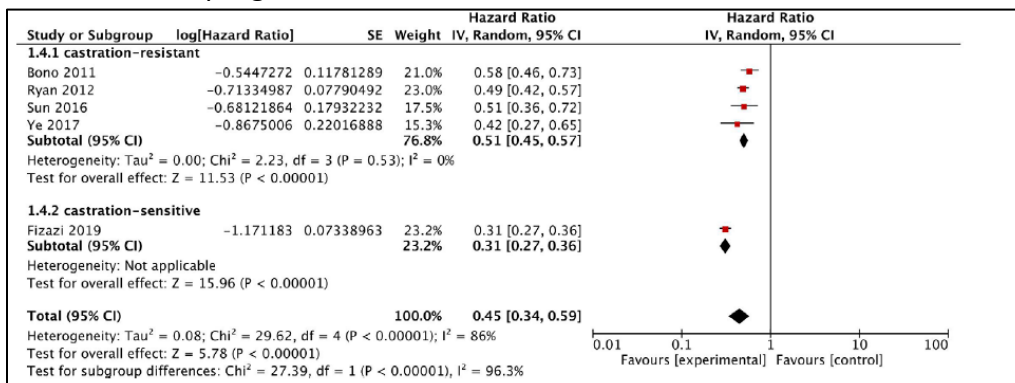
- 2 Studien Jadad Score: 4 und 5 Studien Jadad Score: 5 (siehe Abbildung unter Charakteristika der Population)

### Studienergebnisse:

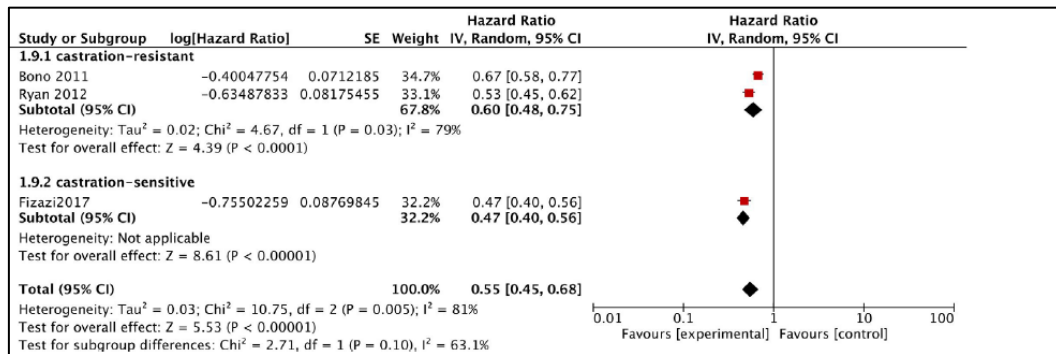
- OS:



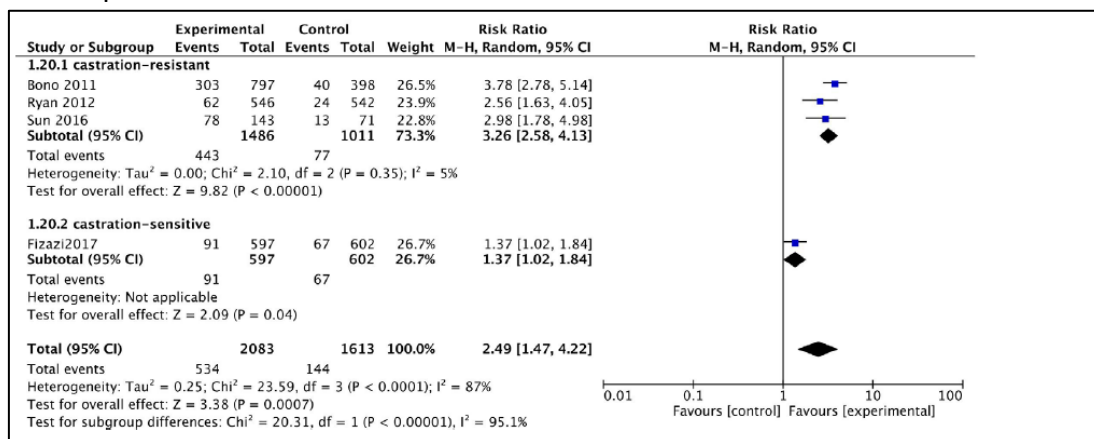
- Time to PSA progression:



- PFS according to radiographic evidence:



- PSA response rate:



- Adverse events:

- adverse events included asthenia, fatigue, back pain, constipation, arthralgia, bone pain, hypokalemia, cardiac disorder, and hypertension.
- The pooled analysis reported that abiraterone acetate showed a higher incidence of some adverse events in high-risk prostate cancer patients, including hypokalemia (RR 2.47, 95% CI, 1.39–4.39, P=0.002; I<sup>2</sup>=86%), hypertension (RR 1.57, 95% CI, 1.37–1.79, P<0.00001; I<sup>2</sup>=24%), cardiac disorder (RR 1.48, 95% CI, 1.03–2.13, P=0.04; I<sup>2</sup>=75%) and arthralgia (RR 1.19, 95% CI, 1.05–1.35, P=0.007; I<sup>2</sup>=0%), but not for asthenia, fatigue, constipation, back pain, and bone pain.

- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700.
- Antonelli A, Palumbo C, Berruti A. Neoadjuvant androgen deprivation therapy through intense inhibition of the androgen target: "Midsummer Night's Dream" or "Much Ado About Nothing"? *Ann Transl Med* 2019;7:S230.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
- Sun Y, Zou Q, Sun Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *Int J Urol* 2016;23:404-11.
- Ye D, Huang Y, Zhou F, et al. A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. *Asian J Urol* 2017;4:75-85.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In our study, we observed the potential increase in the incidence of adverse events with the use of abiraterone acetate, mainly grade 1–2 adverse events. However, these adverse events have limited impact on the drug withdrawal rate and dose reduction rate. The mechanism of these adverse events may be related to the blockade of CYP17. The pooled analysis revealed that the incidence of arthralgia (RR 1.19), hypokalemia (RR 2.47), cardiac disorder (RR 1.48), and hypertension (RR 1.57) in the abiraterone acetate group was moderately higher than the control group. At the same time, no statistical difference was found for the other adverse events. Hypokalemia was found to be more likely to occur than the other adverse events. In line with previously published studies (19,24), our study showed that cardiac disorders and hypertension should be paid more attention to follow-up.

### *Kommentare zum Review*

- In the studies included, the primary endpoints were not entirely consistent. James (2017) enrolled patients with nonmetastatic prostate cancer, while the other studies only permitted metastatic prostate cancer patients.
- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

## **PARP-Inhibitoren**

---

### **Luo Z et al.,2023 [9].**

Efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

#### **Fragestellung**

The present study aimed to comprehensively evaluate the efficacy and safety of the combination of olaparib and abiraterone in patients with mCRPC by pooling new data from two randomized controlled trials. Understanding the role of the above combination therapy in patients with mCRPC may enhance clinical decision-making.

#### **Methodik**

##### Population:

- must be diagnosed with mCRPC and at least 18 years of age.

##### Intervention:

- combination of olaparib and abiraterone

##### Komparator:

- placebo or other active drugs

##### Endpunkte:

- radiological progression free survival (rPFS), overall survival (OS), time to first subsequent therapy or death (TFST), time to second subsequent anti-cancer therapy or

death (TSST), time to secondary progression or death (PFS2), confirmed prostate-specific antigen (PSA) response, objective response rate (ORR), and adverse events

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library up until April 27, 2023

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (N=938)

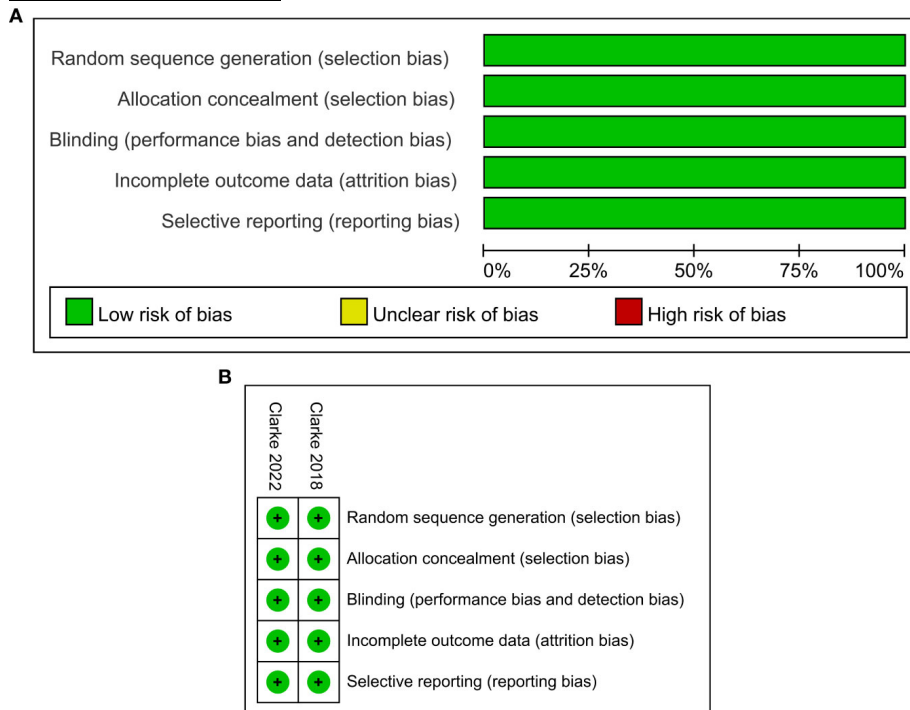
#### Charakteristika der Population/Studien:

**Supplementary Table 2. Characteristics of patients at baseline.**

Study name Characteristic	Clarke 2018		Clarke 2022	
	Olaparib and Abiraterone (n=71)	Placebo and Abiraterone (n=71)	Olaparib and Abiraterone (n=399)	Placebo and Abiraterone (n=397)
Median age at years (range) randomization, n (%)	70 (65-75)	67 (62-74)	69 (43-91)	70 (46-88)
Age between 18 and 65	17 (23.9%)	22 (31.0%)	130 (32.6%)	97 (24.4%)
Age ≥65 years	54 (76.1%)	49 (69.0%)	269 (67.4%)	300 (75.6%)
Race				
White	67 (94.4%)	67 (94.4%)	282 (70.7%)	275 (69.3%)
Asian	1 (1.4%)	0	66 (16.5%)	72 (18.1%)
Black or African-American	1 (1.4%)	1 (1.4%)	14 (3.5%)	11 (2.8%)
Other	2 (2.8%)	3 (4.2%)	37 (9.3%)	39 (9.8%)
Time from initial diagnosis to randomization (months)	62 (38-93)	48 (32-76)	33.6 (4-288)	39.5 (1-279)
ECOG, n (%)				
(0) Normal activity	34 (47.9%)	38 (53.5%)	286 (71.7%)	272 (68.5)
(1) Restricted activity	37 (52.1%)	31 (43.7%)	112 (28.1%)	124 (31.2%)
Unknown	0	2 (2.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Prior treatment				
Prior docetaxel treatment	71 (100%)	71 (100%)	97 (24.3%)	98 (24.7%)
Prior treatment with NHA	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	0
Disease site				
Bone	63 (88.7%)	60 (84.5%)	349 (87.5%)	339 (85.4%)
Soft-tissue	38 (53.5)	38 (53.5%)	50 (12.5%)	58 (14.6%)
HRR status				
HRR mutation	11 (15.5%)	10 (14.1%)	111 (27.8%)	115 (29.0%)
Wide-type HRR	15 (21.1%)	20 (28.2%)	279 (69.9%)	273 (68.8%)
HRR mutation unknown	45 (63.4%)	41 (57.7%)	9 (2.3%)	9 (2.3%)
BRCA mutation prevalence				
BRCA1	0	0	9 (2.3%)	3 (0.8%)
BRCA2	2 (2.8)	4 (5.6%)	38 (9.5%)	35 (8.8%)
PSA concentration (µg/L)	86 (23-194)	47 (21-199)	17.90 (6.09-67.00)	16.81 (6.26-53.30)

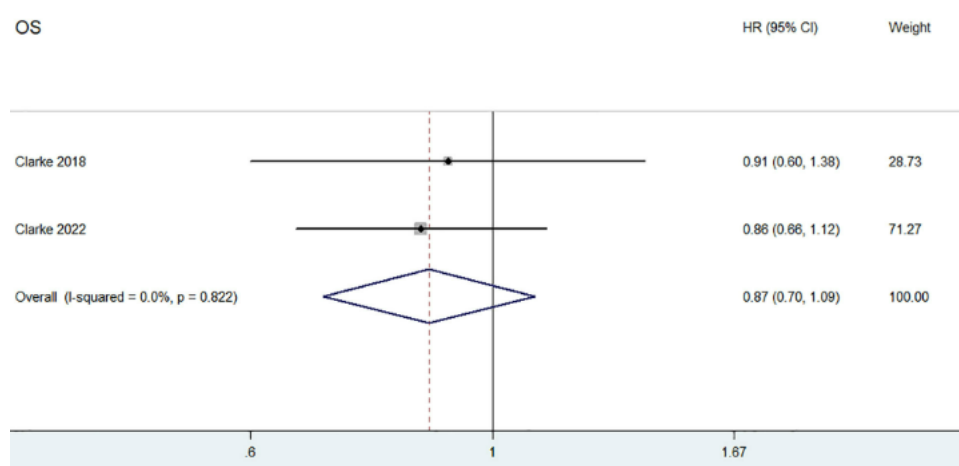


## Qualität der Studien:



## Studienergebnisse:

- Overall survival (olaparib combined with abiraterone vs. abiraterone + placebo)
  - HR: 0.87 (95% CI 0.70–1.09,  $p = 0.237$ ); random-effect model. No significant heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.822$ ).



- Time to secondary progression or death, first and second subsequent therapy or death (olaparib combined with abiraterone vs. abiraterone + placebo)
  - PFS2 (HR 0.72, 95% CI 0.56–0.93,  $p = 0.01$ ; random-effect model)
  - FST (HR 0.75, 95% CI 0.63–0.89,  $p = 0.001$ ), random-effect model
  - TSST (HR 0.73, 95% CI 0.58–0.93,  $p = 0.012$ , random-effect model)
  - No significant heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p > 0.10$ )
- Adverse events
  - The most common adverse events in the olaparib and abiraterone groups were anemia, fatigue or asthenia, nausea, and diarrhea.

- No statistical differences were found in the incidence risk of total adverse events and anemia between the treatment groups and control groups (total adverse events: RR 1.07, 95% CI 0.94–1.22,  $p = 0.283$ ; anemia: RR 6.26, 95% CI 0.82–48.02,  $p = 0.078$ ).
- Fatigue or asthenia, nausea, and diarrhea were more common in the olaparib and abiraterone combination group than in the abiraterone group (fatigue or asthenia: RR 1.36, 95% CI 1.13–1.64,  $p = 0.001$ ; nausea: RR 2.12, 95% CI 1.63–2.76,  $p < 0.01$ ; and diarrhea: RR 1.77, 95% CI 1.25–2.49,  $p = 0.001$ ).
- For grade 3 or more severe adverse events, the occurrence of anemia significantly increased in the olaparib and abiraterone group (RR 7.47, 95% CI 1.36–40.88,  $p = 0.02$ ).

24. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* (2018) 19(7):975–86. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6

25. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence* (2022) 1(9). doi: 10.1056/EVIDoa2200043

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The analysis revealed that combination of olaparib and abiraterone significantly prolonged rPFS, PFS2, TFST, TSST and confirmed PSA response in patients with mCRPC. However, statistically significant differences were found in terms of OS and ORR. Regarding safety, no significant difference was observed in the incidence of adverse events between the olaparib combination group and the control group. The combination of olaparib and abiraterone was associated with increased incidence of high-grade anemia. Clinicians should consider the potential adverse events linked to these interventions in the context of clinical practice to enhance patients' health-related quality of life.

---

### **Bowling GC et al., 2023 [1].**

Hematological Toxicities with PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase II/III Randomized Controlled Trials

#### **Fragestellung**

To review the evidence on hematological toxicities, including anemia, thrombocytopenia, and neutropenia from PARPi in prostate cancer.

#### **Methodik**

##### Population:

- Prostate cancer patients

##### Intervention:

- Treatments containing a PARPi

##### Komparator:

- Placebo or treatments without a PARPi

##### Endpunkte:

- Hematological toxicities, including anemia, thrombocytopenia, and/or neutropenia

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Ovid All EBM reviews—Cochrane

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies included in this study. PROpel II and NCI 1902 are phase II RCTs, whereas the KEYLYNK-010, MAGNITUDE, PROfound, PROpel III, TALAPRO-2, and TRITON3 are phase III RCTs [24,27,33–36,42,43].
- A total of 3904 patients were recruited into these studies, of which 2218 received a PARPi and 1686 received a placebo and/or other cancer treatment.

#### Charakteristika der Population/Studien:

- The studies included a variety of PARPis: Niraparib (one), Olaparib (four), Rucaparib (one), Tazaloparib (one), and Veliparib (one).
- All patients had mCRPC, on which 1080 (48.7%) in the PARPi arm and 698 (41.4%) in the control arm received prior taxane therapy before enrolling in the PARPi trials.
- In addition, seven of the included studies reported the HRR status of patients, of which 1083 (48.8%) in the PARPi arm and 745 (44.2%) in the control arm had a genetic or tumor genomic mutation (NCI 9012 was not included in this calculation).
- Among those who received a PARPi, 323 (15.1%) discontinued and 522 (32.4%) reduced their PARPi dose due to an AE (NCI 9012 not included for both; KEYLYNK-010 not included for dose reduction).

