

Phase-III-Studie: Längeres progressionsfreies Überleben mit Niraparib plus Abirateron bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs

Datum: 21.08.2023

Original Titel:

Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Kurz & fundiert

- Phase-III-Studie: Niraparib plus Abirateron und Prednison (AAP) versus Placebo plus AAP bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs
- Bei Vorliegen einer Genveränderung der homologen Rekombinationsreparatur: Niraparib im Vergleich zu Placebo mit längerem progressionsfreiem Überleben assoziiert
- Häufigste unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 : Anämie und Bluthochdruck

MedWiss - In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Kombinationsbehandlung mit Niraparib plus Abirateron und Prednison (AAP) bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs untersucht. Für die Studie wurde Niraparib plus AAP mit Placebo plus AAP verglichen. Die Kombinationsbehandlung war bei Patienten mit einer Genveränderung der homologen Rekombinationsreparatur, z. B. einer BRCA1/2-Mutation, mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens assoziiert. Die Behandlung mit Niraparib plus Abirateron war gut verträglich, wobei Anämie und Bluthochdruck die häufigsten unerwünschten Ereignisse des Grades 3 oder höher waren.

Metastasierender kastrationsresistenter Prostatakrebs ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Bei etwa 30 % dieser Fälle liegt eine Veränderung von Genen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) vor. Das bedeutet, dass wichtige DNA-Reparaturprozesse nicht korrekt ablaufen können. Diese Krebsfälle sind meist mit einer Resistenz gegenüber aktuellen systemischen Therapien verbunden. Gleichzeitig kann diese Beeinträchtigung den Tumor jedoch auch gegenüber Behandlungen sensitiv machen, die auf die Blockade weiterer DNA-Reparaturmechanismen abzielen. Das Medikament Niraparib verhindert durch die Hemmung eines bestimmten Enzyms (Poly-ADP-Ribose-Polymerase; PARP), dass DNA-Schäden in den Tumorzellen repariert werden können, was letztlich zum Absterben der Zellen führt.

In einer Phase-III-Studie wurde die Behandlung mit Niraparib plus Abirateron und Prednison (AAP) mit Placebo plus AAP bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs verglichen. 423 Patienten mit einer genetisch bedingten Veränderung der HRR (HRR+) und 247 Patienten ohne Veränderung der HRR (HRR-) wurden randomisiert 1:1 aufgeteilt und erhielten entweder Niraparib plus AAP oder Placebo plus AAP.

Phase-III-Studie mit 670 Prostatakrebs-Patienten

Bei Patienten mit HRR+ war die Behandlung mit Niraparib plus AAP im Vergleich zu Placebo plus AAP mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben assoziiert. Dies war insbesondere der Fall, wenn eine HRR-Veränderung in Form einer BRCA1/2-Mutation vorlag. Die Behandlung wurde bei HRR- Patienten anhand vor Studienbeginn definierter Kriterien (Zeit bis zur PSA-Progression und Dauer des progressionsfreien Überlebens) für ineffektiv erklärt (Futility-Analyse).

- Progressionsfreies Überleben HRR+ insgesamt:
 - Niraparib plus AAP: 16,5 Monate
 - Placebo plus AAP: 13,7 Monate
 - Hazard Ratio (HR): 0,73; 95 % Konfidenzintervall, KI: 0,56 - 0,96; p = 0,022
- Progressionsfreies Überleben BRCA1/2-Mutation:
 - Niraparib plus AAP: 16,6 Monate
 - Placebo plus AAP: 10,9 Monate
 - HR: 0,53; 95 % KI: 0,36 - 0,79; p = 0,001

Niraparib plus AAP wurde von den Studienteilnehmern gut vertragen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Grad ≥ 3 waren Anämie und Bluthochdruck.

Längeres progressionsfreies Überleben mit Niraparib plus AAP bei HRR+

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Behandlung mit Niraparib plus APP im Vergleich zu Placebo plus APP das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs und HRR+ signifikant verlängere.

Referenzen:

Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, Lee JY, Small EJ, Pereira de Santana Gomes AJ, Roubaud G, Saad M, Zurawski B, Sakalo V, Mason GE, Francis P, Wang G, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Sandhu S; MAGNITUDE Principal Investigators. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 20;41(18):3339-3351. doi: 10.1200/JCO.22.01649 . Epub 2023 Mar 23. PMID: 36952634 .