

Tab. 1: Ergebnisse der relevanten Studien für die Zulassungen von PARPI sowie Radionukliden, jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit ARPI/Abirateron, für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

Studie	Studiendesign	Charakteristika der Kohorte	Primärer Endpunkt	Patientenzahl	Medianes Follow-up (Monate)	rPFS (Monate)	OS (Monate)
PARPI+ARPI/Abirateron							
PROpel [1-3] NCT03732820	Phase 3 R 1:1 Olaparib+ Abirateron vs. Placebo+ Abirateron	– mCRPC Erstlinie – Keine Vorselektion bzgl. <i>HRR</i> -Genen – 22,5% mit Docetaxel im mHSPC	rPFS	796 (399 vs. 397)	rPFS: 19,3 vs. 19,4 OS: 36,6 vs. 36,5	24,8 vs. 16,6 HR 0,66 (95%CI 0,54-0,81) p<0,001	42,1 vs. 34,7 HR 0,81 (95%CI 0,67-1,00) p=0,054
		– Subgruppe: <i>HRR</i> +		226 (111 vs. 115)	n.a.	NE vs. 13,9 HR 0,50 (95%CI 0,34-0,73)	NE vs. 28,5 HR 0,66 (95%CI 0,45-0,95)
		– Subgruppe: <i>HRR</i> -		552 (279 vs. 273)	n.a.	HR 0,76 (95%CI 0,60-0,97)	42,1 vs. 38,9 HR 0,89 (95%CI 0,70-1,14).
		– Subgruppe: <i>BRCA</i> +		85 (47 vs. 38)	n.a.	n.a.	NE vs. 23,0 HR 0,29 (95%CI 0,14-0,56)
MAGNITUDE (Kohorte 1) [4-6] NCT03748641	Phase 3 R 1:1 Niraparib+ Abirateron vs. Placebo+ Abirateron	– mCRPC Erstlinie – Abirateron <4 Monate erlaubt – Subgruppe: <i>BRCA</i> +	rPFS	125 (113 vs. 112)	rPFS: 24,8 OS: 37,3	19,5 vs. 10,9 HR 0,55 (95%CI 0,39-0,78) p=0,0007	30,4 vs. 28,6 HR 0,79 (95%CI 0,55-1,20) p=0,183
		– Subgruppe: <i>HRR</i> +		423 (212 vs. 211)	rPFS: 26,8 OS: 37,3	16,7 vs. 13,7 HR 0,76 (95%CI 0,60-0,97) p=0,0280	HR 0,93 (95%CI 0,72-1,12) P=0,585*

Studie	Studiendesign	Charakteristika der Kohorte	Primärer Endpunkt	Patientenzahl	Medianes Follow-up (Monate)	rPFS (Monate)	OS (Monate)
TALAPRO-2 (Kohorte 1) [7, 8] NCT03395197	Phase 3 R 1:1 Talazoparib+ Enzalutamid vs. Placebo+Enzalutamid	– mCRPC Erstlinie – Asymptotisch oder mild symptomatisch – 22% mit Docetaxel im mHSPC – 5,7% mit Abirateron in Vortherapie	rPFS	805 (402 vs. 403)	rPFS: 47,0 vs. 46,9 OS: 52,5	33,1 vs. 19,5 HR 0,67 (95%CI 0,55-0,81) p<0,0001	45,8 vs. 37,0 HR 0,80 (95%CI 0,66-0,96) p=0,0155
		– Subgruppe: <i>HRR+</i>		169 (85 vs. 84)	24,9 vs. 24,6	27,9 vs. 16,4 HR 0,46 (95%CI 0,30-0,70) p=0,0003	n.a.
		– Subgruppe: <i>BRCA-</i>		439 (219 vs. 220)	rPFS: 47,0 vs. 46,9 OS: 52,5	n.a.	48,4 vs. 37,1 HR 0,75 (95%CI 0,58-0,96) P=0,0237
		– Subgruppe: <i>HRR-</i>		rPFS: 412 (198 vs. 214) ¹ OS: 314 (154 vs. 160) ²		HR 0,66 (95% CI 0,49-0,91) p=0,0092	46,6 vs. 37,4 HR 0,78 (95%CI 0,58-1,05) p=0,1008
TALAPRO-2 (Kohorte 2) [9, 10] NCT03395197	Phase 3 R 1:1 Talazoparib+ Enzalutamid vs. Placebo+ Enzalutamid	– mCRPC Erstlinie – Asymptotisch oder mild symptomatisch – erweiterte Kohorte der TALAPRO-2 Kohorte 1: <i>HRR+</i>	rPFS	399 (200 vs. 199)	rPFS: 17,5 vs. 16,8 OS: 44,2	NE vs. 13,8 HR 0,45 (95%CI 0,33-0,61) p<0,0001	45,1 vs. 31,1 HR 0,62 (95%CI 0,48-0,81) p=0,0005