#### Qualität der Studien:

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
TALAPRO-2 III: Agarwal et al 2023	*	*	*	*	*	*
KEYLYNK-010 III: Antonarakis et al 2023	<	■	*	*	*	<
MAGNITUDE III: Chi et al 2023	*	*	*	*	*	*
PROpel II: Clarke et al 2018	*	*	*	*	*	*
PROpel III: Clarke et al 2022	*	*	*	*	*	*
TRITON III: Fizazi et al 2023	*	■	<	*	*	<
NCI 9012 II: Hussain et al 2017	*	■	*	<	*	<
PROfound III: Hussain et al 2020	*	■	*	*	*	<

#### Key:

- Low = \*
- Some concerns = <
- High = ■

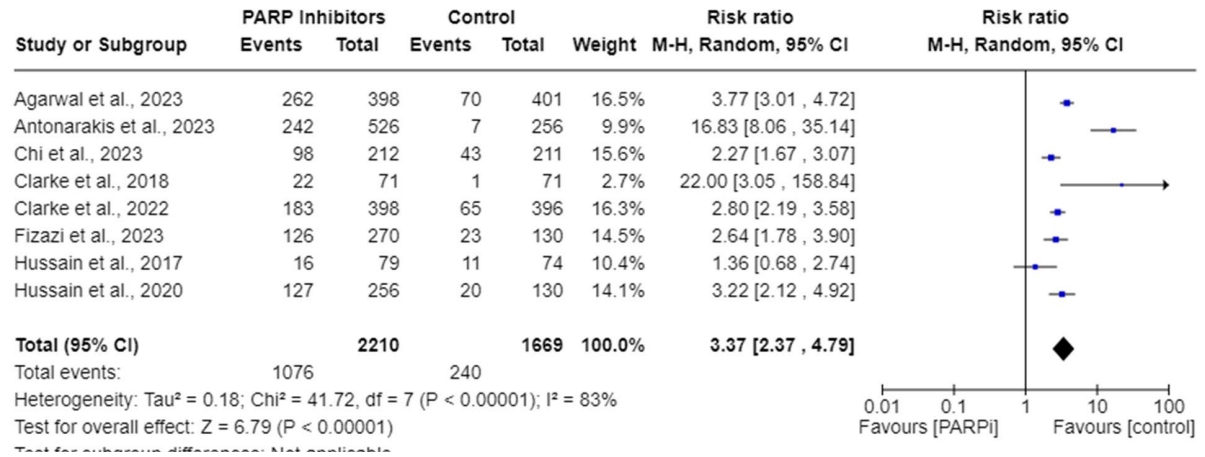
#### Domains:

- D1: Risk of bias arising from the randomization process
- D2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions
- D3: Missing outcome data
- D4: Risk of bias in measurement of the outcome
- D5: Risk of bias in selection of the reported result

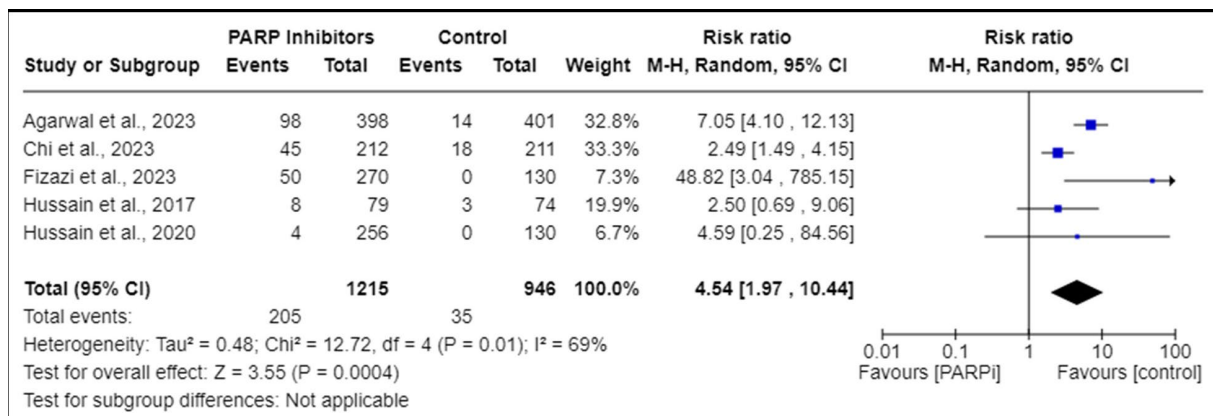
- Overall: Overall risk of bias

### Studienergebnisse:

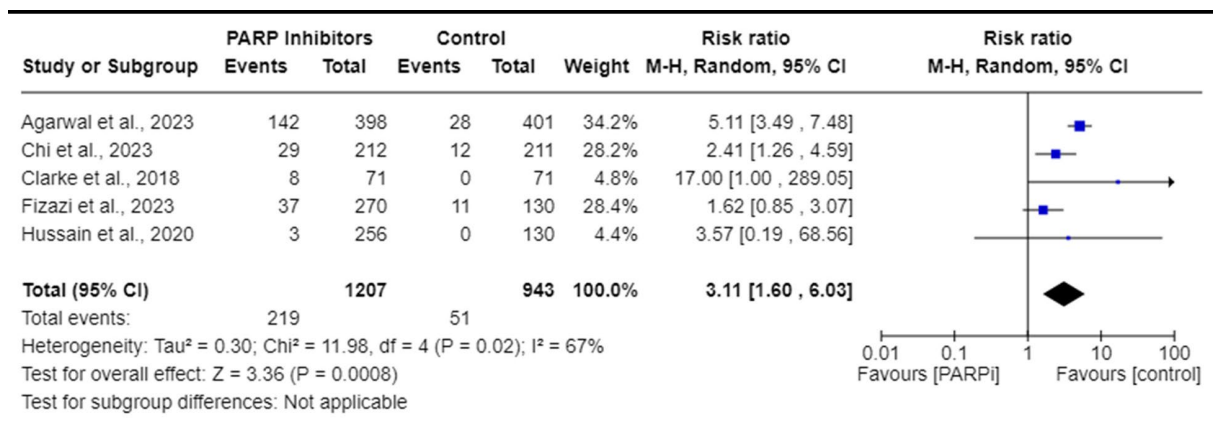
- Risk of All-Grade Anemia



- High-Grade All-Grade Thrombocytopenia



- Risk of All-Grade Neutropenia



24. Hussain, M.; Mateo, J.; Fizazi, K.; Saad, F.; Shore, N.; Sandhu, S.; Chi, K.N.; Sartor, O.; Agarwal, N.; Olmos, D.; et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 27.

- Hussain, M.; Daignault-Newton, S.; Twardowski, P.W.; Albany, C.; Stein, M.N.; Kunju, L.P.; Siddiqui, J.; Wu, Y.M.; Robinson, D.; Lonigro, R.J.; et al. Targeting Androgen Receptor and DNA Repair in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From NCI 9012. *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 991–999. [CrossRef]383, 2345–2357
33. Agarwal, N.; Azad, A.A.; Carles, J.; Fay, A.P.; Matsubara, N.; Heinrich, D.; Szczylik, C.; De Giorgi, U.; Young Joung, J.; Fong, P.C.C.; et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023, 402, 291–303. [CrossRef]
34. Antonarakis, E.S.; Park, S.H.; Goh, J.C.; Shin, S.J.; Lee, J.L.; Mehra, N.; McDermott, R.; Sala-Gonzalez, N.; Fong, P.C.; Greil, R.; et al. Pembrolizumab Plus Olaparib for Patients With Previously Treated and Biomarker-Unselected Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase III KEYLYNK-010 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2023, 41, 3839–3850. [CrossRef]
35. Chi, K.N.; Rathkopf, D.; Smith, M.R.; Efstathiou, E.; Attard, G.; Olmos, D.; Lee, J.Y.; Small, E.J.; Gomes, A.J.P.d.S.; Roubaud, G.; et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2023, 41, 3339–3351.
36. Fizazi, K.; Piulats, J.M.; Reaume, M.N.; Ostler, P.; McDermott, R.; Gingerich, J.R.; Pintus, E.; Sridhar, S.S.; Bambury, R.M.; Emmenegger, U.; et al. Rucaparib or Physician’s Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2023, 388, 719–732.
42. Clarke, N.; Wiechno, P.; Alekseev, B.; Sala, N.; Jones, R.; Kocak, I.; Chiuri, V.E.; Jassem, J.; Fléchon, A.; Redfern, C.; et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018, 19, 975–986. [CrossRef]
43. Clarke, N.W.; Armstrong, A.J.; Thiery-Vuillemin, A.; Oya, M.; Shore, N.; Loreda, E.; Procopio, G.; de Menezes, J.; Giroto, G.; Arslan, C. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid.* 2022, 1, EVIDoa2200043.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis of eight mCRPC RCTs demonstrated an increased risk of developing anemia, thrombocytopenia, and neutropenia when using PARPis. Therefore, careful consideration of each patient’s clinical status and comorbidities must be given to avoid potential drug contraindications and subsequent high-grade AEs.

We are not aware of any head-to-head comparison trials of PARPis in PCa, so physicians must pay special attention to the RCT AE profiles when selecting their patient’s therapy. Given the low number of included trials in this study, future updated pooled analyses with past, ongoing, and phase IV data will better highlight this risk of AEs in PARPis.

### Kommentare zum Review

- z.T. nicht zugelassene AM berücksichtigt

---

### Rizzo A et al., 2022 [13].

Incidence of grade 3–4 adverse events, dose reduction, and treatment discontinuation in castration-resistant prostate cancer patients receiving PARP inhibitors: a meta-analysis

### Fragestellung

The aims of the systematic review and meta-analysis were (1) to evaluate the incidence rate of more frequently reported grade 3–4 adverse events in mCRPC patients treated with PARPi monotherapy and (2) to evaluate the incidence rate of dose reduction and treatment discontinuation in the same patient population.

### Methodik

#### Population:

- Patients with mCRPC

Intervention:

- PARPi monotherapy

Komparator:

- Nicht näher spezifiziert

Endpunkte:

- grade 3–4 adverse events; available data regarding dose reduction and treatment discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Cochrane Library, and EMBASE; 10 June 2000 to 15 November 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

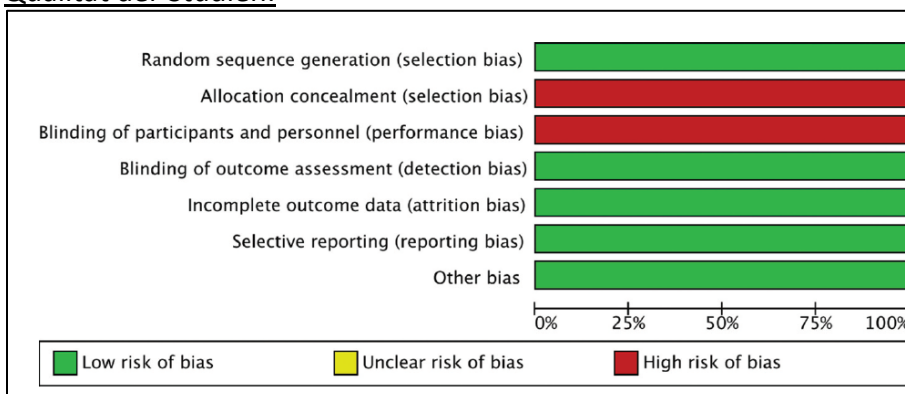
- N=6 phase II and III clinical trials

Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1.** Summary of trials on PARP inhibitor monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer.

Trial	Phase	Clinical setting	PARP inhibitor
TOPARP-A [21]	II	After 1–2 lines of chemotherapy	Olaparib
TOPARP-B [22]	II	After 1–2 lines of chemotherapy	Olaparib
PROFOUND [23]	III	After enzalutamide or abiraterone; prior taxane-based chemotherapy allowed	Olaparib
TRITON2 [24]	II	After 1–2 lines of novel hormonal therapies and 1 taxane-based chemotherapy	Rucaparib
TALAPRO-1 [25]	II	After 1 or more lines of novel hormonal therapies and 1 or more lines of taxane-based chemotherapy	Talazoparib
GALAHAD [26]	II	After 1 or more lines of novel hormonal therapies and 1 or more lines of taxane-based chemotherapy	Niraparib

Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- The most commonly observed grade 3–4 adverse events were anemia (24.1%; 95% CI, 20.6–27.6), followed by grade 3–4 thrombocytopenia (6.7%; 95% CI, 4.9–8.6)
- Moreover, PARPi treatment was associated with a pooled incidence rate of grade 3–4 neutropenia, fatigue, and leukopenia of 5.2% (95% CI, 4.7–5.7), 4.9% (95% CI, 3.2–6.6), and 3.4% (95% CI, 2.0–4.8), respectively
- The pooled incidence rate of treatment-related dose reduction in mCRPC patients receiving PARPi was 26.9%, with a 95% CI ranging from 22.9% to 30.9% (Table 2). The incidence of treatment discontinuation due to adverse events was 14.1% (95% CI, 11.2–17.0).

21. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697–1708.

22. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):162–174.

23. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382 (22):2091–2102.

24. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. TRITON2 investigators. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3763–3772.

25. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1250–1264.

26. Smith MR, Fizazi K, Sandhu SK, et al. Niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): correlative measures of tumor response in phase II GALAHAD study. *J Clin Oncol.* 2020;38 (6\_suppl):118.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In this systematic review and meta-analysis, we suggest that mCRPC patients receiving PARPi monotherapy should be carefully monitored for several grade 3–4 toxicities, as well as dose reduction and treatment discontinuation. Results of ongoing studies will probably highlight which PARP inhibitor has the best toxicity profile and clinical efficacy in mCRPC patients.

### *Kommentare zum Review*

- z.T. nicht zugelassene AM berücksichtigt

---

### **Niazi MRK et al., 2021 [11].**

Efficacy of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

### **Fragestellung**

To identify all the randomized controlled trials (RCTs) in which PARP inhibitors have been assessed in the treatment of mCRPC, and to compare the efficacy of PARP inhibitors in these patients with standard-of-care (SOC)/antihormonal therapies like abiraterone acetate (Zytiga) or enzalutamide (Xtandi) in terms of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

## **Methodik**

### Population:

Adults with mCRPC

### Intervention:

PARP inhibitors

### Komparator:

Standard-of-care (SOC)

### Endpunkte:

PFS and OS

### Recherche/Suchzeitraum:

Cochrane Central Registry of Clinical Trials, Embase, and PubMed

### Qualitätsbewertung der Studien:

Risk of bias tool (Cochrane)

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

N=3 RCTs (n=682)



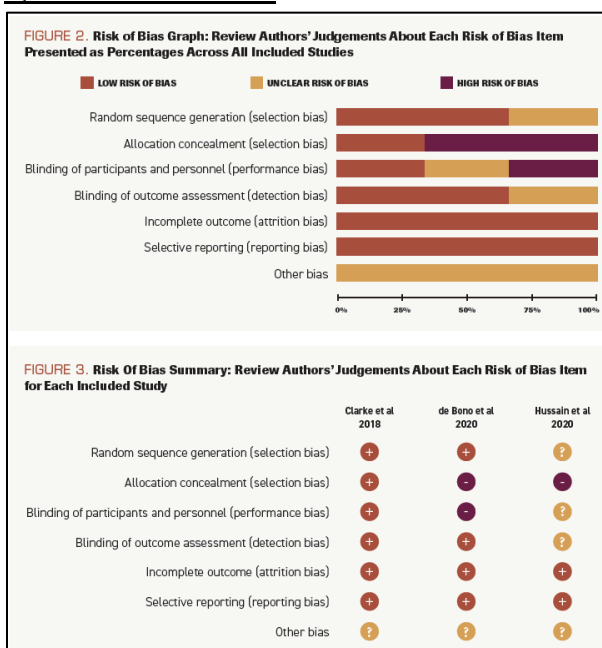
## Charakteristika der Population/Studien:

**TABLE. Characteristics of Randomized Control Trials**

Study name	Treatment drugs	Study characteristic	Inclusion	Exclusion	Primary outcome(s)
<b>Clarke et al (NCT01972217)</b>	Olaparib (300 mg BID) + abiraterone (1000 mg OD) (n = 71) vs abiraterone (1000 mg od) alone (n = 71)	Patients with mCRPC who had previously received docetaxel and were candidates for abiraterone treatment	Male, aged > 18, with mCRPC; <2 prior lines of chemotherapy; testosterone <50 ng/dL; no previous exposure to second-generation antihormonal agents; candidate for abiraterone treatment; ECOG performance status of 0-2; life expectancy ≥12 weeks	Any previous treatment with PARPi; previous treatment with DNA-damaging cytotoxic chemotherapy; other malignancies (including MDS and MGUS) within the past 5 years	Percentage of patients experiencing adverse events; number of patients with dose-limiting toxicities; median (rPFS) time; percentage of patients with progression events or death
<b>De Bono et al (PROfound study; NCT02987543)</b>	Olaparib (300 mg BID) vs enzalutamide (160 mg OD) or abiraterone (1000 mg OD) + prednisone (5 mg BID)	Men with mCRPC whose disease had progressed during treatment with enzalutamide or abiraterone. Cohort A = patients with at least 1 alteration in <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , or <i>ATM</i> . Cohort B = patients with alteration in any of 12 other genes	Men ≥18 years of age with mCRPC; <2 prior lines of chemotherapy; no previous exposure to second-generation antihormonal agents; candidate for abiraterone treatment; ECOG performance status of 0-2; life expectancy ≥12 weeks	Any previous treatment with PARPi; previous treatment with DNA-damaging cytotoxic chemotherapy; other malignancies (including MDS and MGUS) within the past 5 years	PFS via RECIST v1.1 for soft tissue, as 20% increase in the sum of diameters of target lesions
<b>Hussain et al (NCT01576172)</b>	Arm A = abiraterone (1000 mg) + prednisone (5 mg BID). Arm B = veliparib (300 mg BID) + abiraterone (1000 mg) + prednisone (5 mg BID)	Patients stratified by prior ketoconazole and ETS fusion status (positive or negative). Randomly assigned to Arm A or Arm B	Men with mCRPC; ECOG status, 0-2; testosterone < 50 ng/dL; no prior exposure to abiraterone; 2 or fewer prior chemotherapy regimens	Chemotherapy, radiotherapy, or oral antifungal agents (within 3 weeks prior to entering the study); history of active seizures; pituitary or adrenal dysfunction; active or symptomatic viral hepatitis; chronic liver disease; brain metastases	Confirmed PSA response rate time frame: up to 3 years

BID, twice daily; mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer; MDS, myelodysplastic syndrome; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; OD, once daily; PARPi, PARP inhibitors; PFS, progression-free survival; PSA, prostate specific antigen; rPFS, radiologic PFS.

## Qualität der Studien:



## Studienergebnisse:

### Overall survival

- Two studies reported OS when patients used PARP inhibitors compared with SOC.<sup>14,15</sup> The difference was statistically significant when calculated using the fixed model (HR, 0.751; 95% CI, 0.582-0.968; P = .027), and I<sup>2</sup> = 23.23.
- When calculated using the random model, there was a strong deviation favouring PARP inhibitors, but it did not reach statistical significance (HR, 0.758; 95% CI, 0.565-1.017; P = .064)

### Progression-free survival

- Three studies reported PFS when patients used PARP inhibitors compared with SOC.<sup>14-16</sup> The difference was statistically significant when calculated using the fixed model (HR, 0.626; 95% CI, 0.521-0.752; P <.001), and I<sup>2</sup> = 80.240.
- When calculated using the random model, there was a strong deviation favoring PARP inhibitors, but it did not reach statistical significance (HR, 0.674; 95% CI, 0.437-1.039; P=.074)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This meta-analysis shows that PARP inhibitors can prolong PFS or OS compared to SOC treatment in patients with mCRPC irrespective of HRR or other genetic mutation status. Longer PFS and OS were seen when PARP inhibitors were used alone or in combination with AHT therapies like abiraterone or enzalutamide. The effect was more significant when examined with a fixed model analysis. Although there was a significant deviation towards an increase in PFS and OS in the random model analysis, the effect was not statistically significant, and it was likely secondary to a relatively small patient population in the meta-analysis. Although, at baseline, there was heterogeneity among the populations participating in these trials, in terms of genetic alterations, the results of all the trials showed better outcomes in their intervention arms. This heterogeneity can be dealt with by incorporating more RCTs into meta-analyses going forward. More studies can further magnify these results once they are published.

### *Kommentare zum Review*

- Keine Angabe zum Recherchezeitraum

---

### **Wu K et al., 2021 [17].**

Evaluation of the Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

### **Fragestellung**

We performed a meta-analysis of current clinical trials to evaluate the efficacy of PARP inhibitors in mCRPC patients based on their genetic status.

