

Phase-III-Studie: Talazoparib plus Enzalutamid verlängert progressionsfreies Überleben bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs

Datum: 14.12.2023

Original Titel:

Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Kurz & fundiert

- Phase-III-Studie: Talazoparib plus Enzalutamid versus Enzalutamid bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs
- 805 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs
- Signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit Talazoparib plus Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid allein
- Häufigste behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in der Talazoparib-Gruppe: Anämie, Neutropenie und Fatigue

MedWiss - In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Talazoparib plus Enzalutamid mit Enzalutamid allein verglichen. Die Studie ergab ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben bei der Behandlung mit der Kombinationstherapie. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in der Talazoparib-Gruppe waren Anämie, Neutropenie und Fatigue.

Das Medikament Enzalutamid gehört zur Standardbehandlung bei kastrationsresistentem und metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs. Es handelt sich um einen Wirkstoff, der den Androgenrezeptor-Signalweg an drei unterschiedlichen Stellen hemmt und so dem Wachstum des Tumors entgegenwirkt. Bei Talazoparib handelt es sich um einen sogenannten PARP-Inhibitor. Durch das Medikament werden bestimmte Enzyme gehemmt, die wichtig für die Reparatur von DNA-Schäden sind. Bei Patienten mit einer genetisch bedingten Beeinträchtigung bestimmter DNA-Reparaturmechanismen (Homologe Rekombinationsreparatur; HRR) sorgt die Hemmung der Enzyme dafür, dass DNA-Schäden in den Krebszellen nicht mehr repariert werden können und diese absterben. Das Medikament ist bereits seit 2019 für die Behandlung von Brustkrebs zugelassen. Eine Indikationserweiterung mit Blick auf Prostatakrebs wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im November 2023 empfohlen.

Androgenrezeptor-Signalweg hemmen plus PARP-Inhibition: vorteilhaft bei Prostatakrebs?

In einer Phase-III-Studie wurde nun untersucht, ob die gleichzeitige Hemmung des Androgenrezeptor-Signalweges und der PARP die Wirksamkeit der Behandlung auf Patienten ohne defekte HRR ausweitet. Für die Studie wurden 805 Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs randomisiert 1:1 aufgeteilt. Sie erhielten entweder Talazoparib (0,5 mg täglich) plus Enzalutamid (160 mg täglich) oder Placebo plus Enzalutamid.

Phase-3-Studie mit 805 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24,9 Monate in der Talazoparib-Kombinationstherapie und 24,6 Monate in der Monotherapie mit Enzalutamid. In der Talazoparib-Gruppe wurde ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) erreicht als in der Placebo-Gruppe.

- Progression-free survival PFS:
 - Talazoparib plus Enzalutamid: medianes PFS nicht erreicht (95 % Konfidenzintervall, KI: 27,5 Monate - nicht erreicht)
 - Placebo plus Enzalutamid: PFS: 21,9 Monate (95 % KI: 16,6 - 25,1)
 - Hazard Ratio: 0,63; 95 % KI: 0,51 - 0,78; $p < 0,0001$

In der Talazoparib-Gruppe waren die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse Anämie, Neutropenie und Fatigue. Das häufigste unerwünschte Ereignis des Grades 3 oder höher war Anämie (46 % der Patienten). Diese verbesserte sich jedoch nach einer Dosisreduktion. Nur 8 % der Patienten brachen die Talazoparib-Behandlung aufgrund von Anämie ab. Behandlungsbedingte Todesfälle traten bei keinem Patienten in der Talazoparib-Gruppe und bei zwei Patienten (< 1 %) in der Monotherapie-Gruppe auf.

Längeres progressionsfreies Überleben mit Talazoparib plus Enzalutamid

Die Autoren schlussfolgerten, dass Talazoparib plus Enzalutamid zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der Standardtherapie mit Enzalutamid als Erstlinienbehandlung bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs führe.

Referenzen:

Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, Szczylik C, De Giorgi U, Young Joung J, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Zohren F, Fizazi K. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jul 22;402(10398):291-303. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3 . Epub 2023 Jun 4. Erratum in: *Lancet*. 2023 Jul 22;402(10398):290. PMID: 37285865 .