Studie	Studiendesign	Charakteristika der Kohorte	Primärer Endpunkt	Patientenzahl	Medianes Follow-up (Monate)	rPFS (Monate)	OS (Monate)
PARPI							
PROfound [11, 12] NCT02987543	Phase 3 R 2:1 Olaparib vs. Enzalutamid oder Abirateron	– Progress nach Enzalutamid oder Abirateron (für mCRPC, nmCRPC oder mHSPC) – Kohorte A: <i>BRCA+</i> oder <i>ATM+</i> – 64% mit Taxan in Vortherapie	rPFS	245 (162 vs. 83)	rPFS: 7,5 vs. 5,4 OS: 21,9 vs. 21,0	7,4 vs. 3,6 HR 0,34 (95%CI 0,25-0,47) p<0,001 Nur <i>BRCA+</i> : 9,8 vs. 3,0 HR=0,22 (95%CI 0,15–0,32	19,1 vs. 14,7 HR 0,69 (95%CI 0,50-0,97) p=0,02 Nur <i>BRCA+</i> : 20,1 vs. 14,4 HR=0,63 (95%CI 0,42–0,95)
		– Kohorte B: anderes von 12 <i>HRR+</i> – 68% mit Taxan in Vortherapie		142 (94 vs. 48)	rPFS: n.a. OS: 18,7 vs. 18,3	4,8 vs. 3,3 HRR 0,88	14,1 vs. 11,5 HR 0,96 (95%CI 0,63-1,49)
		– Kohorte A+B: <i>HRR+</i> – 66% mit Taxan in Vortherapie		387 (256 vs. 131)	rPFS: 7,4 vs. 5,5 OS: 20,7 vs. 20,5	5,8 vs. 3,5 HR 0,49 (95%CI 0,38-0,63) p<0,001	17,3 vs. 14,0 HR 0,79 (95%CI 0,61-1,03)
ARPI/Abirateron							
COU-AA-302 [13, 14] NCT00887198	Phase 3 R1:1 Abirateron vs. Placebo+P	– Docetaxel-naïv – Asymptomatisch oder mild symptomatisch	rPFS, OS	1088 (546 vs. 542)	rPFS: 22,2; OS: 49,2	16,5 vs. 8,3 HR 0,53 (95%CI 0,45-0,62), p<0,001	34,7 vs. 30,3 HR 0,81 (95%CI 0,70-0,93), p=0,0033
COU-AA-301 [15] NCT00091442	Phase 3 R2:1 Abirateron vs. Placebo+P	– Nach Docetaxel	OS	1195 (797 vs. 398)	20,2	NA	15,8 vs. 11,2 HR 0,74 (95%CI 0,64-0,86), p<0,0001
PREVAIL [16] NCT01212991	Phase 3 R1:1 Enzalutamid vs. Placebo	– Docetaxel-naïv – Asymptomatisch oder mild symptomatisch	rPFS, OS	1717 (872 vs. 845)	Enzalutamid: 20 vs. Placebo: 11	20,0 vs. 5,4 HR 0,32 (95%CI 0,28-0,37), p<0,0001	35,3 vs. 31,3 HR 0,77 (95%CI 0,67-0,88), p=0,0002
AFFIRM [17] NCT00974311	Phase 3 R2:1 Enzalutamid vs. Placebo	– Nach Docetaxel	OS	1199 (800 vs. 399)	14,4	8,3 vs. 2,9 HR 0,40 (95%CI 0,35-0,47), p<0,001	18,4 vs. 13,6 HR 0,63 (95%CI 0,53-0,75, p<0,001