### **Methodik**

#### Population:

- Patients with mCRPC

Intervention:

- PARP inhibitor as a single agent or in combination with other regimens

Komparator:

- Nicht näher spezifiziert

Endpunkte:

- Overall response rate (ORR) ( $\geq 50\%$  PSA decline, or response according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
- Progression-free survival (PFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2006 to 30 June 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

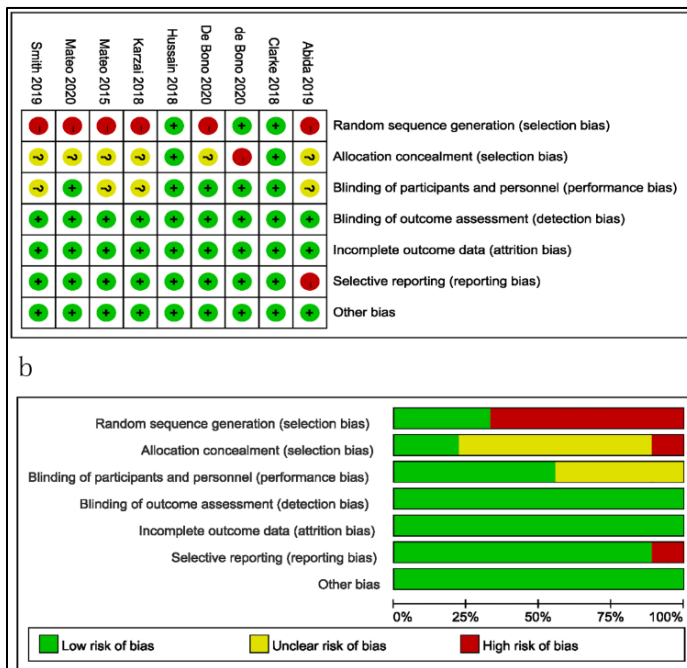
- N=16 Studien

Charakteristika der Population/Studien:

Study (year)	Study name (NCT number)	Phase	Study design	Study drug	Total no. of patients	No. of HRD patients	No. of BRCAm patients	No. of BRCAwt patients	No. of non-HRD patients
Mateo et al. (2015)	TOPARP-B (NCT01682772)	II	Single arm	Olaparib	49	16	7	9	33
Clarke et al. (2018)	NCT01972217	II	RCT	Olaparib + abiraterone vs placebo + abiraterone	142	21	6	15	35
Hussain et al. (2018)	NCT01576172	II	RCT	Veliparib + abiraterone vs abiraterone	148	20	7	13	60
Karzai et al. (2018)	NCT02484404	II	Single arm	Olaparib + durvalumab	17	6	3	3	11
Abida et al. (2020a)	TRITON2 (NCT02952534)	II	Single arm	Rucaparib	193	193	115	78	0
Smith et al. (2019)	GALAHAD (NCT02854436)	II	Single arm	Niraparib	81	81	46	35	0
de Bono et al. (2020)	PROfound (NCT02987543)	III	RCT	Olaparib vs. abiraterone or enzalutamide	387	387	141	246	0
de Bono et al. (2020)	TALAPRO-1 (NCT03148795)	II	Single arm	Talazoparib	104	104	61	43	0
Mateo et al. (2020)	TOPARP-B (NCT01682772)	II	Single arm	Olaparib	98	98	32	66	0

Note. NCT, *ClinicalTrials.gov* identifier; BRCAm, BRCA mutation; BRCAwt, BRCA wild type; HRD, homologous recombination deficiency.

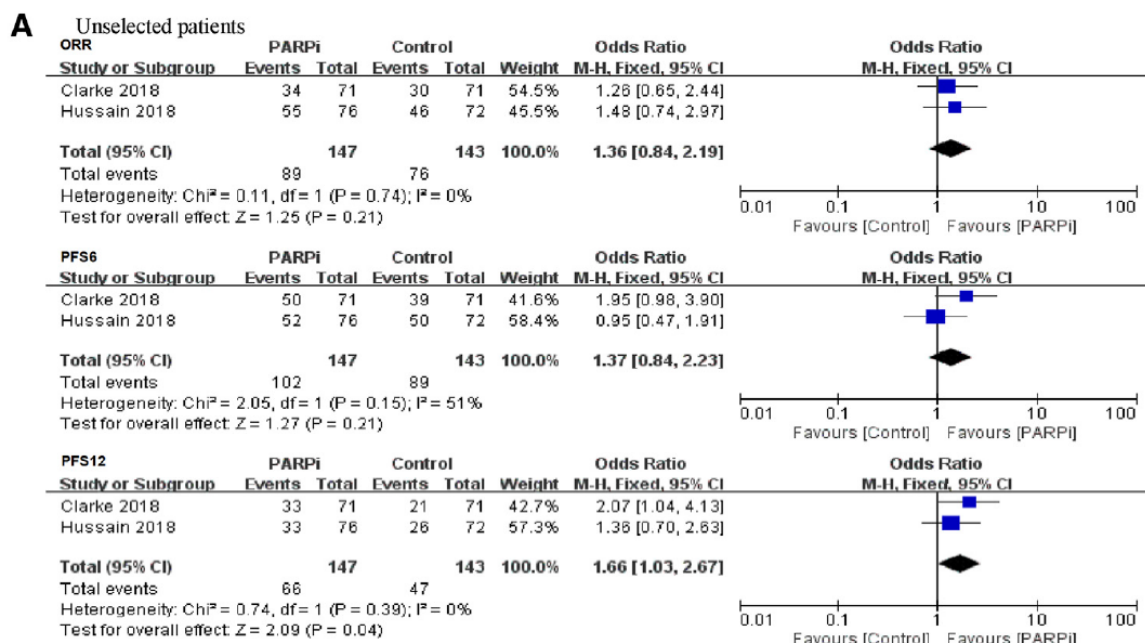
## Qualität der Studien:



## Studienergebnisse:

### PARP inhibitors vs. control

- Unselected patients



- HRD-positive group
  - In the HRD-positive group, the comparisons between PARP inhibitor group and control group showed that the PARP inhibitors significantly improved ORR (OR = 5.50, 95% CI: 2.40–12.59), PFS6 (OR = 3.96, 95% CI: 2.35–6.64), and PFS12 (OR = 3.34, 95% CI: 1.42–7.85).
- Non-HRD group

- For the non-HRD group, only one study reported the treatment effect of PARP inhibitor vs. control on these patients. Although the results have less statistical power, it is interesting to observe no significant benefit in ORR and PFS from PARP inhibition in non-HRD patients compared with control therapy

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our findings confirmed that mCRPC patients with mutations in genes related to the HR DNA repair pathway are more likely to benefit from PARP inhibitor treatment when compared with non-HRD patients, suggesting that HRD-related gene aberrations can be used as a predictive biomarker to guide clinical decision making. Also, based on the magnitude of benefit of PARP inhibitors and the genetic status of patients, we could rank the subgroups of mCRPC patients in the following order: BRCA-mutant HRD > HRD without BRCA mutation > non-HRD; these results can help identify a suitable subpopulation who may benefit from PARP inhibitors and determine an appropriate control arm for future clinical trials. In addition, more emphasis needs to be placed on the different roles of BRCA1 and BRCA2 mutations.

#### *Kommentare zum Review*

- z.T. nicht zugelassene AM berücksichtigt
- Darstellung der Ergebnisse für die eine Metaanalyse mit RCTs durchgeführt wurde

### 3.3 Leitlinien

---

#### **Leitlinienprogramm Onkologie, 2021 und Leitlinienreport [7,6].**

*Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)*

S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Langversion 6.2

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Die Leitlinie (Version 6.2 Oktober 2021) ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (11.05.2024). Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 3-jährlichen Abstand.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Für die Version 6.0 der Leitlinie erfolgten systematische Literaturrecherchen zu insgesamt 16 Fragestellungen nach aggregierter Evidenz sowie randomisierten, kontrollierten Studien, teilweise in Form von Update-Recherchen. Die Recherchen wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Ergänzend erfolgte eine systematische freie Suche in den Referenzlisten der ermittelten Studien. (Methodikernmerkung: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben; häufig: 18.09.2020)
- Recherche zur 4. Aktualisierung 2018: Zu allen Fragestellungen erfolgte eine spezifische systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und den Datenbanken der Cochrane Library (Methodikernmerkung: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben). Es wurden außerdem Studien berücksichtigt, die in Referenzlisten bekannter Studien oder durch Hinweise aus der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

##### LoE

- Die Klassifikation der Evidenz erfolgte nach den Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Schema der Evidenzklassifikation| des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

Klasse	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

### GOR

- Die Empfehlungsstärken drücken aus, wie sicher sich die Leitliniengruppe ist, dass der größte Teil der beschriebenen Patienten von einer Intervention profitiert. Dies richtet sich nach:
  - der Aussagekraft der Evidenz, beurteilt an Hand von: Studienqualität bzw. Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Studienergebnisse, Übertragbarkeit, ggf. Kenntnis/Wahrscheinlichkeit von nicht veröffentlichten Studien zum selben Thema;
  - dem Nutzen-Schaden-Verhältnis;
  - alternativen Handlungsoptionen;
  - den Behandlungszielen und Präferenzen;
  - der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, in verschiedenen Versorgungseinstellungen/Sektoren;
  - ethische, rechtliche sowie sonstigen Erwägungen

**Tabelle 3 Einstufung der Empfehlungen**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

## Empfehlungen

### 7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.26.	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</li> <li>• Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.</li> </ul>	A	4	EK
7.27.	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	B	4	EK
7.28.	Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik</li> <li>• Nebenwirkungen der Therapieoptionen</li> <li>• Patientenpräferenz</li> <li>• Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität</li> <li>• Progressionsdynamik</li> <li>• Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.</li> </ul>	A	4	EK
7.29.	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	ST	4	EK
7.30.	Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.	ST	4	EK
7.31.	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.			EK

#### Hintergrundinformationen zu den Empfehlungen 7.26 - 7.28

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Dieser Tatsache ist bei der Indikationsstellung zur Therapie Rechnung zu tragen. Die Patienten sind entsprechend aufzuklären. Die therapeutischen Optionen betreffen verschiedene Fachdisziplinen. Zu einer interdisziplinären Tumorkonferenz beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom gehören Urologie, internistische Onkologie, Pathologie, Strahlentherapie und Radiologie, in Abhängigkeit von Symptomatik und zu diskutierender Therapieoption auch Nuklearmedizin, Orthopädie, Neurochirurgie oder andere Fachdisziplinen. Ziele der Therapie sind die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen. Therapieassoziierte Nebenwirkungen sind kritisch gegen die Resultate der Therapie



abzuwägen. Die Entscheidungsfindung bedarf einer umfassenden Aufklärung des Patienten, in die alle für eine Therapieentscheidung abzuwägenden Aspekte einzubeziehen sind.

#### Zu Statement 7.29

Chemotherapie ist eine Therapie mit relativ geringer therapeutischer Breite. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist auch bei standarddosierter Therapie die Regel und nicht die Ausnahme. Die Toxizität systemischer Therapie wird mittels Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) klassifiziert [<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>]. Neben dieser objektiven Toxizität spielt die subjektive Belastung des Patienten eine wesentliche Rolle. Beide sind im Rahmen von Therapieentscheidungen (Fortsetzung der Therapie, Dosismodifikation und Therapieabbruch) strukturiert zu erfassen und zu gewichten. Therapeutische Belastungen werden eher in Kauf genommen, wenn die (vermeintlichen) Vorteile durch eine Therapie groß sind. Der Abbruch einer Therapie, eine hohe Rate an Toxizität und Dosismodifikationen sind daher Hinweise auf geringe Behandlungsfähigkeit.

#### Zu Statement 7.30

Da Altern ein sehr heterogen verlaufender Prozess ist und der konventionellen klinischen Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung altersassoziierte Veränderungen häufig entgehen [809,810] und diese Veränderungen mit Outcome-Variablen assoziiert sind [811], wird bei Patienten mit Krebserkrankungen ab einem Alter von 70 Jahren, die Durchführung eines Assessments vor Beginn einer Chemotherapie von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen [812–815]. Spezifische Empfehlungen für Patienten mit Prostatakarzinom sind seitens der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) ausgesprochen worden [419,816]

In der CRASH (Chemotherapy Risk Assessment for High Aged Patients) Studie analysierten Extermann et al. Variablen, die mit dem Auftreten von Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizitäten und Grad 4 hämatologischen Toxizitäten nach CTCAE Kriterien assoziiert waren [817]. Es wurden 518 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter eingeschlossen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden [817]. Mit folgenden Variablen ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 7 %; mittel-niedrig = 23 %; mittel-hoch = 54 % und hoch = 100 %) für das Auftreten von Grad 4 hämatologischen Toxizitäten bilden: Lymphozyten, ASAT, Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), LDH, diastolischer Blutdruck und MAX-2 Wert der Chemotherapie [817]. Für das Auftreten von Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizitäten ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 33 %; mittel-niedrig = 46 %; mittel-hoch = 67 % und hoch = 93 %) mit den Variablen: Hb, Albumin, Kreatinin-Clearance, ECOG-PS, Mini-MentalStatus-Examination (MMSE), Mini-Nutritional-Assessment (MNA) und MAX-2 Wert der Chemotherapie bilden [817]. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF 3-wöchentlich ist mit einem Punktwert von 2 im CRASH-Score, Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich mit einem Wert von 0 im CRASH-Score zu veranschlagen [817].

In einer prospektiven Kohortenstudie, die 500 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter einschloss, median 73 Jahre (Spanne 65–91 Jahre) untersuchten Hurria et al. Prädiktoren einer Chemotherapie assoziierten Toxizität Grad 3-5 [818]. Unter anderem waren Variablen des Geriatrischen Assessments (Mobilitätseinschränkung, Stürze, Hilfsbedürftigkeit in den Instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), Einschränkung der sozialen Aktivitäten) waren Prädiktoren für ein niedriges, intermediäres oder hohes Risiko für das Auftreten von Grad 3-5 Toxizitäten [818].

In einer prospektiven Kohortenstudie, die Patienten im Alter von 70 Jahren und älter einschloss, welche eine Erstlinienchemotherapie erhalten sollten, analysierten Soubeyran et al. Variablen des Geriatrischen Assessment auf ihren Stellenwert zur Prädiktion des Sterbens innerhalb der ersten sechs Monate [819]. Eine fortgeschrittene Erkrankung, eine Einschränkung im Mini-Nutritional-Assessment und Einschränkungen der Mobilität waren mit der 6-Monatsmortalitätsrate assoziiert [819].

#### Zu Empfehlung 7.31

Hintergrund dieser Empfehlung ist die Tatsache, dass nur bei adäquater kastrationsäquivalenter Testosteronsuppression von einer androgenunabhängigen bzw. kastrationsresistenten Erkrankung ausgegangen werden kann. Daher wird ein Serumtestosteronspiegel unter 20-50 ng/dl angestrebt und dokumentiert (Definition der Kastrationsresistenz in Anlehnung an die EAU-Leitlinie: Serumtestosteron <50 ng/dl bei gleichzeitiger biochemischer [drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit einwöchigem Abstand, die zwei Anstiege um 50 % über Nadir ergeben, und ein PSA-Spiegel >2 ng/mL] oder radiologischer Progression [675,820]. Bei progredienter Erkrankung ist der Testosteronspiegel zu kontrollieren. Die Progredienz der Erkrankung kann sich klinisch, biochemisch (s. Definition oben) oder in der Bildgebung zeigen.



## 7.4.2. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

### 7.4.2.1. Asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.34.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.	0	4	EK
7.35.	Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden:  (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"><li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li><li>• Docetaxel</li><li>• Enzalutamid</li></ul> Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.36. und 7.37..	A	1+	[384-387]
7.36.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte  (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"><li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li><li>• Enzalutamid</li></ul> angeboten werden.	B	1+	[386,387]
7.37.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel angeboten werden.	0	1+	[384,385]

#### Hintergrundinformationen zu Empfehlung 7.34 und 7.35

Die Gruppe der Patienten ohne vorherige Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) wird in den kommenden Jahren kleiner werden. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Da diese Patienten derzeit weiterhin eine relevante Population bilden, werden die Empfehlungen aus den vorherigen Fassungen dieser Leitlinie übernommen und ggf. mit aktualisierten Daten ergänzt.

Das Fortschreiten einer metastasierten Erkrankung beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom wird als Kontinuum gesehen. Ein Schwellenwert zur Umstellung der Therapie ist durch Studien nicht definiert. Die Entscheidung über den Zeitpunkt der Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen ist individuell zu treffen. Für Patienten, die sich für ein abwartendes Vorgehen entscheiden, stehen verschiedene Formen der Androgendeprivation zur Verfügung.

Basis der Empfehlungen 7.34 und 7.35 beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom sind Studien, die vor Einsatz der erweiterten Therapie beim hormonsensitiven Prostatakarzinom (siehe Kapitel 7.3) bzw. beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (siehe Kapitel 7.4.1) durchgeführt wurden.

Der vorherige Einsatz von Abirateron, Docetaxel oder Androgen-Pathway-Inhibitoren ist bei der Wahl der Folgetherapien im metastasierten Stadium zu berücksichtigen.

Zur Therapie von Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung liegen Daten randomisierter Studien zu Formen der Antihormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid, sowie der Chemotherapie mit Docetaxel vor. Die in der Leitlinie ab 2014 gelistete Immuntherapie mit Sipuleucel-T ist seit Mitte 2015 nicht mehr in Europa verfügbar. Abirateron und Enzalutamid wurden gegen Placebo, Docetaxel gegen Mitoxantron getestet. Abirateron wird standardmäßig in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegeben. Die Empfehlungen für diese Patientenpopulation beruhen auf den Einschlusskriterien für Therapie mit Docetaxel [835,837], Abirateron [836] und Enzalutamid [838] bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium. Progrediente Erkrankung wurde in der Studie zu Abirateron als PSA-Progression gemäß der Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trial Working Group (PCWG2) [839] oder bildgebenden Progress definiert, in der Enzalutamid-Studie als PSA- und/oder bildgebenden Progress und in der Docetaxel-Studie als PSA-Progression (steigende Werte in drei aufeinanderfolgenden Messungen) oder bildgebenden Progress. In die Abirateron- ebenso wie in die Enzalutamid-Studie wurden nur Patienten mit einem Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Score von 0-3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden eingeschlossen. Ob eine Chemotherapie mit Docetaxel schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression zu beginnen ist, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. In der Subgruppenanalyse von TAX-327 [837,840] wurde auch bei Patienten ohne Schmerzsymptomatik, bei Patienten ohne viszerale Metastasierung und bei Patienten mit minimal symptomatischer Erkrankung eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Mitoxantron erzielt. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie bei asymptomatischen Patienten versus späterer Therapie bei symptomatischen Patienten gibt es bisher nicht.

### Zu Empfehlung 7.36

Der selektive 7 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17)-Hemmer Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression. Die COU-AA-302 Studie (n = 1088) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (medianes Gesamtüberleben: 34,7 vs. 30,3 Monate, HR: 0,81, 95 % KI: 0,70-0,93, p = 0,0033) [841]. Das vordefinierte Signifikanzniveau (0,001) wurde in dieser Studie nicht erreicht. Da bei Progredienz der Erkrankung ein Crossover vom Placebo- zum Abirateron-Arm erlaubt war, ist die Aussagefähigkeit des Endpunktes Überlebenszeit eingeschränkt. Darüber hinaus war die weiterführende Therapie bei Progredienz nach Abirateron nicht definiert. In der Zulassungsstudie [836] wird zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa acht Monaten berichtet. Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) in der Interimanalyse einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission, Symptomatik und Lebensqualität). In der finalen Analyse werden dagegen keine Angaben zum progressionsfreien Überleben und den weiteren o.g. Endpunkten gemacht. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). Patienten mit viszeralen Metastasen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. In der Zulassungsstudie [836] hatten 33 % (n = 178) der Patienten mit Abirateron plus Prednison und 26 % (n = 142) der Patienten mit Placebo plus Prednison mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung. In der finalen Publikation [841] werden als häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen Herzerkrankungen (8 vs. 4 %), erhöhte ALT-Werte (6 vs. <1 %) und Bluthochdruck (5 vs. 3 %) genannt [841]. Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10 %) unter Abirateron sind laut EMA-Dokument Harnwegsinfektionen, Hypokaliämie, Hypertonie und periphere Ödeme; Herzerkrankungen, Hepatotoxizität und Frakturen sind weitere wichtige Nebenwirkungen [842]. Abirateron ist in Kombination mit Prednison/Prednisolon zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist [842].

