

## Niraparib: Anti-Tumor-Aktivität bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs

**Datum:** 23.01.2023

**Original Titel:**

Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial

### Kurz & fundiert

- Untersuchung von Niraparib bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs und defekten DNA-Reparaturgenen
- Phase-II-Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit
- Niraparib auch bei bereits stark vorbehandelten Patienten Anti-Tumor-Aktivität
- Insbesondere relevant bei Patienten mit Mutationen der BRCA1- oder BRCA2-Gene
- Die meisten schweren unerwünschten Ereignisse waren hämatologischer Natur (Anämie, Thrombozytopenie)

**MedWiss - In einer Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs und defekten DNA-Reparaturgenen untersucht. Insbesondere bei Patienten mit Mutationen der BRCA1- oder BRCA2-Gene zeigte Niraparib trotz vorheriger Behandlung Anti-Tumor-Aktivität. Schwere unerwünschte Ereignisse waren hauptsächlich hämatologischer Natur.**

---

Bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs liegen häufig defekte DNA-Reparaturprozesse vor. Dies kann sich durch Wirkstoffe wie Niraparib zu Nutze gemacht werden. Es handelt sich hierbei um einen sogenannten PARP-Inhibitor. Dies bedeutet, dass durch den Wirkstoff das PARP-Enzym gehemmt wird, welches ebenfalls für die Reparatur von DNA-Schäden verantwortlich ist. Der Einsatz des Wirkstoffes kann so zum Zelltod der Krebszellen führen, da der Zelle die Möglichkeit genommen wird, auf DNA-Reparaturen mit Hilfe des PARP-Enzyms durchzuführen („Synthetischen Mortalität“).

### Phase-II-Studie GALAHAD

In der Phase-II-Studie „GALAHAD“ wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Niraparib für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs und defekten DNA-Reparaturgenen untersucht. Für die Studie wurden 289 Patienten inkludiert, von denen 186 (63 %) vor Studienbeginn bereits drei oder mehr systemische Therapien erhalten hatten. Für die Analyse wurde unterschieden, ob die Patienten eine spezielle Genreparatur-Mutation der Gene BRCA1 oder BRCA2 aufwiesen.

### Niraparib zeigte Anti-Tumor-Aktivität

Die objektive Ansprechrate in der Gruppe der Patienten mit Mutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens lag bei 34,2 % (95 % Konfidenzintervall, KI: 23,7 - 46,0). Das am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignis war Übelkeit (bei 58 % der Patienten), gefolgt von Anämie (54 %) und

Erbrechen (38 %). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse des Grades drei oder höher waren hämatologischer Natur:

- Anämie bei 95 von 289 (33 %)
- Thrombozytopenie bei 47 von 289 (16 %)
- Neutropenie bei 28 von 289 (10 %)

Bei den Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden adversen Ereignis im Rahmen der Behandlung (46 %) waren die häufigsten ebenfalls hämatologischer Natur (Thrombozytopenie: 17 von 289, 6 %; Anämie: 13 von 289, 4 %). Es traten zwei unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang ein (Urosepsis bei einem Patienten der BRAC-Gruppe und Sepsis bei einem Patienten ohne BRAC-Mutation). Die Autoren schlussfolgerten, dass Niraparib auch bei stark vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakrebs und defekten DNA-Reparaturgenen Anti-Tumor-Aktivität zeigt. Dies sei insbesondere bei Patienten mit Mutation des BRAC1- oder BRAC2-Gens der Fall. Die Nebenwirkungen seien insgesamt tolerierbar.

**Referenzen:**

Smith MR, Scher HI, Sandhu S, Efstathiou E, Lara PN Jr, Yu EY, George DJ, Chi KN, Saad F, Ståhl O, Olmos D, Danila DC, Mason GE, Espina BM, Zhao X, Urtishak KA, Francis P, Lopez-Gitlitz A, Fizazi K; GALAHAD investigators. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Mar;23(3):362-373. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00757-9 . Epub 2022 Feb 4. PMID: 35131040 .