Studie	Studiendesign	Charakteristika der Kohorte	Primärer Endpunkt	Patientenzahl	Medianes Follow-up (Monate)	rPFS (Monate)	OS (Monate)
Radionuklid±ARPI/Abirateron							
ENZA-p [18, 19] NCT04419402	Phase 2 R 1:1 [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 + Enzalutamid	– mCRPC Erstlinie – ≥2 Risikofaktoren für frühen Progress mit Enzalutamid – 55% mit Docetaxel im mHSPC	PSA PFS	162 (83 vs. 79)	PSA PFS: 20 OS: 34	PSA PFS: 13,0 vs. 7,8 HR 0,43 (95%CI 0,29-0,63) p<0,0001	34 vs. 26 HR 0,55 (95%CI 0,36-0,84), p=0,0053
PSMAfore [20, 21] NCT0469828	Phase 3 R 1:1 ¹⁷⁷ Lu Vipivotid-tetraxetan vs. ARPI-Wechsel	– mCRPC – PSMA+ – nach ARPI/Abirateron – Chemo-naïv – Kein HRR+	rPFS	468 (234 vs. 234)	rPFS: 7,3	11,6 vs. 5,6 HR 0,49 (0,39-0,61)	24,5 vs. 23,1 [#] HR 0,91 (95%CI 0,72-1,14), p=0,20
TheraP [22, 23] NCT03392428	Phase 2 R 1:1 [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 vs. Cabazitaxel	– mCRPC – nach Docetaxel – Cabazitaxel als nächste angemessene Standardtherapie – PSMA+ – Keine PSMA- und diskordant FDG+ Läsionen – 91% mit ARPI/Abirateron in Vortherapie	PSA-Antwort (≥50%)	200 (99 vs. 101)	rPFS & PSA-Antwort: 18,4; OS: 35,7	PSA-Antwort: 66% vs. 37%, Unterschied 29% (95%CI 16-42), p<0,0001 rPFS: 5,1 vs. 5,1 HR 0,63 (95%CI 0,46-0,86), p=0,0028	16,4 vs. 19,4 [#] HR 0,97 (95%CI 0,70-1,35), p=0,99
VISION [24] NCT03511664	Phase 3 R 2:1 ¹⁷⁷ Lu Vipivotid-tetraxetan+SOC vs. SOC	– mCRPC – nach ≥1 ARPI und ≥1 Taxan – PSMA+	rPFS, OS	831 (551 vs. 280)	20,9	8,7 vs. 3,4 HR 0,40 (99,2%CI 0,29-0,57), p<0,001	15,3 vs. 11,3 HR 0,62 (95%CI 0,52-0,74), p<0,001
ERA223 [25] NCT02043678	Phase 3 R 1:1 Radium-223+ Abirateron vs. Placebo+ Abirateron	– mCRPC – Chemotherapie-naïv, asymptomatisch oder leicht symptomatisch, Knochenmetastasen – 2% mit Docetaxel, 7% mit Enzalutamid in Vortherapie	SSE	806 (401 vs. 405)	21,2	SSE: HR 1,22 (95%CI 0,92-1,37) p=0,2636	HR 1,195 (95%CI 0,95-1,505) p=0,128

Studie	Studiendesign	Charakteristika der Kohorte	Primärer Endpunkt	Patientenzahl	Medianes Follow-up (Monate)	rPFS (Monate)	OS (Monate)
PEACE-3 [26] NCT02194842	Phase 3 R 1:1 Radium-223+ Enzalutamid vs. Enzalutamid	– mCRPC – asymptomatisch oder leicht symptomatisch, Knochenmetastasen – 30% mit Docetaxel, 2% mit Abirateron in Vortherapie	rPFS	446 (222 vs. 224)	42,2	19,4 vs. 16,4 HR 0,69 (95% CI 0,54-0,87), p=0,0009	43,3 vs. 35,0* HR 0,69(95%CI 0,52-0,90), p=0,0031
ALSYMPCA [27] NCT00699751	Phase 3 R 2:1 Radium-223+SOC vs. Placebo+SOC	– mCRPC – nach Docetaxel – symptomatisch, Knochenmetastasen, keine viszerale Metastasen – 57% mit Docetaxel in Vortherapie	OS	921 (614 vs. 307)	Geplant: 3 Jahre	NA	14,9 vs. 11,3 HR 0,70 (95%CI 0,58-0,83), p<0,001