Enzalutamid hemmt den Androgenrezeptor-Signalweg auf unterschiedlichen Ebenen. Neben der Hemmung des Androgenrezeptors verhindert Enzalutamid dessen Translokation in den Zellkern, die DNA-Bindung sowie die Aktivierung von Kofaktoren. Die Zulassungsstudie PREVAIL umfasste 1.717 Chemotherapie-naive Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen. Im Gegensatz zur COU-AA302-Studie mit Abirateron war der Einschluss von Patienten mit einer viszeralen Metastasierung in der PREVAIL-Studie erlaubt. Bei Studienbeginn wiesen 11,2 % der Patienten im Enzalutamid- und 12,5% der Patienten im Placebo-Arm eine viszerale Metastasierung mit pulmonalen und/oder hepatischen Metastasen auf [843]. Sowohl in der Interimanalyse [838] als auch in der Langzeitanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil für Enzalutamid

gegenüber Placebo [844] (medianes Gesamtüberleben: 35,3 vs. 31,3 Monate, HR: 0,77, 95 % KI: 0,67-0,87,  $p=0,0002$ ). Das als koprimärer Endpunkt definierte radiologisch progressionsfreie Überleben wurde lag unter Enzalutamid bei 20 Monaten vs. 5,4 Monaten im Kontrollarm (HR 0,32;  $p<0,00001$ ) [844]. Unter den sekundären Endpunkten wurden patientenrelevante signifikante Unterschiede zwischen Enzalutamid- und Placebo-Arm gefunden (Zeit bis zum ersten SRE, Dauer bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität oder Beginn einer Opiat-Therapie als Surrogat-Parameter für Schmerz). Sehr häufige Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind Hitzewallungen (HR = 2,29) und Kopfschmerzen [844]. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Neutropenie, visuelle Halluzinationen, Angst, kognitive Störung, Gedächtnisstörung, Hypertonie, trockene Haut, Juckreiz, Frakturen, Stürze. In der Arzneimittel-Information [845] wird außerdem auf Interaktionen mit CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren hingewiesen. Ein möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel wird für 14 Arzneimittelgruppen gelistet. Enzalutamid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [846].

Unsicherheit herrscht derzeit noch zur Sequenztherapie [847,848]. Überlegungen und Empfehlungen sind in Kapitel 7.4.2.3 zusammengefasst.

### **Zu Empfehlung 7.37**

Die TAX-327 Studie ( $n=1.006$ , Karnofsky-performance status  $\geq 60$  %) zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (Spanne null bis sieben Monate) bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron; Randomisierung 1:1:1) für die Gesamtgruppe [835,837]. 45 % der Patienten waren zu Beginn der Studie symptomatisch (Schmerzen definiert als ein Wert  $\geq 2$  auf der Present Pain Intensity (PPI) Skala oder ein Wert  $\geq 10$  auf dem Analgesic Score). 13 % der Patienten hatten einen Karnofsky performance status  $\leq 70$  %. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 20 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Alopezie (65 %), Fatigue (53 %), Übelkeit/Erbrechen (42 %), Neutropenie (32 %), Diarrhoe (32 %), sensorische Neuropathie (30 %), Onychodystrophie (30 %). Der Anteil Therapie-assoziiertes Todesfälle lag bei 0,3 %. Signifikant mehr Patienten, die Docetaxel erhalten haben, berichteten von einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Mitoxantron, die medianen Veränderungen waren aber gering [835]. In der TAX-327 Studie war neben der dreiwöchigen Gabe auch die wöchentliche Gabe mit einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens (0,9 Monate, n. s.) im Vergleich zu Mitoxantron verbunden [835]. Eine weitere Studie zeigte einen Überlebensvorteil einer zweiwöchigen im Vergleich zu einer dreiwöchigen Gabe von Docetaxel und eine niedrigere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen, insbesondere von Neutropenien [849]. Da die Studie im Vergleich zu anderen Studien mit Docetaxel eine relativ kurze Überlebenszeit für die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel gezeigt hat und zudem methodische Schwächen hat (z. B. Per Protocol Analyse), werden zweiwöchige und dreiwöchige Gabe gleichermaßen empfohlen. Docetaxel ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen [850].

Die zurückhaltende Empfehlung für den Einsatz von Docetaxel berücksichtigt die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen unter Docetaxel.

#### Literatur:

384. Tannock, I.F., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1502–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.
385. Berthold, D.R., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study, *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 242–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
386. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 138–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.
387. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2014. 371(5): p. 424–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.

### **7.4.2.2. Symptomatische Patienten**



Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.38.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.39., 7.40., 7.41..	A	1+	[384-386,388].
7.39.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel in zwei- oder drei-wöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	0	1+	[384,385]
7.40.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"><li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li><li>• Enzalutamid</li></ul> angeboten werden.  Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.	0  A	1+	[386,387]
7.41.	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $\geq 2$ , Karnofsky-Index $< 70$ ) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	A	4	EK
7.42.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $\geq 2$ , Karnofsky-Index $< 70$ ) kann zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"><li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li><li>• Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li><li>• Enzalutamid</li><li>• Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li></ul>	0	4	EK auf der Grundlage von: [384-387]

### Hintergrundinformationen Zu Empfehlung 7.38

Auch bei symptomatischen Patienten wird die Gruppe der Erkrankten ohne vorherige Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) in den kommenden Jahren kleiner werden. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Da diese Patienten derzeit weiterhin eine relevante Population bilden, werden die Empfehlungen aus den vorherigen Fassungen dieser Leitlinie übernommen und mit aktualisierten Daten ergänzt.

Die Therapieoptionen für Patienten mit symptomatischer Erkrankung und gutem Allgemeinzustand werden in den Empfehlungen 7.38 – 7.39 behandelt. Ein guter Allgemeinzustand wird von der Leitliniengruppe definiert als ECOG  $< 2$  oder Karnofsky-Index  $\geq 70$  %. Die Beschreibung der lokalen Therapieverfahren bei Knochenmetastasen finden sich im Kapitel 7.6 „Therapie von Knochenmetastasen“. In den Studien, die die weiteren Therapieoptionen untersuchen, wurden unterschiedliche Einschlusskriterien verwendet, daher sind die Ergebnisse nur schwer vergleichbar. Vergleichende Studien oder Studien zu Kombinationen der Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

Patienten mit Z. n. initialer Hormon-Chemotherapie oder intensiverer Hormontherapie mit Abirateron (+ Prednison oder Prednisolon) oder Apalutamid (ggf. noch Enza in Abhängigkeit des Zulassungsstatus) stellen in diesem Zusammenhang eine Gruppe dar, für die formal keine Datenlage im Rahmen von Studien existiert, da dieser Therapieansatz zum Zeitpunkt der Rekrutierung dieser Studien noch nicht existierte. Dennoch wird hier ein Analogieschluss von der Leitliniengruppe favorisiert.

#### **Zu Empfehlung 7.39**

Die Studienlage zu Docetaxel bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

#### **Zu Empfehlung 7.40**

Die Studienlage zu Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) und Enzalutamid bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zur Empfehlung 7.36 dargestellt. Beide Wirkstoffe sind nur für die Anwendung bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten zugelassen [842,846]. Mild symptomatisch bzw. asymptomatisch wurde in den Zulassungsstudien definiert als ein BPI-SF von < 3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden.

#### **Zu Empfehlung 7.41 und 7.42**

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2, Karnofsky-Index < 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Docetaxel (Karnofsky-Index  $\geq$  60 %), Enzalutamid (ECOG: 0-1) waren keine oder nur wenige Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. Des Weiteren können zusätzlich verschiedene Therapieoptionen angeboten werden. Hinweise bzw. Einschränkungen bei den Therapieoptionen werden in den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen 7.38-7.40.

Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden. Die Studienlage zu Docetaxel als Erstlinientherapie ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

#### **7.4.2.3. Therapiesequenz nach Vortherapie mit mindestens einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent)**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.43.	Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.	B	4	EK auf der Grundlage von [389]
7.44.	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	A	1-	[390,391]
7.45.	Bei Nachweis einer BRCA1/2 Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	A	1-	[390,391]

#### **Hintergrundinformationen**

##### **Zu Empfehlung 7.43**

Der Nachweis der Wirksamkeit neuer hormoneller Substanzen beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom sowie beim hoch Risiko nmCRPC (MOCRPC) beeinflusst - ebenso wie der Einsatz von Docetaxel beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom - die gesamte Sequenz der Folgetherapien. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst.

Die Wahl der jeweiligen Therapieoption richtet sich nach dem patientenindividuellen Therapieziel auf der Basis des Shared-Decision-Making von Patient und Arzt unter Berücksichtigung der Vortherapie und sorgfältiger Abwägung von Nutzen und potenziellem Schaden.

Hierbei sind insbesondere auch die Ergebnisse der Studien zum Wechsel des Wirkprinzips (Mode of Action) mit Einsatz von Cabazitaxel [852] oder von Olaparib [853,854] nach Vortherapie mit einem der neueren

Androgenrezeptor-gerichteten Therapien zu berücksichtigen. Ein Wechsel des Therapieprinzips wird auch durch molekularbiologische Untersuchungen zu Resistenzmechanismen gegen eine gegen den Androgen-Rezeptor gerichtete Therapie gestützt [855,856], so dass Empfehlung 7.45 allgemein als Expertenkonsens formuliert wurde. Weitere Ausführungen zur Sequenztherapie finden sich in Empfehlung 7.52.

Die Empfehlungen beruhen auf den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien sowie ggf. nachfolgender Daten.

#### **Zu Empfehlung 7.44**

Bisher richtet sich die Indikation zur systemischen antineoplastischen Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach laborchemischen, radiologischen und klinischen Kriterien. Das ändert sich aktuell. In bis zu 30 % der Patienten mit Prostatakarzinom werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen [857]. Am häufigsten sind dabei Alterationen im BRCA2- (Breast CAncer 2) Gen, aber auch das BRCA1-Gen ist betroffen. Dabei können die Genveränderungen sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung aufweisen mit einer erworbenen auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration. Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen weisen ein erhöhtes Risiko für eine Prostatakarzinom-Erkrankung auf; die Prognose der Patienten wird als ungünstiger eingestuft [858,859]. Gleichzeitig bietet die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle einen Ansatz für gezielte Therapie mit der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) Inhibitoren. PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma- oder Pankreaskarzinom mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen zugelassen.

Grundlage für die Empfehlung einer Testung auf BRCA1/2-Mutationen ist PROfound, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Olaparib versus Placebo bei Patienten mit Nachweis eines DNA-Reparaturmechanismusdefekts in den homologen Rekombinations-Reparaturgenen [853,853]. Da eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Olaparib in der PROFOUND-Studie nur bei Patienten mit BRCA1/2 Mutationen nachgewiesen wurde, wurde eine Testung auf die anderen genetischen Alterationen nicht in diese Empfehlung aufgenommen. Dies gilt auch für die ATM-Mutationen der Kohorte A.

Die Empfehlung zur BRCA1/2-Testung richtet sich an Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen bereits eine Therapie mit neuen hormonellen Substanzen (new hormonal agents) durchgeführt wurde. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Therapie werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Falls eine solche Therapie zuvor nicht eingesetzt wurde, ist diese aufgrund der Einschlusskriterien der PROFOUND-Studie und dem darauf beruhenden Zulassungstext vor einem möglichen Einsatz von Olaparib und damit auch vor einer BRCA1/2-Testung indiziert [860].

#### Zu Empfehlung 7.45

Olaparib ist ein PARP-Inhibitor. Es wurde im November 2020 in der EU als Monotherapie für Patienten mit einem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/ oder somatisch) zugelassen, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. Olaparib wird oral eingenommen.

Basis der Zulassung war die PROfound-Studie. In PROfound wurden 387 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, nach Progress unter Abirateron oder Enzalutamid, und mit Nachweis von Mutationen in BRCA1, BRCA2 oder ATM (Kohorte A) oder in 12 selteneren HRR-Mutationen (Kohorte B) eingeschlossen [853,854]. Dabei hatten ca. 60 % der Patienten bei Studieneinschluss bereits eine Taxan-haltige Chemotherapie erhalten, ca. 20 % der Patienten waren mit beiden Androgen-Rezeptor gerichteten Medikamenten vorbehandelt. Randomisiert wurde zwischen Olaparib oder Abirateron/Enzalutamid im Verhältnis 2:1 zugunsten des Olaparib-Arms [854,853]. Die Wahl zwischen Abirateron oder Enzalutamid erfolgte durch den behandelnden Arzt. Olaparib führte gegenüber Abirateron/Enzalutamid in der Kohorte A (BRCA1/2; ATM) zur Steigerung der Ansprechrate (33 vs. 2 %; Odds Ratio (OR) 20,86;  $p < 0,001$ ), zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 3,6 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,34;  $p < 0,001$ ) und zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (19,1 vs. 14,7 Monate; HR 0,69;  $p = 0,02$ ) [853,854]. Ebenfalls verlängert wurde die Zeit bis zum Progress von Schmerzen (HR 0,44;  $p = 0,02$ ). Eine Subgruppenanalyse zu den einzelnen Genalterationen zeigte einen Vorteil von Olaparib v.a. für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen. Entsprechend beschränkt sich die Zulassung von Olaparib auf diese Gruppe.

Nebenwirkungen im Schweregrad CTCAE 3/4 traten unter Olaparib bei 51 vs. 38 % im Kontrollarm auf [853,854]. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade mit stärkerer Ausprägung als im Kontrollarm waren Anämie (46 %), Übelkeit (41 %), Fatigue (41 %), Appetitverlust (30 %), Diarrhoe (21 %), Erbrechen

(18 %), Obstipation (18 %), Husten (11 %) und Dyspnoe (10 %) [853,854]. Bei 22 % der Patienten wurde die Dosierung von Olaparib aufgrund von Nebenwirkungen reduziert, bei 18 % der Patienten wurde die Therapie abgebrochen [853,854].

#### 7.4.2.4. Therapiesequenzen nach Docetaxel

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.46.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Cabazitaxel</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47. - 7.49..</p>	A	1+	[392-399]
7.47.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> <p>angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	0	1+	Abirateron: [392,393] Enzalutamid [395]
7.48.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	0	1+	[396]



Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.49.	<p>a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.</p> <p>b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.</p>	0  A	1+	a. [388,400,401] b. [402]
7.50.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky <math>&lt;</math> 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>• Enzalutamid</li> <li>• Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>	0	4	EK auf der Grundlage von Literatur zu 7.49. und [40,106,403].
7.51.	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46.) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	0	3	[404-411]

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 7.46

Die Empfehlung beruht auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid und Radium-223. Die Zulassungsstudien werden in den Empfehlungen 7.47 und 7.49 diskutiert. Ein guter Allgemeinzustand wurde von der Leitliniengruppe definiert als ECOG 0-1 oder Karnofsky  $\geq$  70.

Zur Abwägung einer Chemotherapie mit Cabazitaxel versus Abirateron/Enzalutamid verweisen wir auf die Daten der CARD-Studie, siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 7.48 [852]. Eine Docetaxel-Retherapie ist möglich bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung gut und mit wenigen Nebenwirkungen angesprochen haben. Eine Docetaxel-Retherapie erfolgt individualisiert. Daten randomisierter Studien mit Festlegung von Selektionskriterien liegen nicht vor.

#### Empfehlung 7.47

Unter Therapie mit Abirateron wurde nach einem medianen Follow-up von ca. zwölf Monaten in einer Interimsanalyse eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Median 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo gezeigt [861]. In die randomisierte kontrollierte Studie (1.195 Patienten, 2:1-Randomisierung) waren asymptomatische und symptomatische Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand einbezogen (90 % ECOG 0-1), die vorher mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Raten an Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Chemotherapie geringer. Die Nebenwirkungen gründen vor allem auf der mineralokortikoiden Wirkung des Medikaments, zu nennen sind insbesondere Hypokaliämie, Hypertonie und Flüssigkeitsretention/Ödeme. In der Folgeauswertung [862] verstärkte sich der Vorteil bei einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von im Median 4,8 Monaten (15,8 Monate versus 11,2 Monate; HR: 0,74, 95 % KI: 0,64–0,86;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten

Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission und Symptomatik) [863]. Bei Patienten mit niedrigen Lebensqualitätswerten zu Beginn der Studie verbesserte sich die Lebensqualität bei mehr Patienten, die Abirateron erhielten im Vergleich zu Placebo (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Abirateron ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen [842].

Zur erneuten Therapie mit Abirateron, falls dieses bereits vor der Therapie mit Docetaxel eingesetzt wurde, sind derzeit keine Daten verfügbar.

Der Androgenrezeptorblocker Enzalutamid zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 1.199 Patienten (2:1 Randomisierung) in gutem Allgemeinzustand (EGOG 0-2) mit progredienter Erkrankung nach Therapie mit Docetaxel einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von im Median 4,8 Monaten (18,4 Monaten versus 13,6 Monaten unter Placebo; HR: 0,63, 95 % KI: 0,53-0,75;  $p < 0,001$ ) [864]. Unter anderem waren Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Krampfanfall von der Studie ausgeschlossen. Im Vergleich zu Placebo verlängerte Enzalutamid das progressionsfreie Überleben (8,3 Monate vs. 2,9 Monate; HR: 0,40, 95 % KI: 0,35-0,47,  $p < 0,001$ ) und die Zeit bis zur PSA-Progression (8,3 Monate vs. 3,0 Monate; HR: 0,25, 95 % KI: 0,20-0,30,  $p < 0,001$ ) und verbesserte die Lebensqualität (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Sehr häufige Nebenwirkungen in der klinischen Phase III Studie waren Kopfschmerzen und Hitzewallungen. Krampfanfälle traten nur bei Patienten im Enzalutamid-Arm ( $n = 6$ , 0,8 %) auf. Enzalutamid ist seit Juni 2013 zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet [846].

#### Zu Empfehlung 7.48

Zum Einsatz von Cabazitaxel liegen Daten von drei randomisierten Studien vor. In der Zulassungsstudie wurde Cabazitaxel im Unterschied zu Abirateron und Enzalutamid (jeweils gegen Placebo) versus Mitoxantron (jeweils in Kombination mit Prednison) getestet. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,5 Jahren und es wurden überwiegend (ca. 92 %) Patienten mit ECOG 0-1 eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine ausgeprägte Metastasierung auf. Im Vergleich zu Mitoxantron wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebensverlängerung um 2,4 Monate (15,1 Monate vs. 12,7 Monate, HR: 0,70; 95 % KI: 0,59-0,83,  $p < 0,0001$ ) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR: 0,74; 95 % KI: 0,64-0,86,  $p < 0,0001$ ) erreicht [865]. Signifikante Effekte auf weitere Endpunkte (Tumor Response und PSA-Response) konnten gezeigt werden, wohingegen die Unterschiede in der Symptomatik nicht signifikant waren. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Die Leitliniengruppe will besonders auf die potentiellen Nebenwirkungen des Medikaments hinweisen, v. a. febrile Neutropenie. Dies schließt auch behandlungsbedingte Todesfälle ein. In der deutschen Behandlungsrealität ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedriger als in der Zulassungsstudie [874].

In der PROSELICA-Studie mit 1.200 Patienten wurde eine niedrigere Dosierung von 20mg/m<sup>2</sup> mit der bislang empfohlenen Cabazitaxel-Dosierung von 25mg/ m<sup>2</sup> randomisiert verglichen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und konnte zeigen, dass die niedrigere Dosierung weder bezüglich des Gesamtüberlebens noch bezüglich des progressionsfreien Überlebens unterlegen ist. Gleichzeitig wies die reduzierte Dosierung von 20mg/ m<sup>2</sup> ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die bislang eingesetzte Standarddosierung auf. So konnte insbesondere die Rate febriler Neutropenien deutlich gesenkt werden (2,1 % vs. 9,2 %). Ebenso wurden deutlich weniger Hämaturie, Diarrhoe und Fatigue beobachtet [875]. Beim Einsatz von Cabazitaxel ist ein sorgfältiges Monitoring und Erfahrung im Umgang mit Chemotherapien unerlässlich. Eine Verabreichung von Cabazitaxel erfolgt nur durch erfahrene Ärzte, wobei ein sorgfältiges Monitoring unerlässlich ist. Cabazitaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind [876].

In der CARD-Studie wurden insgesamt 255 Patienten randomisiert mit Cabazitaxel 25mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen oder Abirateron (+ Prednison/ Prednisolon) bzw. Enzalutamid behandelt [852]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Vortherapie mit Docetaxel und dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament mit einer Ansprechdauer von weniger als 12 Monaten [852]. Die Cabazitaxel-Therapie führte zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 13,6 Monaten versus 11 Monaten unter dem zweiten AR-gerichteten Medikament (HR 0,64;  $p=0,008$ ) [852]. Auch die mediane Zeit bis zum radiologischen Progress (8,8 vs. 4,4 Monate; HR 0,54;  $p<0,001$ ) und das progressionsfreie Überleben (4,4 vs. 2,7 Monate; HR 0,52;  $p<0,001$ ) wurde durch Cabazitaxel signifikant verlängert [852]. In einer zusätzlich durchgeführten posthoc Analyse wurde der Einfluss des jeweils eingesetzten AR-Medikaments auf die Studienergebnisse untersucht. Der Vorteil von Cabazitaxel blieb jedoch unabhängig davon bestehen, ob die Patienten als zweites orales Therapeutikum Abirateron (HR 0,44) oder Enzalutamid (HR 0,57) erhielten.

#### Zu Empfehlung 7.49

Das radioaktive Nuklid Radium-223 ist ein Alpha-Strahler mit einer sehr kurzen Reichweite. Radium-223 war in der europäischen Union im November 2013 für die Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf bekannte viszerale Metastasierung zugelassen worden. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung im Juli 2018 begrenzt auf Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (Metastasen im Knochen ohne bekannte viszerale Metastasen), die bereits zwei andere vorherige Therapieoptionen erhielten sowie Patienten, die keine anderen systemischen Therapieoptionen erhalten können. Aufgrund von Hinweisen auf ein erhöhtes Frakturrisiko in der Kombinationstherapie wurde empfohlen, Radium-223 nicht in Kombination mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon einzusetzen [877,878].

Diese Einschränkung der Zulassung ist aufgrund der Sicherheitsbedenken nachvollziehbar. Sie definiert jetzt aber Indikationen für den Einsatz, für die es keine explizite Zulassungsstudie gibt. Basis der Zulassung von 2013 war ALSYMPCA, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 921 Patienten [851]. Die Patienten waren 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert worden. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Studienpunkt von ALSYMPCA. Radium-223 führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 14,9 vs. 11,3 Monaten (HR 0,70;  $p < 0,001$ ) [851]. Bei Gabe von Radium-223 ab der Drittlinientherapie war der Median der Überlebenszeit in Registeranalysen sehr ähnlich und lag zwischen 10,9 – 11,1 Monaten [879].

Radium-223 führte in ALSYMPCA auch zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Komplikationen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag unter Radium-223 bei 58 % vs. 65 % im Placebo-Arm. Nur Thrombozytopenien traten mit 7% häufiger unter Radium-223 als in der Kontrolle auf [870].

Einer der Gründe der Zulassungseinschränkung durch die EMA waren Daten von ERA-223, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 806 Chemotherapie-naiven Patienten mit progredientem, kastrationsresistentem, asymptomatischem oder gering symptomatischem Prostatakarzinom. Verglichen wurde Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) + Radium-223 versus Abirateron (plus Prednison/Prednisolon). Primärer Endpunkt war „symptomatic skeletal event-free survival“, definiert als ossäre Ereignisse oder Tod. Das Studienziel wurde nicht erreicht. Frakturen traten bei 29% der Patienten im Radium-223- und bei 11 % im Kontrollarm auf [877,878].

Radium-223 ist weiterhin eine Therapieoption bei Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen ohne Nachweis viszeraler Metastasen. Ausdrücklich wird auf die weiteren Optionen der supportiven Therapie bei ossären Metastasen einschließlich lokaler Maßnahmen wie der Strahlentherapie und der systemischen Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab hingewiesen [866–868]. Die Publikation weiterer Daten zur Kombination von Radium-223 mit neuen Formen der Hormontherapie stehen aus [880].

#### Zu Empfehlung 7.50

Zur Behandlung von Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG  $\geq 2$ , Karnofsky  $< 70$ ) liegen kaum Daten vor. In den Zulassungsstudien (siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49) wurden jeweils Patienten mit ECOG 0-2 eingeschlossen, allerdings lag die Anzahl eingeschlossener Patienten mit ECOG = 2 nur bei etwa 10 %. Für Patienten mit ECOG  $> 2$  liegen keine Daten vor.

Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Sie sind oft von Symptomen und psychosozialen Belastungen betroffen, die durch eine niedrigschwellige palliativmedizinische Mitbetreuung positiv beeinflusst werden können [881] (siehe auch Empfehlung 7.71 sowie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

#### Zu Empfehlung 7.51

Mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Liganden findet sich ein neuer Ansatz zur Radionuklid-Therapie in der klinischen Erprobung [882]. In einer Übersichtsarbeit von 2019 wurden Ergebnisse von 671 Patienten aus 16 Studien zusammengefasst. Dabei zeigte sich bei 75 % der Patienten unter  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ein Rückgang des PSA-Wertes [873]. Diese wurde auch in der offenen, randomisierten Phase-II-Studie TheraP zum Vergleich von  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA versus Cabazitaxel bestätigt. In die Studie eingeschlossen werden konnten dabei nur Patienten mit einem PSA-Wert  $> 20\text{ng/ml}$  und einer PSMA-positiven Erkrankung im PSMA-PET-CT. Nicht eingeschlossen werden konnten dagegen Patienten, die in einem zusätzlich durchgeführten FDG-PET-CT FDG-positiv Metastasen ohne PSMA-Positivität aufwiesen. In dieser selektionierten Patientengruppe war die Rate von Patienten mit einem Rückgang des PSA-Wertes um  $> 50\%$  signifikant höher unter  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA mit 65 vs. 37 % signifikant höher als unter Cabazitaxel. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus [883].

Nebenwirkungen von  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Liganden sind hämatologisch (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie), renal und betreffen die Speicheldrüsen.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ist bisher nicht als Arzneimittel zugelassen.

Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Insbesondere Patienten mit reduziertem ECOG-Status aufgrund der Grundkrankheit, aber auch aufgrund von Komorbidität leiden oft unter Symptomen und psychosozialen Belastungen, die durch eine niedrigschwellige palliativmedizinische Mitbetreuung positiv beeinflusst werden können [881] (siehe auch Empfehlung 7.71 sowie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

#### 7.4.2.5. Therapiesequenz nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.52.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.46.) angeboten werden.	0	4	EK

##### Hintergrundinformationen Zu Empfehlung 7.52

Die Sequenztherapie nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung ist in kurzer Zeit zur täglichen Praxis geworden. Inzwischen liegen erste Daten zum Einfluss des sequenziellen Einsatzes von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und u. a. vor [853,854,852]. Derzeit kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie in der Zweitlinie. Festzuhalten ist allerdings, dass in den bislang vorliegenden retrospektiven Studien mit Enzalutamid nach Abirateron ein geringeres PSA-Ansprechen erzielt wird als in einer früheren Therapielinie [884]. Ähnliches scheint für Abirateron nach Enzalutamid zu gelten. Ursachen für diese mögliche Kreuzresistenz sind Gegenstand aktueller Untersuchungen (Vgl. Empfehlung 7.43).

In einer Crossover-Studie mit Abirateron gefolgt von Enzalutamid versus vice versa zeigte die Sequenz Abirateron gefolgt von Enzalutamid eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf den PSA Progress (HR 0,66), während Enzalutamid gefolgt von Abirateron wenig Aktivität zeigte [848]. Auch eine Kombination von Enzalutamid plus Abirateron nach Enzalutamid ist nicht wirksam [847]. Diese Daten könnten laut EAU Leitlinie darauf hindeuten, dass eine Sequenz Abiraterone gefolgt von Enzalutamid zu bevorzugen wäre, sofern ausschließlich eine Therapie mit gegen den Androgenrezeptor gerichteten Substanzen möglich ist.

Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind [885]. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt. Dies deckt sich mit der Einschätzung der niederländischen Leitlinie. Auch für die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) wurde ein Absinken des PSA-Wertes bei ca. 50 % (49/102) der untersuchten Patienten beschrieben [886]. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.

##### Literatur aus den Empfehlungen:

384. Tannock, I.F., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1502–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.

385. Berthold, D.R., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study, *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 242–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.

386. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 138–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.

387. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2014. 371(5): p. 424–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.

388. Parker, C., et al., Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2013. 369(3): p. 213–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>.

389. Wit, R. de, et al., Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2019. 381(26): p. 2506–2518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937>.

390. de Bono, J.S., et al., Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2020. 382(22): p. 2091–2102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343890>.
391. Hussain, M., et al., Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2020. 383(24): 2345–2357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955174>.
392. de Bono, J.S., et al., Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2011. 364(21): p. 1995–2005.
393. Fizazi, K., et al., Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study, *Lancet Oncol*, 2012. 13(10): p. 983–992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>.
394. Logothetis, C.J., et al., Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone Compared with Placebo and Prednisone on Pain Control and Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis of Data from the COU-AA-301 Randomised Trial, *Lancet Oncol*, 2012. 13(12): p. 1210–1217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.
395. Scher, H.I., et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer After Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2012. 367(13): p. 1187–1197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.
396. de Bono, J.S., et al., Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial, *Lancet*, 2010. 376(9747): p. 1147–1154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
397. Fizazi, K., et al., Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study, *Lancet*, 2011. 377(9768): p. 813–822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.
398. Saad, F., et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma, *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(19): p. 1458–1468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.

---

## Lowrance WT et al. 2023 [8].

*American Urological Association / American Society for Radiation Oncology / Society of Urologic Oncology*

Advanced Prostate Cancer: AUA/ SUO Guideline

### Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers advanced prostate cancer, including disease stages that range from prostate-specific antigen (PSA) recurrence after exhaustion of local treatment options to widespread metastatic disease.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The systematic review utilized to inform this guideline was conducted by an independent methodological consultant
- Ovid MEDLINE (1998 to January Week 5 2019), Cochrane Central Register of Controlled Trials (through December 2018), and Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 through February 6, 2019).

- An updated search was conducted prior to publication through January 20, 2020, July 2022

## LoE

**Table 1: Strength of Evidence Definitions**

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	<ul style="list-style-type: none"> <li>• We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect</li> </ul>
B	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• We are moderately confident in the effect estimate</li> <li>• The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different</li> </ul>
C	Low Very Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Our confidence in the effect estimate is limited</li> <li>• The true effect may be substantially different from the estimate of the effect</li> <li>• We have very little confidence in the effect estimate</li> <li>• The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect</li> </ul>

## GoR

**Table 2: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burden, and Body of Evidence Strength**

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
<b>Strong Recommendation</b> (Net benefit or harm substantial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) is substantial</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) is substantial</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) appears substantial</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)</li> </ul>
<b>Moderate Recommendation</b> (Net benefit or harm moderate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) is moderate</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) is moderate</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits &gt; Risks/Burdens (or vice versa)</li> <li>-Net benefit (or net harm) appears moderate</li> <li>-Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence</li> </ul>
<b>Conditional Recommendation</b> (Net benefit or harm comparable to other options)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits=Risks/Burdens</li> <li>-Best action depends on individual patient circumstances</li> <li>-Future Research is unlikely to change confidence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Benefits= Risks/Burdens</li> <li>-Best action appears to depend on individual patient circumstances</li> <li>-Better evidence could change confidence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Balance between Benefits &amp; Risks/Burdens unclear</li> <li>-Net benefit (or net harm) comparable to other options</li> <li>-Alternative strategies may be equally reasonable</li> <li>-Better evidence likely to change confidence</li> </ul>
<b>Clinical Principle</b>	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
<b>Expert Opinion</b>	a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

### Sonstige methodische Hinweise

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben, können aber nicht überprüft werden

## **Empfehlungen**

### Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treatment

29. In newly diagnosed mCRPC patients, who have not received prior androgen receptor pathway inhibitors, clinicians should offer continued ADT with abiraterone acetate plus prednisone, docetaxel, or enzalutamide. (*Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A [abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide]/Grade B [docetaxel]*)

#### Hintergrundinformation:

Abiraterone acetate plus prednisone, enzalutamide, and docetaxel chemotherapy all have an FDA indication for use in men with mCRPC. For each agent, there is a randomized clinical trial that shows a survival benefit for men with mCRPC. [...]

#### *Abiraterone Acetate*

COU-AA-302 study, Ryan et al.<sup>116</sup>

COU-AA-301 trial, de Bono et al.<sup>22</sup>

#### *Enzalutamide*

PREVAIL study, Beer et al.<sup>118</sup>

AFFIRM study, Scher et al.<sup>21</sup>

#### *Docetaxel*

TAX-327 trial, Tannock et al.<sup>19,119,20</sup>

[...] The choice of initial treatment in this disease state should be driven by side effect profile and prior treatment. [...] A second issue is prior treatment. All of the trials above were performed prior to studies demonstrating the efficacy of apalutamide, darolutamide, enzalutamide, abiraterone acetate, and docetaxel in mHSPC and nmCRPC disease states. As such, the choice of subsequent therapy should be influenced by prior therapy, and clinicians should favor treatments that have a different mechanism of action

30. In mCRPC patients who are asymptomatic or minimally symptomatic, clinicians may offer sipuleucel-T. (*Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B*)

Sipuleucel-T is an immunotherapy for the management of mCRPC. Sipuleucel-T immunotherapy is an FDA-approved agent in this setting based upon the results of the IMPACT trial,<sup>23</sup> published in 2010. [...] Enrollment was restricted to patients with ECOG performance status scores of 0 or 1 who were asymptomatic or minimally symptomatic; patients with visceral metastases were excluded. As such, sipuleucel-T should only be considered for patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC. Sipuleucel-T is not associated with objective anti-tumor activity; its use is not appropriate for patients with large tumor burdens, those with visceral disease or with rapidly progressive disease. The use of sipuleucel-T immunotherapy is not recommended in symptomatic disease that necessitates opioid use, consistent with the FDA indication for this approach.

31. Clinicians should offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC and without known visceral disease or lymphadenopathy >3cm. (*Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B*)

Radium-223 is an  $\alpha$ -emitting radiopharmaceutical capable of inducing double strand DNA breaks in cancer cells while minimizing exposure to surrounding marrow [...]. This is an appropriate treatment for patients with symptomatic bone pain and non-visceral metastases. A phase III trial<sup>25</sup> with radium-223 in symptomatic men with progressive mCRPC with or without prior docetaxel exposure and no evidence of visceral metastasis reported improvement in median survival; 14.9 months. [...] As radium-223 targets bone only and is not associated with a PSA decline in a majority of patients, it is imperative for the clinician to carefully assess the patient on a monthly basis. Progression in non-bone sites is not infrequent during this six-month period of treatment. Given the lack of utility of PSA measurement in this space, the Panel recommends consideration to obtain abdomen/pelvis CT imaging and chest x-ray even in the absence of symptoms prior to cycle 4 (of planned 6 monthly cycles) to assess for occult disease progression. Clinicians should also be advised against concurrent use of abiraterone acetate plus prednisone in combination with radium-223 given the association with a higher risk of skeletal related events.<sup>120</sup>

32. Clinicians should offer <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 to patients with progressive mCRPC having previously received docetaxel and androgen pathway inhibitor with a positive PSMA PET imaging study. (*Strong Recommendation; Evidence Level Grade: B*)

[...] Patients receiving <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 plus SOC in the phase III VISION study showed improved PFS and OS compared to patients receiving SOC alone at a median follow-up of approximately 21 months.<sup>125</sup>

33. In mCRPC patients who received prior docetaxel chemotherapy with or without prior abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide for the treatment of CRPC, clinicians may offer cabazitaxel. (*Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade B*)

Three cytotoxic chemotherapy regimens have been approved by the FDA for treatment of mCRPC: mitoxantrone, docetaxel, and cabazitaxel. Mitoxantrone was not associated with a survival benefit<sup>15</sup> and is generally not recommended for most patients with mCRPC. Docetaxel is an effective option in both mCRPC and mHSPC and should be considered as standard first-line chemotherapy in the setting of mCRPC.<sup>15,16</sup> Cabazitaxel was approved as second line chemotherapy in 2010 based on the results of the TROPIC trial.<sup>20</sup>

Cabazitaxel was approved as second line chemotherapy in 2010 based on the results of the TROPIC trial.<sup>20</sup> TROPIC randomized 755 men with mCRPC who have previously received docetaxel chemotherapy and demonstrated median survival of 15.1 months (95% CI: 14.1 to 16.3) in the cabazitaxel group and 12.7 months (11.6 to 13.7) in the mitoxantrone group. The HR for death of men treated with cabazitaxel compared with those taking mitoxantrone was 0.70 (95% CI: 0.59 to 0.83,  $p < 0.0001$ ). There was a clear OS benefit to cabazitaxel chemotherapy after docetaxel.

Abiraterone acetate and enzalutamide were not available at the time of the TROPIC trial, so it is unknown if this would have influenced the positive outcomes seen in TROPIC. It is also not clear if cabazitaxel given directly after docetaxel would be preferred over using ART therapy next, especially if the patient has never received next generation ART therapies such as abiraterone acetate or enzalutamide.

34. In mCRPC patients who received prior docetaxel chemotherapy and abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide, clinicians should recommend cabazitaxel rather than an alternative androgen pathway directed therapy. (*Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B*)

Optimal third line therapy for mCRPC is unknown. The majority of patients will receive one ART with abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide and docetaxel chemotherapy. The CARD trial<sup>32</sup> tested the efficacy and safety of cabazitaxel versus the alternative ART therapy in patients with mCRPC who progressed after two prior therapies. A total of 255 patients were randomized, and progression or death was reported in 73.6% in the cabazitaxel group compared with 80.2% in the group that received a second ART (HR [0.54; 95% CI 0.40-0.73;  $p < 0.001$ ). The median OS was 13.6 months with cabazitaxel and 11.0 months with the androgen-signaling-targeted inhibitor (HR for death [0.64; 95% CI 0.46-0.89;  $p [0.008]$ ).

It is important to note that the CARD study enrolled an enriched group of patients with advanced mCRPC, with more than two thirds having disease-related pain. There may be clinical settings as in long-term response to the initial agent (abiraterone acetate/enzalutamide) or asymptomatic patients with disease progression in whom a therapeutic trial of the alternative agent is reasonable

35. Clinicians should offer a PARP inhibitor to patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair gene-mutated mCRPC following prior treatment with enzalutamide or abiraterone acetate, and/or a taxane-based chemotherapy. Platinum-based chemotherapy may be offered as an alternative for patients who cannot use or obtain a PARP inhibitor. (*Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C*)

In the randomized, open-label, phase 3 PROfound trial,<sup>33</sup> de Bono et al. randomly assigned 387 patients with progression on enzalutamide or abiraterone acetate (2:1) to receive olaparib or the physician's choice of enzalutamide or abiraterone acetate (control). All patients had a qualifying alteration in prespecified genes with a direct or indirect role in homologous recombination repair. Cohort A had at least one alteration in BRCA1, BRCA2, or ATM; cohort B had alterations in any of 12 other prespecified genes. Median OS in cohort A was 18.5 months with olaparib compared to 15.1 months in the control group. Investigators noted that anemia and nausea were the main toxic effects seen in patients on olaparib.

Platinum-based chemotherapy also has a mechanism of action that correlates with defects in homologous recombination DNA repair. Preliminary data have demonstrated that, similar to PARP inhibition,



carboplatin may improve outcomes in men with similar DNA defects. 136 However, to date there are no randomized data supporting its use. In a retrospective analysis of a single-institution cohort of men with mCRPC, pathogenic germline BRCA2 variants were noted in 8 of 141 participants. Six of eight (75%) of those men experience PSA decline >50% within 12 weeks compared to 23 of 133 (17%) of non-carriers (absolute difference=58%; 95% CI: 27% to 88%; P<0.001).<sup>136</sup>

36. In patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability-high (MSI-H) mCRPC, clinicians should offer pembrolizumab. (*Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C*)

Unlike the other major urologic neoplasms such as renal cell and urothelial cancers where next generation immunotherapy agents (check point inhibitors and anti-CTLA-4 agents) have demonstrated meaningful activity, there has been limited evidence of the utility of these therapies in mCRPC.