* Keine Angabe des medianen OS in finaler OS-Analyse. Medianes OS aus 2. Interimsanalyse mit medianem Follow-Up von 26,8 Monaten: Niraparib+Abirateron: 29,3 Monate vs. Placebo+Abirateron 32,2 Monate; # Cross-over möglich; ¹⁾ prospektive Untersuchung von Tumorgewebe; ²⁾ prospektive und retrospektive Testung von Tumormaterial und ctDNA.

ADT, Androgendeprivationstherapie; ARPI, Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs; *ATM+*, Defekt im Ataxia Telangiectasia Mutated 1 Gen; *BRCA+*, Defekt im *BRCA* 1 oder 2 Gen; CI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio; *HRR+*, Defekt in einem Gen der homologen rekombinanten Reparatur; *HRR-*, kein Defekt in einem Gen der homologen rekombinanten Reparatur; mCRPC, metastasiertes kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom; mHSPC, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NA, nicht anwendbar; NE, nicht erreicht; nmCRPC, nicht-metastasiertes kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom; OS, Gesamtüberleben, Overall Survival; P, Prednisol(on); PARPI, Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)-Polymerasen; PSA PFS, progressionsfreies Überleben anhand des prostataspezifischen Antigens; R, Randomisierung; rPFS, radiografisches progressionsfreies Überleben; SOC, Standard of Care; SSE, symptomatisches skelettales Ereignis.

Referenzen

1. Clarke, N.W., et al., Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid*, 2022. 1(9): p. EVIDoA2200043.
2. Saad, F., et al., Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2023. 24(10): p. 1094-1108.
3. Clarke, N.W., et al., Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology*, 2023. 41(6_suppl): p. LBA16-LBA16.
4. Chi, K.N., et al., Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2023. 41(18): p. 3339-3351.
5. Chi, K.N., 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*, 2023. 34(9): p. 772-782.
6. Chi, K.N., et al., Niraparib and Abiraterone Acetate plus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis for the Phase 3 MAGNITUDE Trial. *Eur Urol Oncol*, 2025. 8(4): p. 986-998.
7. Agarwal, N., 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(10398): p. 291-303.
8. Agarwal, N., et al., Talazoparib plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results from the randomised, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. *Lancet*, 2025. 406(10502): p. 447-460.
9. Fizazi, K., et al., Talazoparib plus enzalutamide in men with HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results from the randomised, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. *Lancet*, 2025. 406(10502): p. 461-474.
10. Fizazi, K., et al., First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med*, 2024. 30(1): p. 257-264.
11. de Bono, J., et al., Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382(22): p. 2091-2102.
12. Hussain, M., et al., Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383(24): p. 2345-2357.
13. 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(2): p. 152-60.
14. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 138-48.
15. 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. 983-92.

16. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*, 2017. 71(2): p. 151-154.
17. Scher, H.I., et al., Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367(13): p. 1187-97.
18. Emmett, L., et al., [(177)Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2024. 25(5): p. 563-571.
19. Emmett, L., et al., Overall survival and quality of life with [(177)Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): secondary outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2025. 26(3): p. 291-299.
20. Morris, M.J., et al., (177)Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2024. 404(10459): p. 1227-1239.
21. Fizazi, K., et al., Final overall survival and safety analyses of the phase III PSMAfore trial of [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus change of androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*, 2025. 36(11): p. 1319-1330.
22. 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(10276): p. 797-804.
23. Hofman, M.S., et al., Overall survival with [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2024. 25(1): p. 99-107.
24. Sartor, O., et al., Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2021. 385(12): p. 1091-1103.
25. 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(3): p. 408-419.
26. Gillesen Sommer, S. and e. al., Radium-223 and Enzalutamide in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients with Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: First Results of EORTC-GUCG 1333/PEACE-3, in *ESMO Annual Congress 2024*. Barcelona, Spain.
27. Parker, C., et al., Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369(3): p. 213-23.