In a case series of 1,033 patients with advanced prostate cancer 3.1% had an MSI-H/mismatch repair deficient (dMMR) prostate cancer, with more than half of those treated with anti PD-1 therapy responding to treatment having a >50% decline in PSA.<sup>13</sup>

## **Mottet N et al., 2023 [10].**

EAU - EANM -ESTRO - ESUR -ISUP - SIOG guidelines on prostate cancer

### **Zielsetzung/Fragestellung**

The Prostate Cancer (PCa) Guidelines Panel have prepared this guidelines document to assist medical professionals in the evidence-based management of PCa.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- For the 2023 PCa Guidelines, new and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature. A number of comprehensive searches were performed, covering all sections of the PCa Guidelines. The search was limited to English language publications. Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between May 1st 2021 and April 1st 2022.

### LoE

**Table 4. EAU Guideline's levels of evidence**

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study

3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

GoR

- GRADE

**Empfehlungen**

**6.5.16 Guidelines for systematic treatments of castrate-resistant disease**

6.5.13 <i>Guidelines for systematic treatments of castrate-resistant disease</i>	
<b>Recommendations</b>	<b>Strength rating</b>
Base the choice of treatment on the performance status (PS), symptoms, co-morbidities, location and extent of disease, genomic profile, patient preference, and on previous treatment for hormone-sensitive metastatic PCa (mHSPC) (alphabetical order: abiraterone, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamide, olaparib, radium-223, sipuleucel-T).	Strong
Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy and are chemotherapy naïve docetaxel with 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks.	Strong

Offer patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy further life-prolonging treatment options, which include abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide, radium-223 and olaparib in case of DNA homologous recombination repair (HRR) alterations.	Strong
Base further treatment decisions of mCRPC on PS, previous treatments, symptoms, co-morbidities, genomic profile, extent of disease and patient preference.	Strong
Offer abiraterone or enzalutamide to patients previously treated with one or two lines of chemotherapy.	Strong
Avoid sequencing of androgen receptor targeted agents.	Weak
Offer chemotherapy to patients previously treated with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel and progressing within 12 months of treatment with abiraterone or enzalutamide.	Strong
<b>Novel agents</b>	
Offer poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors to pre-treated mCRPC patients with relevant DNA repair gene mutations.	Strong
Offer <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 to pre-treated mCRPC patients with one or more metastatic lesions, highly expressing PSMA (exceeding the uptake in the liver) on the diagnostic radiolabelled PSMA PET/CT scan.	Strong

### 6.5.17 Guidelines for supportive care of castrate-resistant disease

These recommendations are in addition to appropriate systemic therapy.

Recommendations	Strength rating
Offer bone protective agents to patients with mCRPC and skeletal metastases to prevent osseous complications.	Strong
Monitor serum calcium and offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	Strong
Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as intensity-modulated radiation therapy/volumetric arc radiation therapy plus image-guided radiation therapy and adequate use of analgesics.	Strong
In patients with spinal cord compression start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	Strong

### Hintergrund zu 6.5 Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)

#### 6.5.3 Treatment decisions and sequence of available options

Approved agents for the treatment of mCRPC in Europe are docetaxel, abiraterone/prednisolone, enzalutamide, cabazitaxel, olaparib and radium-223. In general, sequencing of ARPIs like abiraterone and enzalutamide is not recommended particularly if the time of response to ADT and to the first ARPI was short (< 12 months) and high-risk features of rapid progression are present (see detailed discussion in Section 6.5.7) [1169, 1170].

#### 6.5.6 First-line treatment of metastatic CRPC

- 6.5.6.1 Abiraterone
  - Abiraterone was evaluated in 1,088 chemo-naive, asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC patients in the phase III COU-AA-302 trial. Patients were randomised to abiraterone acetate or placebo, both combined with prednisone [1182]. Patients with visceral metastases were excluded. The main stratification factors were ECOG PS 0 or 1 and asymptomatic or mildly symptomatic disease. Overall survival and rPFS were the co-primary endpoints. After a median follow-up of 22.2 months there was significant improvement of rPFS (median 16.5 vs. 8.2 months, HR: 0.52,  $p < 0.001$ ) and the trial was unblinded. At the final analysis with a median follow-up of 49.2 months, the OS endpoint was significantly positive (34.7 vs. 30.3 months, HR: 0.81, 95% CI: 0.70–0.93,  $p = 0.0033$ ) [1183]. Adverse events related to mineralocorticoid excess and liver function abnormalities were more frequent with abiraterone, but mostly grade 1–2. Subset analysis of this trial showed the drug to be equally effective in an elderly population (> 75 years) [1184].

- 6.5.6.2 Enzalutamide
  - A randomised phase III trial (PREVAIL) included a similar patient population and compared enzalutamide and placebo [1185]. Men with visceral metastases were eligible but the numbers included were small. Corticosteroids were allowed but not mandatory. PREVAIL was conducted in a chemo-naive mCRPC population of 1,717 men and showed a significant improvement in both co-primary endpoints, rPFS (HR: 0.186, CI: 0.15–0.23,  $p < 0.0001$ ), and OS (HR: 0.706, CI: 0.6–0.84,  $p < 0.001$ ). A > 50% decrease in PSA was seen in 78% of patients. The most common clinically relevant AEs were fatigue and hypertension. Enzalutamide was equally effective and well tolerated in men > 75 years [1186] as well as in those with or without visceral metastases [1187]. However, for men with liver metastases, there seemed to be no discernible benefit [1187, 1188].
  - Enzalutamide has also been compared with bicalutamide 50 mg/day in a randomised double-blind phase II study (TERRAIN) showing a significant improvement in PFS (15.7 months vs. 5.8 months, HR: 0.44,  $p < 0.0001$ ) in favour of enzalutamide [1188]. With extended follow-up and final analysis the benefit in OS and rPFS were confirmed [1189].
- 6.5.6.3 Docetaxel
  - A statistically significant improvement in median survival of 2.0–2.9 months has been shown with docetaxel-based chemotherapy compared to mitoxantrone plus prednisone [1190, 1191]. The standard first-line chemotherapy is docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, 3-weekly doses combined with prednisone 5 mg twice a day (BID), up to 10 cycles. Prednisone can be omitted if there are contra-indications or no major symptoms. The following independent prognostic factors: visceral metastases, pain, anaemia (Hb < 13 g/dL), bone scan progression, and prior estramustine may help stratify the response to docetaxel. Patients can be categorised into three risk groups: low risk (0 or 1 factor), intermediate (2 factors) and high risk (3 or 4 factors), and show three significantly different median OS estimates of 25.7, 18.7 and 12.8 months, respectively [1192].
  - Age by itself is not a contra-indication to docetaxel [1193] but attention must be paid to careful monitoring and co-morbidities as discussed in Section 5.4 - Estimating life expectancy and health status [1194]. In men with mCRPC who are thought to be unable to tolerate the standard dose and schedule, docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> every two weeks seems to be well tolerated with less grade 3–4 AEs and a prolonged time to treatment failure [1195].
- 6.5.6.4 Sipuleucel-T
  - In 2010 a phase III trial of sipuleucel-T showed a survival benefit in 512 asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC patients [1196]. After a median follow-up of 34 months, the median survival was 25.8 months in the sipuleucel-T group compared to 21.7 months in the placebo group, with a HR of 0.78 ( $p = 0.03$ ). No PSA decline was observed and PFS was similar in both arms. The overall tolerance was very good, with more cytokine-related AEs grade 1–2 in the sipuleucel-T group, but the same grade 3–4 AEs in both arms. Sipuleucel-T is not available in Europe.
- 6.5.6.5 Ipatasertib
  - The AKT inhibitor ipatasertib in combination with AAP was studied in asymptomatic or mildly symptomatic patients with and without PTEN loss by IHC and previously untreated for mCRPC. The randomised phase III trial (IPAtential) showed a significant benefit for the first endpoint rPFS in the PTEN loss (IHC) 18.5 vs. 16.5 mo;  $p = 0.0335$ , HR: 0.77, 95% CI: 0.61–0.98) but not in the intention to treat (ITT) population. The OS results are still pending. Side effects of the AKT inhibitor ipatasertib include rash and diarrhoea [771]. Grade 3 or higher AEs occurred nearly double as often in the combination group and the discontinuation rate due to AEs was 4 times higher. This combination is still investigational [1197].
- 6.5.6.6 Combinations
  - Based on the suggestion that there is a synergistic antitumour effect when combining abiraterone with a PARP inhibitor, several such combination trials were conducted with conflicting results.
- Abiraterone/prednisone plus olaparib
  - A randomised double-blind, phase 3 trial (PROpel) of abiraterone (1000 mg once daily) plus prednisone 5 mg/ twice daily (AAP) and olaparib (300 mg twice/daily) or placebo in patients with mCRPC in the first-line setting was conducted [1198]. Of note, 796 patients met the eligibility criteria and were randomly assigned 1:1 to study treatment regardless of homologous recombination repair gene mutation (HRRm) status which was retrospectively evaluated and determined by tumour tissue and circulating tumour DNA tests. The primary end point was imaging-based PFS (ibPFS) by investigator assessment. The result was significantly positive in favour of the combination with ibPFS of 24.8 vs. 16.6 mo (HR 0.66; 95% CI: 0.54 to 0.81;  $p = 0.001$ ). The subgroup of patients with positive HRRm status showed a HR of 0.50 (CI: 0.34 to 0.73) which seems to be a major driver of the overall result. Survival

data are still immature. The most common side effects with the combination were anaemia, fatigue/asthenia, and nausea.

- Abiraterone/prednisone plus niraparib
  - At ASCO 2022, a randomised, double-blind, phase 3 trial (MAGNITUDE) evaluating abiraterone (1,000 mg once daily) plus prednisone 5 mg twice/daily plus niraparib 200 mg once/daily or placebo, was presented [1199]. The final paper has not yet been published.

Study	Intervention	Comparison	Selection criteria	Main outcomes
<b>DOCETAXEL</b>				
SWOG 99-16 2004 [1200]	docetaxel/EMP, every 3 weeks, 60 mg/m <sup>2</sup> , EMP 3 x 280 mg/day	mitoxantrone, every 3 weeks, 12 mg/m <sup>2</sup> prednisone 5 mg BID		<b>OS: 17.52 vs. 15.6 mo.</b> (p = 0.02, HR: 0.80; 95% CI: 0.67-0.97) <b>PFS: 6.3 vs. 3.2 mo.</b> (p < 0.001)
TAX 327 2004, 2008 [1190,1201]	docetaxel, every 3 weeks, 75 mg/m <sup>2</sup> prednisone 5 mg BID or docetaxel, weekly, 30 mg/m <sup>2</sup> prednisone 5 mg BID	mitoxantrone, every 3 weeks, 12 mg/m <sup>2</sup> , Prednisone 5 mg BID		<b>OS: 19.2 for 3 weekly vs. 17.8 mo. 4-weekly and 16.3 in the control group.</b> (p = 0.004, HR: 0.79, 95% CI: 0.67-0.93)
<b>ABIRATERONE</b>				
COU-AA-302 2013, 2014, 2015 [1182, 1183, 1202]	abiraterone + prednisone	placebo + prednisone	- No previous docetaxel. - ECOG 0-1. - PSA or radiographic progression. - No or mild symptoms. - No visceral metastases.	<b>OS: 34.7 vs. 30.3 mo.</b> (HR: 0.81, p = 0.0033). <b>FU: 49.2 mo. rPFS: 16.5 vs. 8.3 mo.</b> (p < 0.0001)
<b>ENZALUTAMIDE</b>				
PREVAIL 2014 [1185]	enzalutamide	placebo	- No previous docetaxel. - ECOG 0-1. - PSA or radiographic progression. - No or mild symptoms. - 10% had visceral mets.	<b>OS: 32.4 vs. 30.2 mo.</b> (p < 0.001). FU: 22 mo. (p < 0.001 HR: 0.71, 95% CI: 0.60-0.84) <b>rPFS: 20.0 mo. vs. 5.4 mo. HR: 0.186</b> (95% CI: 0.15-0.23) p < 0.0001)



SIPULEUCEL-T				
IMPACT2010 [1196]	sipuleucel-T	placebo	- Some with previous docetaxel. - ECOG 0-1. - Asymptomatic or minimally symptomatic.	<b>OS: 25.8 vs. 21.7 mo.</b> (p = 0.03 HR: 0.78, 95% CI: 0.61-0.98). <b>FU: 34.1 mo. PFS: 3.7 vs. 3.6 mo.</b> (no difference)
2006 [1203]	sipuleucel-T	placebo	- ECOG 0-1. - No visceral met. - No corticosteroids.	<b>OS: 25.9 vs. 21.4 mo.</b> (p = 0.1). FU: 36 mo. <b>PFS: 11.7 vs. 10.0 wk.</b>
IPATASERTIB				
IPAtential150 2021 [1197]	ipatasertib (400 mg/d) + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg bid)	abiraterone + prednisolone + placebo	Previously untreated for mCRPC, asymptomatic/mildly symptomatic, with and without PTEN loss by IHC	<b>rPFS in PTEN loss (IHC) population: 18.5 vs. 16.5 mo.</b> (p = 0.0335, HR: 0.77 95% CI: 0.61-0.98)
PROpel [1198]	olaparib (300mg BID) + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg BID)	placebo + abiraterone + prednisone	- ECOG 0-1. - regardless of HRRm (retrospective testing). - prior taxane for mHSPC allowed.	HR: 0.66; 95% CI: 0.54-0.81; (p = 0.001)
<p><i>BID = twice a day; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMP = estramustine; FU = follow-up; HR = hazard ratio; mets. = metastases; mo = month; ib (imaging based); (r)PFS = (radiographic) progression-free survival; OS = overall survival; IHC = immunohistochemistry; HRRm = homologous recombination repair genes mutation; ITT = intention to treat; BICR = blinded independent central review.</i></p>				

### 6.5.7 Second-line treatment for mCRPC and sequence

All patients who receive treatment for mCRPC will eventually progress. All treatment options in this setting are presented in Table 6.5.3. High-level evidence exists for second-line treatments after first-line treatment with docetaxel and for third-line therapy.

- 6.5.7.1 Cabazitaxel
  - Cabazitaxel is a novel taxane with activity in docetaxel-resistant cancers. It was studied in a large prospective, randomised, phase III trial (TROPIC) comparing cabazitaxel plus prednisone vs. mitoxantrone plus prednisone in 755 patients with mCRPC, who had progressed after or during docetaxel-based chemotherapy [1204].
  - Patients received a maximum of ten cycles of cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>) or mitoxantrone (12 mg/m<sup>2</sup>) plus prednisone (10 mg/day). Overall survival was the primary endpoint which was significantly longer with cabazitaxel (median: 15.1 vs. 12.7 months, p < 0.0001). There was also a significant improvement in PFS (median: 2.8 vs. 1.4 months, p < 0.0001), objective RECIST response (14.4% vs. 4.4%, p < 0.005), and PSA response rate (39.2% vs. 17.8%, p < 0.0002). Treatment-associated WHO grade 3-4 AEs developed significantly more often in the cabazitaxel arm, particularly haematological (68.2% vs. 47.3%, p < 0.0002) but also non-haematological (57.4 vs. 39.8%, p < 0.0002) toxicity. In two post-marketing randomised phase III trials, cabazitaxel was shown not to be superior to docetaxel in the first-line setting; in the second-line setting in terms of OS, 20 mg/m<sup>2</sup> cabazitaxel was not inferior to 25 mg/m<sup>2</sup>, but less toxic. Therefore, the lower dose should be preferred [1205, 1206]. Cabazitaxel should preferably be given with prophylactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and should be administered by physicians with expertise in handling neutropenia and sepsis [1207].
- 6.5.7.2 Abiraterone acetate after docetaxel
  - Positive results of the large phase III trial (COU-AA-301) were reported after a median follow-up of 12.8 months [1208] and confirmed by the final analysis [1209]. A total of 1,195 patients with mCRPC were randomised 2:1 to AAP or placebo plus prednisone. All patients had progressive disease based on the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) criteria after docetaxel therapy (with a maximum of two previous chemotherapeutic regimens). The primary endpoint was OS, with a planned HR of 0.8 in favour of AAP. After a median follow-up of 20.2 months, the median survival in the AAP group was 15.8 months compared to 11.2 months in the placebo arm (HR: 0.74, p < 0.0001). The benefit was observed in all subgroups and all the secondary objectives were in favour of AAP (PSA, radiologic tissue response, time to PSA or objective progression). The incidence of the most common grade 3-4 AEs did not differ significantly between arms, but mineralocorticoid-related side effects were more frequent in the AAP group, mainly grade 1-2 (fluid retention, oedema and hypokalaemia).
- 6.5.7.3 Enzalutamide after docetaxel

- The planned interim analysis of the AFFIRM study was published in 2012 [1210]. This trial randomised 1,199 patients with mCRPC in a 2:1 fashion to enzalutamide or placebo. The patients had progressed after docetaxel treatment, according to the PCWG2 criteria. Corticosteroids were not mandatory, but could be prescribed, and were received by about 30% of the patients. The primary endpoint was OS, with an expected HR benefit of 0.76 in favour of enzalutamide. After a median follow-up of 14.4 months, the median survival in the enzalutamide group was 18.4 months compared to 13.6 months in the placebo arm (HR: 0.63,  $p < 0.001$ ).
- This led to the recommendation to halt and unblind the study. The benefit was observed irrespective of age, baseline pain intensity, and type of progression. In the final analysis with longer follow-up the OS results were confirmed despite crossover and extensive post-progression therapies [1189]. Enzalutamide was active also in patients with visceral metastases.
- All the secondary objectives were in favour of enzalutamide (PSA, soft tissue response, QoL, time to PSA, or objective progression). No difference in terms of side effects was observed in the two groups, with a lower incidence of grade 3-4 AEs in the enzalutamide arm. There was a 0.6% incidence of seizures in the enzalutamide group compared to none in the placebo arm.
- 6.5.7.4 Radium-223
  - The only bone-specific drug that is associated with a survival benefit is the  $\alpha$ -emitter radium-223. In a large phase III trial (ALSYMPCA) 921 patients with symptomatic mCRPC, who failed or were unfit for docetaxel, were randomised to six injections of 50 kBq/kg radium-223 or placebo plus SOC. The primary endpoint was OS. Radium-223 significantly improved median OS by 3.6 months (HR: 0.70,  $p < 0.001$ ) and was also associated with prolonged time to first skeletal event, improvement in pain scores and improvement in QoL [1211]. The associated toxicity was mild and, apart from slightly more haematologic toxicity and diarrhoea with radium-223, which did not differ significantly from that in the placebo arm [1211]. Radium-223 was effective and safe whether or not patients were docetaxel pre-treated [1212]. Due to safety concerns, use of radium-223 was recently restricted to after docetaxel and at least one AR targeted agent [1213]. In particular, the use of radium-223 in combination with AAP showed significant safety risks related to fractures and more deaths. This was most striking in patients without the concurrent use of bone health agents [1214].

#### **6.5.8 Treatment after docetaxel and one line of hormonal treatment for mCRPC**

- 6.5.8.1 Hormonal treatment
  - For men progressing quickly on AR targeted therapy ( $< 12$  months) it is now clear that cabazitaxel is the treatment supported by the best data. The CARD trial, an open label randomised phase III trial, evaluated cabazitaxel after docetaxel and one line of ARPI (either AAP or enzalutamide) [1169]. It included patients progressing in less than 12 months on previous abiraterone or enzalutamide for mCRPC. Cabazitaxel more than doubled rPFS vs. another ARPI and reduced the risk of death by 36% vs. ARPI. The rPFS with cabazitaxel remained superior regardless of the ARPI sequence and if docetaxel was given before, or after, the first ARPI.
  - The choice of further treatment after docetaxel and one line of HT for mCRPC is open for patients who have a  $> 12$  months response to first-line abiraterone or enzalutamide for mCRPC [1215]. Either radium-223 or second-line chemotherapy (cabazitaxel) are reasonable options. In general, subsequent treatments in unselected patients are expected to have less benefit than with earlier use [1216, 1217] and there is evidence of cross-resistance between enzalutamide and abiraterone [1218, 1219].
  - In this context, radioligand therapy has been discussed for many years. In pre-treated and highly selected patients, based on PSMA- and FDG PET scan results,  $^{117}\text{Lu}$ -PSMA-617 was compared with cabazitaxel in a randomised phase II trial. The primary endpoint PSA reduction  $> 50\%$  was in favour of the radioligand therapy [1220]. Pivotal phase III data for  $^{117}\text{Lu}$ -PSMA-617 are discussed in Section 6.5.8.2.2.
  - Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors have shown high rates of response in men with somatic homologous recombination repair (HRR) deficiency in initial studies. Men previously treated with both docetaxel and at least one ARPI and whose tumours demonstrated homozygous deletions or deleterious mutations in DNA-repair genes showed an 88% response rate to olaparib [1221] and in another confirmatory trial a confirmed composite response of 54.3% (95% CI: 39.0-69.1) in the 400 mg cohort and in 18 of 46 (39.1%; 25.1-54.6) evaluable patients in the 300 mg cohort [1222]. See also section 'Second-line management'.

#### **6.5.8.2 Radiopharmaceuticals**

- 6.5.8.2.1 Introduction
  - Historically, several radiopharmaceuticals including phosphorous-32, strontium-89, yttrium-90, samarium-153, and rhenium-186 were developed for the treatment of bone pain secondary to

metastasis from PCa [1223]. They proved effective in a palliation setting, by relieving pain and improving QoL, especially in the setting of diffuse bone metastases. However, they never gained widespread adoption. The first radioisotope to demonstrate a survival benefit was radium-223 (see Section 6.5.7.4).

- 6.5.8.2.2 PSMA-based therapy
  - The increasing use of PSMA PET as a diagnostic tracer and the realisation that this allowed identification of a greater number of metastatic deposits led to attempts to treat cancer by replacing the imaging isotope with a therapeutic isotope which accumulates where the tumour is demonstrated (theranostics) [1224]. Therefore, after identification of the target, usually with diagnostic <sup>68</sup>Gallium-labelled PSMA, therapeutic radiopharmaceuticals labelled with  $\beta$ (lutetium-177 or yttrium-90) or  $\alpha$ (actinium-225)-emitting isotopes could be used to treat metastatic PCa.
  - The PSMA therapeutic radiopharmaceutical supported by the most robust data is <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. The first patient was treated in 2014 and early clinical studies evaluating the safety and efficacy of <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy have demonstrated promising results, despite the fact that a significant proportion of men had already progressed on multiple therapies [1225]. The early data were based on single-centre experience [1226]. Data from uncontrolled prospective phase II trials reported high response rates with low toxic effects [1227, 1228]. Positive signals are also coming from a randomised trial (TheraP) [1220]. In TheraP, a randomised phase II trial, patients for whom cabazitaxel was considered the next appropriate standard treatment after docetaxel and who were highly selected by <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 and <sup>18</sup>F-FDG PET-CT scans, were randomised to receive <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (6.0-8.5 GBq intravenously every 6 weeks for up to 6 cycles) or cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup> for up to ten cycles). The primary endpoint was a reduction of at least 50% in PSA. The first endpoint was met (66% vs. 37% for <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 vs. cabazitaxel, respectively, by ITT; difference 29% (95% CI: 16-42; p < 0.0001; and 66% vs. 44% by treatment received; difference 23% [9-37]; p = 0.0016) [1220].
  - An open-label phase III trial (VISION) compared <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy with protocol-permitted SOC (i.e., excluded chemotherapy, immunotherapy, radium-223 and investigational drugs) in mCRPC patients, with PSMA expressing metastases on PET/CT, previously treated with at least one ARPI and one (around 53%) or two taxanes. Imaging-based PFS and OS were the alternate primary endpoints. More than 800 patients were randomised. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 plus SOC significantly prolonged both imaging-based PFS and OS, as compared with SOC alone (see Table 6.5.3). Grade 3 or above AEs were higher with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 than without (52.7% vs. 38.0%), but QoL was not adversely affected. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 has shown to be a valuable additional treatment option in this mCRPC population [1229].
  - Recently, a systematic review and meta-analysis was updated, investigating the proportion of patients with any or more than 50% PSA decrease, and OS. The review, including 69 articles and a total of 4,157 patients, showed that patients treated with <sup>177</sup>Lu-PSMA 617 had a significantly higher response to therapy compared to controls, based on > 50% PSA decrease (OR = 5.33, 95% CI: 1.24-22.90, p < 0.05). Meta-analysis revealed an OS of 0.26 according to pooled HRs for any PSA decline, which was significant after <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 therapy (95% CI: 0.18-0.37, p < 0.00001) and an OS of 0.52 for > 50% PSA decrease, also significant after radioligand (RLT) (95% CI: 0.40-0.67, p < 0.00001) [1230].
  - Currently, an increased interest for PSMA-targeted alpha therapy (<sup>225</sup>Ac-PSMA) is observed, due to the ability to deliver potent higher local radiation more selectively to cancer cells than PSMA-targeted beta therapy, while minimising unwanted damage to the surrounding normal tissues. Additionally, the intensive radiation to cancer cells results in more effective DNA strand breakage and reduces the development of treatment resistance. A meta-analysis, including 9 studies with 263 patients, investigated the therapeutic effects of <sup>225</sup>Ac-PSMA RLT in patients with metastatic CRPC, pre-treated with chemotherapy, <sup>177</sup>Lu-PSMA and/or radium-223. The pooled proportions of patients with more than 50% PSA decline and any PSA decline were 60.99% (95% CI: 54.92%- 66.83%) and 83.57% (95% CI: 78.62%-87.77%), respectively. The estimated mean PFS and mean OS were 9.15 months (95% CI: 6.69-11.03 months) and 11.77 months (95% CI: 9.51-13.49 months), respectively. These findings suggests that <sup>225</sup>Ac-PSMA RLT may be an effective treatment option for patients with mCRPC [1231]. Despite the encouraging therapeutic response and survival of patients who received <sup>225</sup>Ac-PSMA RLT, major AEs like xerostomia and severe haematotoxicity have to be considered as possible reasons for dose reduction or discontinuation of the therapy.
- 6.5.8.3 PARP inhibitors for mCRPC
  - So far, two PARP inhibitors, olaparib and rucaparib, are licenced by the FDA (EMA only approved olaparib) and several other PARP inhibitors are under investigation (e.g., talazoparib, niraparib). A randomised phase III trial (PROfound) compared the PARP inhibitor olaparib to an alternative ARPI in mCRPC with alterations in > 1 of any qualifying gene with a role in HRR and progression on an ARPI.



Most patients were heavily pre-treated with 1-2 chemotherapies and up to 2 ARPIs [1166, 1167]. Radiographic PFS by blinded independent central review in the BRCA1/2 or ATM mutated population (Cohort A) was the first endpoint and significantly favoured olaparib (HR: 0.49, 95% CI: 0.38-0.63). The final results for OS demonstrated a significant improvement among men with BRCA1/2 or ATM mutations (Cohort A) ( $p = 0.0175$ ; HR: 0.69, 95% CI: 0.50- 0.97). This was not significant in men with any (other) HRR alteration (Cohort B) (HR: 0.96, 95% CI: 0.63-1.49). Of note, patients in the physician's choice of enzalutamide/abiraterone-arm who progressed, 66% ( $n = 86/131$ ) crossed over to olaparib.

- The most common AEs were anaemia (46.1% vs. 15.4%), nausea (41.4% vs. 19.2%), decreased appetite (30.1% vs. 17.7%) and fatigue (26.2% vs. 20.8%) for olaparib vs. enzalutamide/abiraterone. Among patients receiving olaparib 16.4% discontinued treatment secondary to an AEs, compared to 8.5% of patients receiving enzalutamide/abiraterone. Interestingly, 4.3% of patients receiving olaparib had a pulmonary embolism, compared to 0.8% among those receiving enzalutamide/abiraterone, none of which were fatal. There were no reports of myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia. This is the first trial to show a benefit for genetic testing and precision medicine in mCRPC.
- The olaparib approval by the FDA is for patients with deleterious or suspected deleterious germline- or somatic HRR gene-mutated mCRPC, who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone. The EMA approved olaparib for patients with BRCA1 and BRCA2 alterations [1232]. The recommended olaparib dose is 600 mg daily (300 mg taken orally twice daily), with or without food.
- Rucaparib has been approved by the FDA for patients with deleterious BRCA mutations (germline and/or somatic) who have been treated with ARPI and a taxane-based chemotherapy [1233]. Approval was not based on OS data but on the results of the single-arm TRITON2 trial (NCT02952534). The confirmed ORR per independent radiology review in 62 patients with deleterious BRCA mutations was 43.5% (95% CI: 31-57) [1234].
- 6.5.8.4 Sequencing treatment
  - 6.5.8.4.1 ARPI -> ARPI (chemotherapy-naive patients)
    - The use of sequential ARPIs in mCRPC showed limited benefit in retrospective series as well as in one prospective trial [1235-1242]. In particular in patients who had a short response to the first ARPI for mCRPC (< 12 months), this sequence should be avoided because of known cross resistance and the availability of chemotherapy and PARP inhibitors (if a relevant mutation is present).
    - In highly selected patients treated for more than 24 weeks with AAP, the sequence with enzalutamide showed some activity with a median rPFS of 8.1 months (95% CI: 6.1-8.3) and an unconfirmed PSA response rate of 27% [1243]. In case the patient is unfit for chemotherapy and a PARP inhibitor, best supportive care should be considered in case no other appropriate treatment option is available (clinical trial or immunotherapy if MSI-high). An ARPI-ARPI sequence should never be the preferred option but might be considered in such patients if the PS still allows for active treatment and the potential side effects seem manageable.
    - First prospective cross-over data on an ARPI-ARPI sequence [1235] and a systematic review and meta-analysis suggest that for the endpoints PFS and PSA PFS, but not for OS, abiraterone followed by enzalutamide is the preferred choice [1244].
  - 6.5.8.4.2 ARPI -> PARP inhibitor/olaparib
    - This sequence in patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic HRR gene-mutated mCRPC is supported by data from the randomised phase III PROfound trial [1167]. A subgroup of patients in this trial was pre-treated with one or two ARPIs and no chemotherapy (35%). The ARPI - docetaxel - PARP inhibitor vs. ARPI - PARP inhibitor - docetaxel sequences are still under investigation.
  - 6.5.8.4.3 Docetaxel for mHSPC -> docetaxel rechallenge
    - There is limited evidence for second- or third-line use of docetaxel after treatment with docetaxel for mHSPC. Docetaxel seems to be less active than ARPI at progression to mCRPC following docetaxel for mHSPC [1245].
  - 6.5.8.4.4 ARPI -> docetaxel or docetaxel -> ARPI followed by PARP inhibitor
    - Both olaparib and rucaparib are active in biomarker-selected mCRPC patients after ARPI and docetaxel in either sequence [1167, 1233].
  - 6.5.8.4.5 ARPI before or after docetaxel
    - There is level 1 evidence for both sequences (see Table 6.5.3).
  - 6.5.8.4.6 ARPI -> docetaxel -> cabazitaxel or docetaxel -> ARPI -> cabazitaxel

- Both third-line treatment sequences are supported by level 1 evidence. Of note, there is high-level evidence favouring cabazitaxel vs. a second ARPI after docetaxel and one ARPI. CARD is the first prospective randomised phase III trial addressing this question (see Table 6.5.3) [1169].

Study	Intervention	Comparison	Selection criteria	Main outcomes
<b>ABIRATERONE</b>				
COU-AA-301 2012 [1209]	abiraterone + prednisone HR	placebo + prednisone	Previous docetaxel. ECOG 0-2. PSA or radiographic progression.	<b>OS: 15.8 vs. 11.2 mo.</b> (p < 0.0001, HR: 0.74, 95% CI: 0.64–0.86; p < 0.0001). FU: 20.2 mo. <b>rPFS: no change</b>
COU-AA-301 2011 [1208]				<b>OS: 14.8 vs. 10.9 mo.</b> (p < 0.001 HR: 0.65; 95% CI: 0.54–0.77). FU: 12.8 mo. <b>rPFS: 5.6 vs. 3.6 mo.</b>
<b>Radium-223</b>				
ALSYMPCA 2013 [1211]	radium-223	placebo	Previous or no previous docetaxel. ECOG 0-2. Two or more symptomatic bone metastases. No visceral metastases.	<b>OS: 14.9 vs. 11.3 mo.</b> (p = 0.002, HR: 0.61; 95% CI: 0.46–0.81). All secondary endpoints show a benefit over best SOC.
<b>CABAZITAXEL</b>				
TROPIC 2013 [1246]	cabazitaxel + prednisone	mitoxantrone + prednisone	Previous docetaxel. ECOG 0-2.	<b>OS: 318/378 vs. 346/377 events</b> (OR: 2.11; 95% CI: 1.33–3.33). FU: 25.5 months OS ≥ 2 yr 27% vs. 16% PFS: -
TROPIC 2010 [1204]				<b>OS: 15.1 vs. 12.7 mo.</b> (p < 0.0001, HR: 0.70; 95% CI: 0.59–0.83). FU: 12.8 mo. PFS: 2.8 vs. 1.4 mo. (p < 0.0001, HR: 0.74, 95% CI: 0.64–0.86)
CARD 2019 [1169]	cabazitaxel (25 mg/m <sup>2</sup> Q3W) + prednisone + G-CSF	ARTA: abiraterone + prednisone OR enzalutamide	Previous docetaxel. Progression ≤ 12 mo. on prior alternative ARTA (either before or after docetaxel)	<b>Med OS 13.6 vs. 11.0 mo.</b> (p = 0.008, HR: 0.64, 95% CI: 0.46–0.89). <b>rPFS 8.0 vs. 3.7 mo.</b> (p < 0.001, HR: 0.54, 95% CI: 0.40–0.73). FU: 9.2 mo.
<b>ENZALUTAMIDE</b>				
AFFIRM 2012 [1210]	enzalutamide	placebo	Previous docetaxel. ECOG 0-2.	<b>OS: 18.4 vs. 13.6 mo.</b> (p < 0.001, HR: 0.63; 95% CI: 0.53–0.75). FU: 14.4 mo. <b>rPFS: 8.3 vs. 2.9 mo.</b> (HR: 0.40; 95% CI: 0.35–0.47, p < 0.0001).

PARP inhibitor				
PROfound 2020 [1166, 1167, 1247]	olaparib	abiraterone + prednisolone or enzalutamide; cross-over allowed at progression	Previous ARPI, alterations in HRR mutated genes	<b>rPFS: 7.39 vs. 3.55 mo.</b> (p < 0.0001, HR: 0.34; 95% CI: 0.25–0.47), conf. ORR 33.3% vs. 2.3% (OR 20.86, 95% CI: 4.18–379.18). <b>OS: 19.1 mo vs. 14.7 mo.</b> (In pts with <i>BRCA1/2</i> , <i>ATM</i> alterations) (p = 0.0175; HR 0.69, 95% CI: 0.5–0.97).
Radioligand therapy				
VISION 2021 [1229]	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 SOC	SOC alone	Previous at least 1 ARPI and one or two taxane regimens; Mandatory: PSMA- positive gallium-68 ( <sup>68</sup> Ga)-labeled PSMA-PET scan	<b>Imaging-based PFS: 8.7 vs. 3.4 mo.</b> (p < 0.001; HR 0.40; 99.2% CI: 0.29–0.57) <b>OS: 15.3 vs. 11.3 mo.</b> (p < 0.001; HR 0.62; 95% CI: 0.5–0.74)
TheraP 2021 [1220, 1248]	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 (8.5 GBq i.v.q 6-weekly, decreasing 0.5 GBq/cycle; up to 6 cycles)	<sup>177</sup> Lu-PSMA-617 1:1 randomisation cabazitaxel (20 mg/m <sup>2</sup> i.v.q 3-weekly, up to 10 cycles)	mCRPC post docetaxel, suitable for cabazitaxel	<b>PSA reduction of &gt; 50%:</b> 66 vs. 37 PSA responses; 66% vs. 37% by ITT; difference 29% (95% CI: 16–42; p < 0.0001; and 66% vs. 44% by treatment received; difference 23% [9–37]; p = 0.0016).
*Only studies reporting survival outcomes as primary endpoints have been included. ARPI = androgen receptor pathway inhibitor; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FU = follow-up; GBq = gigabecquerel; HR = hazard ratio; Lu = lutetium; mo = months OS = overall survival; OR = odds ratio; ORR = objective response rate; PSA = prostate-specific antigen; PSMA = prostate-specific membrane antigen; (r)PFS = (radiographic) progression-free survival; SOC = standard of care; yr = year; HRR = homologous recombination repair.				

- 6.5.8.5 Platinum chemotherapy

- Cisplatin or carboplatin as monotherapy or combinations have shown limited activity in unselected patients in the pre-docetaxel era [1249]. More recently, the combination of cabazitaxel and carboplatin was evaluated in pre-treated mCRPC patients in a randomised phase I/II trial. The combination improved the median PFS from 4.5 months (95% CI: 3.5–5.7) to 7.3 months (95% CI: 5.5–8.2; HR: 0.69, 95% CI: 0.50–0.95, p = 0.018) and the combination was well tolerated [1250]. On a histopathological and molecular level, there is preliminary evidence that platinum adds efficacy in patients with aggressive variant PCa molecular signatures including TP53, RB1, and PTEN [1251].
- Patients with mCRPC and alterations in DDR genes are more sensitive to platinum chemotherapy than unselected patients [1252], also after progression on PARP inhibitors. Interestingly, in contemporary retrospective series, unselected patients as well as patients without DDR gene alterations also showed a 50% PSA decline in up to 36% of patients [1253]. In view of the excellent tolerability of e.g., carboplatin monotherapy, platinum could be offered to patients with far advanced mCRPC harbouring DDR gene aberrations after having progressed on standard treatment options. Prospective controlled trials are ongoing.

Referenzen:

1194. de Bono, J., et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/>
1195. Hussain, M., et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383: 2345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/>
1211. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/>
1212. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/>

1213. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e4636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787354/>
1214. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014. 371: 424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/>
1215. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*, 2016. 27: 286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578735/>
1216. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 70: 675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006332/>
1217. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774508/>
1218. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/>
1219. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/>
1220. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579/>
1221. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008841/>
1222. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706755/>
1223. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*, 2014. 5: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495703/>
1224. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294853/>
1231. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010. 376: 1147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/>
1232. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931606/>
1233. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016. 34: Abstract 5006. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.5006](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006)
1234. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the Currently Approved Dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/>
1235. Di Lorenzo, G., et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. *Anticancer Drugs*, 2013. 24: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044721/>
1236. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364: 1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/>
1237. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/>
1238. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367: 1187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/>
1239. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/>
1240. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439694/>
1241. European Medicines Agency. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>

1242. Smith, M., et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/>
1243. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*, 2017. 71: 656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402060/>
1244. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*, 2014. 120: 968. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382803/>
1245. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16: 473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534660/>
1246. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184630/>
1247. Attard, G., et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028657/>
1248. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*, 2021. 397: 797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>
1249. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510020/>
1250. Mateo, J., et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/>
1251. de Bono, J.S., et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol* 2020. 31: S507. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/final-overall-survivalos-analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patientspts-with-metastatic-c>
1252. European Medicines Agency. Lynparza (olaparib). 2014. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
1253. Abida, W., et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795228/>
1257. Terada, N., et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol*, 2017. 24: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455853/>
1258. Azad, A.A., et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018038/>
1259. Kobayashi, T., et al. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759831/>
1260. Komura, K., et al. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration-Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. *J Clin Med*, 2019. 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430900/>
1261. Matsubara, N., et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naïve Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 142.
1262. Maughan, B.L., et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Prostate*, 2017. 77: 33.
1267. Sartor, O., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.

---

### Puente J et al., 2020 [12].

Expert recommendations on the management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who progress after CHAARTED or LATITUDE

## **Zielsetzung/Fragestellung**

In 2018, there was no robust evidence to define the best next step for patients progressing to the castration-resistant state after ADT plus DOC (CHAARTED) or ABI (LATITUDE). Therefore, the aim of this document is to provide practical recommendations for the management of patients in this setting. These recommendations are based on the available evidence and experience of a panel of prostate cancer experts, covering common clinical scenarios and the characteristics of patients attended in daily practice.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums wahrscheinlich nicht gegeben (am Delphi-Prozess nahmen 24 Onkologen mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs teil, eine Beteiligung weitere Fachrichtungen sowie Patientenvertreter ist nicht ersichtlich);
- Interessenkonflikte dargelegt, LL gesponsert von Sanofi;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; kein externes Begutachtungsverfahren;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; aufgrund fehlender Evidenz wurden viele Empfehlungen auf Basis von Expertenkonsens getroffen
- Keine Angaben zur regelmäßigen Überprüfung der Aktualität.

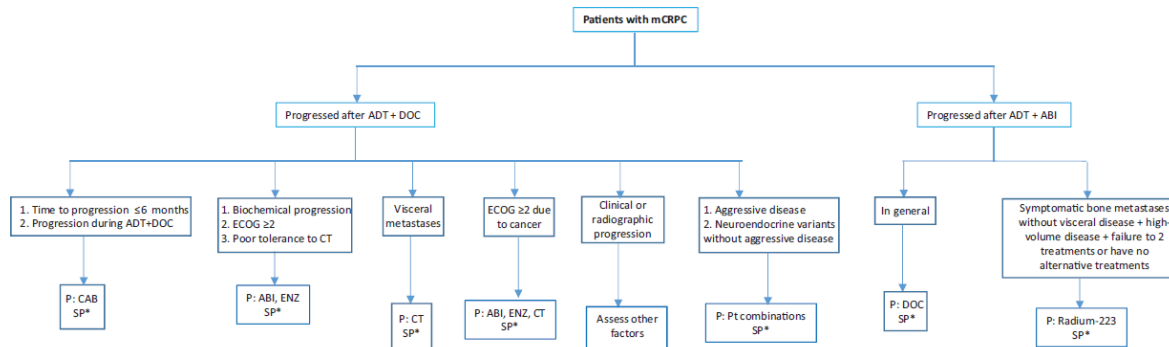
### Recherche/Suchzeitraum:

- Studies were identified by sensitive search strategies in the main bibliographic. The following bibliographic databases were screened: Medline and Embase from 1961 to 11 January 2018, and Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL) up to 11 January 2018.
- The abstracts of the scientific meetings of the American Society of Oncology (ASCO/ASCOGU; 2017, 2018) and European Society for Medical Oncology (ESMO; 2016, 2017) were similarly examined through simple keywords in the organizations' websites.

### LoE / GoR

- For each recommendation, the level of evidence (LE) and grade of recommendations (GR) were applied according to the Oxford Centre for Evidence Based Medicine Guidelines.

## Empfehlungen



**Figure 1.** Treatment algorithm for patients with mCRPC upon DOC or ABI plus ADT (1st line) in metastatic prostate cancer.

ABI, abiraterone acetate; ADT, androgen-deprivation therapy; CAB, cabazitaxel; CT, Chemotherapy; DOC, docetaxel; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; P, preferable; PT, platinum; SP, special profiles.

\*Check within the main text the treatment options according to other patients or disease particular characteristics.

### Recommendation 1. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present a time-to-progression up to 6 months from the last cycle of DOC, the panel considers CAB to be preferable (LE 4; GR D; LA 90%).

The panel considers it important to highlight that time-to-progression is an essential factor to consider. Although it is not possible to establish what this time should be, 6 months seem to be an acceptable cut-off. A small case series supports the use of CAB if the time-to-progression is less than 6 months following upfront DOC.<sup>17</sup> In any case, close monitoring is highly recommended.

There are factors that must similarly be considered, such as previous toxicity of chemotherapy and the patient's health status. For example, for patients with poor chemotherapy tolerance, ABI or ENZ should be considered. These drugs have shown benefits in a small-sized case series of patients who progressed after ADT+DOC treatment.<sup>18</sup>

Similarly, for patients who develop asymptomatic or PSA-only progression, ABI or ENZ are alternative options, ...

### Recommendation 2. In patients with mCRPC who have progressed during treatment with ADT+DOC (1st line), the panel considers CAB to be preferable (LE 5; GR D; LA 90%).

Considering the rapid progression during ADT, it could be assumed or should be borne in mind that these patients will not respond as expected to second-generation antihormonal drugs. Although more studies are required to confirm this, CAB can be beneficial in patients with rapid progression during DOC.<sup>17,19</sup>

### Recommendation 3. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) yet only present biochemical progression, the panel considers ABI or ENZ (LE 5; GR D; LA 75%) to be preferable.

The COU-AA-3013,<sup>20</sup> and AFFIRM trials<sup>21</sup> evaluated the efficacy and safety of ABI and ENZ versus placebo in patients with mCRPC progressing after DOC. Both trials depicted a dramatic PSA response. Given that there is no direct comparison between ABI and ENZ and because of apparent similar efficacy and acceptable safety profiles, treatment selection must be individualized.

### Recommendation 4. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present clinical or radiographic progression, the panel considers it appropriate to analyze other factors before making a final treatment decision (LE 5; GR D; LA 85%).

Given this clinical scenario, due to the lack of direct or indirect evidence in favor of a specific drug, the panel proposes to base treatment decisions on other variables and outcomes, (such as time-to-progression, the presence of symptoms and symptom intensity, previous therapeutic response and treatment toxicity, location of metastases, comorbidities, etc.)

Recommendation 5. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present hepatic metastases, the panel considers chemotherapy to be preferable (LE 5; GR D; LA 90%).

Owing to the poor cancer prognosis when associated with many visceral metastases (in general), but especially hepatic metastases, the panel agreed on recommending chemotherapy. Yet, there may be patients, such as those with elevated PSA levels or poor health status, in whom ENZ administration could be assessed. If ENZ turns out to be the final treatment decision, close monitoring of ENZ efficacy must be performed. In other cases, such as small number/size of metastases, certain metastasis localizations, or longer time-to-progression, a different treatment to chemotherapy could be considered as well.

Recommendation 6. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present an ECOG score  $\geq 2$ , the panel considers ABI or ENZ to be preferable (LE 5; GR D; LA 70%).

Recommendation 7. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present an ECOG score  $\geq 2$ , deemed to be cancer-related, the panel considers chemotherapy to be a potential treatment option (LE 5; GR D; LA 85%).

A patient with an impaired performance status may, in general, be ruled out for chemotherapy, as this setting is associated with both poor prognosis and reduced drug tolerance.<sup>22</sup> However, if the performance status is deemed to be related to disease progression and when the clinician considers it to be possibly reversible, chemotherapy could be discussed with the patient and, if agreed upon, delivered following appropriate dose and schedule adjustments.

Recommendation 8. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present aggressive disease, the panel considers platinum-based combinations as treatment option (LE 5; GR D; LA 95%).

The sequence of first-line carboplatin plus DOC followed by second-line etoposide plus cisplatin was evaluated in a phase II trial that involved 120 mCRPC patients with at least one anaplastic clinical criterion.<sup>23</sup> It was found that, of the seven “anaplastic” criteria, bulky tumor mass was significantly associated with poor outcome, lactic acid dehydrogenase strongly predicted OS (and rapid progression), and serum carcinoembryonic antigen concentration strongly predicted OS (but not rapid progression), whereas neuroendocrine markers were unable to predict outcome or response to therapy. The authors conclude that patients with “anaplastic” prostate cancer are a recognizable subset, characterized by a high response rate of short duration to platinum-containing chemotherapies. More recently, a phase I–II RCT has shown promising activity with carboplatin added to CAB in metastatic castrationresistant prostate cancers.<sup>24</sup> Although the results require further confirmation, these findings may support decision-making in patients with mCRPC and aggressive disease.

Recommendation 9. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and present neuroendocrine variants without other “anaplastic” disease criteria, the panel considers platinum-based combinations as treatment option (LE 5; GR D; LA 95%).

Different non-randomized, retrospective studies have demonstrated platinum-based chemotherapies to be active in men with neuroendocrine prostate cancer.<sup>25–27</sup> Therefore, platinum-based chemotherapy is a treatment option for these patients with poor prognosis.

Recommendation 10. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line) and exhibit poor tolerance to chemotherapy, the panel considers ABI or ENZ to be preferable (LE 5; GR D; LA 70%).

Poor tolerance to previous chemotherapy generally guides the selection of a different drug class for subsequent treatment lines.<sup>28,29</sup> Nevertheless, as ABI and ENZ are also associated with undesirable effects, clinicians must be familiar with the diagnosis and management of these undesirable effects.<sup>29</sup>



Recommendation 11. In patients with mCRPC who have progressed after ADT+ABI treatment (1st line), the panel considers DOC to be generally preferable (LE 5; GR D; LA 90%).

Recommendation 12. Considering the new EMA restrictions with respect to radium-223, for patients with mCRPC who have progressed after ADT+DOC treatment (1st line), the panel considers the possibility of using radium-223 in patients with symptomatic bone- and high-volume disease, yet only in those who have failed in two previous treatments for mCRPC or for whom no alternative treatments are available (LE 5; GR D; LA 71%).

#### Referenzen

18. Chahal J, Bradley TP, Sison C, et al. The clinical outcome of second generation anti-hormonal therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer following CHARTED regimen. *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl. 15): e17044.
19. van Soest RJ, de Morree ES, Kweldam CF, et al. Targeting the androgen receptor confers in vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67: 981–985.
20. Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3648–3657.
21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.
22. Van Praet C, Rottey S, Van Hende F, et al. Which factors predict overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate postdocetaxel? *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15: 502–508.
23. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3621–3630.
24. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1432–1443.
25. Nakabayashi M, Sartor O, Jacobus S, et al. Response to docetaxel/carboplatin-based chemotherapy as first- and second-line therapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 308–312.
26. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 2008; 112: 521–526.
27. Humeniuk MS, Gupta RT, Healy P, et al. Platinum sensitivity in metastatic prostate cancer: does histology matter? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21: 92–99.
28. Zheng H, Chen J, Qiu W, et al. Safety and efficacy of first-line treatments for chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and indirect comparison. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 3941217.
29. Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, et al. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1995–2008.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 28.11.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to Nov 2023

### Systematic Reviews in PubMed am 28.11.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh] AND neoplasm metastasis[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) AND (advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR oligometastatic[tiab])
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR

#	Suchfrage
	scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 28.11.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
6	((#5) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.12.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Bowling GC, Swargaloganathan P, Heintz C, Madan RA, Eldhose B, Dobi A, et al.** Hematological toxicities with PARP inhibitors in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of phase ii/iii randomized controlled trials. *Cancers (Basel)* 2023;15(19):4904.
2. **Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, et al.** Comparison of systemic treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:789319.
3. **Chen X, Wang Q, Pan Y, Wang S, Li Y, Zhang H, et al.** Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1134719.
4. **Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaour I, Borgmann H, Surcel C, et al.** Health-related quality of life in patients with advanced prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2021;7(4):742-751.
5. **Lee HY, Chen HL, Teoh JY, Chen TC, Hao SY, Tsai HY, et al.** Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(1):244-252.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 6.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf).
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinom; Leitlinienreport, Version 6.1 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Leitlinienreport\\_6.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Leitlinienreport_6.1.pdf).
8. **Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, et al.** Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). *J Urol* 2023;209(6):1082-1090.
9. **Luo Z, Zhu B, Xu H, Chen L, Song X, Wang Y, et al.** Efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2023;13:1265276.
10. **Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al.** EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2023. [Zugriff: 11.12.2023]. URL: [https://d56bochluxqgz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023\\_2023-06-13-141145.pdf](https://d56bochluxqgz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf).

11. **Niazi M, Jahangir A, Sahra S, Sattar S, Asti D, Bershadskiy A.** Efficacy of PARP inhibitors as maintenance therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncology (Williston Park)* 2021;35(11):708-715.
12. **Puente J, Anido U, Climent MA, Gonzalez-Billalabeitia E, Lainez N, Lambea J, et al.** Expert recommendations on the management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who progress after CHARTED or LATITUDE. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920920067.
13. **Rizzo A, Mollica V, Merler S, Morelli F, Sorgentoni G, Oderda M, et al.** Incidence of grade 3-4 adverse events, dose reduction, and treatment discontinuation in castration-resistant prostate cancer patients receiving PARP inhibitors: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022;18(3):235-240.
14. **Tan G, Xuan Z, Li Z, Huang S, Chen G, Wu Y, et al.** The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials. *Transl Androl Urol* 2020;9(4):1691-1699.
15. **Ternov KK, Nolsoe AB, Bratt O, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, et al.** Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(4):948-961.
16. **Wei Z, Chen C, Li B, Li Y, Gu H.** Efficacy and safety of abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:732599.
17. **Wu K, Liang J, Shao Y, Xiong S, Feng S, Li X.** Evaluation of the efficacy of PARP inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:777663.
18. **Yanagisawa T, Kawada T, Mori K, Shim SR, Mostafaei H, Sari Motlagh R, et al.** Impact of performance status on efficacy of systemic therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *BJU Int* 2023;132(4):365-379.
19. **Yanagisawa T, Rajwa P, Kawada T, Mori K, Fukuokaya W, Petrov P, et al.** Efficacy of systemic treatment in prostate cancer patients with visceral metastasis: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *J Urol* 2023;210(3):416-429.

---

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-321-z

<b>Verfasser</b>	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Sachverständige	
Datum	11. Januar 2024

<b>Indikation</b>
Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Die Optionen für die systemische Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) haben sich in den letzten Jahren erweitert. Die Therapie orientiert sich an Symptomatik, Vortherapien und Therapieansprechen, Progressionsdynamik, Lokalisation von Metastasen und Tumorlast, Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität, Nebenwirkungen der Therapieoptionen und Patientenpräferenz.</p> <p>Darüber hinaus orientieren sich die Therapieempfehlungen bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, am BRCA-1/2-Mutationsstatus bzw. an anderen genetischen Defekten (Keimbahn, somatisch) in der Reparatur der homologen DNS-Rekombination (Homologous Recombination Repair (HRR)).</p> <p>Zugelassen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abirateron, Enzalutamid</li> <li>- Bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (alphabetische Reihenfolge): Niraparib + Abirateron, Olaparib Monotherapie (nach Vortherapie mit einem Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitor (ARPI), Olaparib + Abirateron</li> <li>- Unabhängig vom Nachweis einer BRCA1/2-Mutation: Olaparib + Abirateron, hier wird eine Orientierung am Nachweis anderer HRR-Defekte empfohlen; <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (nach Vortherapie mit ARPI und Taxan)</li> </ul> <p>Aktuell erweitern sich die Therapieoptionen durch die erwartete Zulassung von Talazoparib + Enzalutamid.</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p>

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Die Empfehlungen werden im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie Prostatakarzinom überarbeitet [1].

Im Folgenden werden die Optionen und die zugrunde liegenden Studiendaten zusammengefasst:

#### **Ohne Vortherapie mit Abirateron oder einem Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitor (ARPI):**

Die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren dahingehend geändert, dass Abirateron und Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren (ARPI: Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) häufig bereits im hormonsensitiven Stadium eingesetzt werden. Der erneute Einsatz im Stadium der Kastrationsrefraktärität ist möglich, auch der Switch von Abirateron zu einem ARPI und umgekehrt. Die Wirksamkeit ist allerdings eingeschränkt.

Uneingeschränkt empfohlen wird der zulassungskonforme Einsatz von Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder Enzalutamid bei Patienten, die keine dieser Substanzen in der Vortherapie erhalten haben.

#### **BRCA1/2 Mutationen**

(alphabetische Reihenfolge)

- Niraparib + Abirateron

Die fixe Kombination von Niraparib / Abirateron ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist.

Basis der Zulassung waren die Ergebnisse der Zulassungsstudie MAGNITUDE, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie mit 423 Patienten. Die Studie bestand aus 2 Kohorten (HRR positive und HRR negative Patienten). In der Subgruppe der 225 Patienten mit Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2- Mutation führte Niraparib / Abirateron gegenüber dem Kontrollarm (Abirateron + Placebo) zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,53; Median 5,4 Monate). Zudem zeigte eine vorgeplante Multivariante Analyse mit präspezifizierten Prognosefaktoren einen Überlebensvorteil von Niraparib und Abirateron (MVA: HR = 0,663 (95% CI, 0,464-0,947); nominales P = 0,0237) [2, 3]. Die nicht adjustierte finale Analyse der BRCA1/2 positiven Patienten zeigte einen OS-Trend zugunsten der Kombinationstherapie (HR = 0,788 (95% CI, 0,554-1,120), nominales P = 0,1828)

In der Gesamtkohorte für die HRR-positiven Patienten war der Einfluss von Niraparib / Abirateron auf die Gesamtüberlebenszeit nicht statistisch signifikant. Die Rekrutierung der HRR-negativen Kohorte wurde im Rahmen einer Futurli-Analyse bereits frühzeitig gestoppt.

- Olaparib Monotherapie

Olaparib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit einem ARPI progredient ist. Die Zulassungsindikation ist unabhängig davon, ob eine Chemotherapie indiziert ist.

Basis der Zulassung waren die Ergebnisse der Zulassungsstudie PROfound, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie mit 387 Patienten. Die Studie bestand aus 2 Kohorten. In der Subgruppe der Patienten mit Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2- Mutation

führte der orale PARP-Inhibitor Olaparib gegenüber dem Kontrollarm (Abirateron oder Enzalutamid) zur Steigerung der radiologischen Ansprechrate (44 vs 0%), der PSA-Ansprechrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,19; Median 6,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,60; Median 5,7 Monate) [4]. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Crossover-Rate möglicherweise unterschätzt [5].

- Olaparib + Abirateron

Im Dezember 2022 wurde die Zulassung von Olaparib auf die Kombination mit Abirateron erweitert, unabhängig davon, ob ein HRR-Defekt vorliegt. Basis der Zulassung war PROpel, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 796 Patienten zum Vergleich von Abirateron + Olaparib gegenüber Abirateron + Placebo. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom HRR-Status. Primärer Endpunkt der Studie war das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) nach Beurteilung des Behandlers mit einem signifikanten Vorteil der Kombination für die Gesamtkohorte (HR 0,66; 95%KI 0,54-0,81;  $p < 0,0001$ ). Die separate Auswertung der Patienten mit HRR-Defekt oder Nachweis einer BRCA1/2-Mutation zeigte einen noch deutlicheren rPFS-Vorteil für diese Subgruppen (HR HRR+: 0,50 (0,34–0,73) und BRCA1/2+: 0,23 (0,12–0,43)). In Subpopulationen wie Patienten mit asymptomatischem / mild symptomatischem Verlauf und vor allem bei Patienten mit HRR positivem (HR 0,66; 95% KI 0,45-0,95) oder BRCAmut Prostatakarzinom (HR 0,29; 95%KI 0,14-0,56) wurde auch die Gesamtüberlebenszeit verlängert [6, 7].

Aufgrund der unterschiedlichen Effektivität der Kombination in den Subgruppen wird eine Orientierung am Nachweis von HRR-Defekten empfohlen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in Kombination mit Abirateron oder einem ARPI werden u. a. durch Ergebnisse der Studie TALAPRO-2 unterstützt [8].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

#### Referenzliste:

1. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2016-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf)
2. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR et al.: Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol 41:3339-3351, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.01649](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01649)
3. Chi KN, Sandhu S, Smith MR 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. Ann Oncol 34:772-782, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.06.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.06.009)
4. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 382: 2091 – 2102, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1911440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440)
5. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 383:2345-2357, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2022485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485)



6. Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B et al.: Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:975-986, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30365-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30365-6)
7. Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P et al.: Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:1297-1307, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00498-3)
8. Agarwal N, Azad AA, Carles J et al.: Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 402:291-303, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01055-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3)