

Rucaparib im Vergleich zu Docetaxel oder Androgenrezeptor-Antagonisten bei Prostatakrebs mit BRCA-Mutation

Datum: 02.10.2023

Original Titel:

Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer

Kurz & fundiert

- Rucaparib bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs mit BRCA- oder ATM-Mutation und Progression nach Behandlung mit Androgenrezeptor-Antagonisten
- Phase-III-Studie mit 405 Patienten
- Progressionsfreies Überleben nach 62 Monaten mit Rucaparib signifikant länger im Vergleich zu Docetaxel oder Androgenrezeptor-Antagonisten
- Untergruppenanalyse: Unterschied nur bei Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation signifikant, nicht aber bei ATM-Mutation
- Häufigste unerwünschte Ereignisse: Fatigue und Übelkeit

MedWiss - In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Rucaparib bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs mit BRCA- oder ATM-Mutation und mit Progression nach der Behandlung mit Androgenrezeptor-Antagonisten untersucht. Patienten erhielten Rucaparib im Vergleich zu (nach Wahl des behandelnden Arztes) Docetaxel oder Androgenrezeptor-Antagonisten. Eine Untergruppenanalyse zeigte mit Rucaparib signifikant längeres progressionsfreies Überleben bei Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation, nicht aber bei ATM-Mutation. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Fatigue und Übelkeit.

Rucaparib ist ein sogenannter PARP-Inhibitor. Diese Medikamente blockieren die Wirkung der Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen (PARP). Das Enzym ist normalerweise für DNA-Reparaturvorgänge verantwortlich. In Krebszellen, die bereits mutationsbedingt keine korrekt funktionierende DNA-Reparatur aufweisen, wie z. B. bei einer BRCA-Mutation, führt die Inhibition von PARP dazu, dass DNA-Doppelstrangbrüche nicht mehr korrekt repariert werden können. Dies verursacht letztlich das Absterben der Zelle.

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Rucaparib bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs mit BRCA- oder ATM-Mutation untersucht. Bei den Studienteilnehmern war die Krankheit nach der Behandlung mit Androgenrezeptor-Antagonisten fortgeschritten. Die 405 Teilnehmer wurden 2:1 aufgeteilt und erhielten entweder Rucaparib (600 mg zweimal täglich) oder nach Wahl des behandelnden Arztes entweder Docetaxel oder Androgenrezeptor-Antagonisten (Abirateron oder Enzalutamid).

Phase-III-Studie mit 405 Prostatakrebs-Patienten mit BRCA- oder ATM-Mutation

302 der Teilnehmer wiesen eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation auf, 103 eine ATM-Mutation. Nach 62 Monaten war das progressionsfreie Überleben in der gesamten Rucaparib Gruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe:

- Rucaparib-Gruppe: 10,2 Monate
- Kontrollgruppe: 6,4 Monate
- Hazard Ratio (HR): 0,61; 95 % Konfidenzintervall, KI: 0,47 - 0,80; $p < 0,001$

Signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit Rucaparib

Eine Untergruppenanalyse zeigte, dass das progressionsfreie Überleben mit Rucaparib nur bei einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation signifikant länger war als in der Kontrollgruppe. Bei einer ATM-Mutation war dies hingegen nicht der Fall:

- BRCA-Mutation:
 - Rucaparib-Gruppe: 11,2 Monate
 - Kontrollgruppe: 6,4 Monate
 - HR: 0,50; 95 % KI: 0,36 - 0,69; $p < 0,001$
- ATM-Mutation:
 - Rucaparib-Gruppe: 8,1 Monate
 - Kontrollgruppe: 6,8 Monate
 - HR: 0,95; 95 % KI: 0,59 - 1,52

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Rucaparib-Gruppe waren Fatigue und Übelkeit.

Untergruppenanalyse: Signifikanter Vorteil bei BRCA-Mutation

Die Autoren schlussfolgerten, dass das progressionsfreie Überleben mit dem PARP-Inhibitor Rucaparib bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs mit BRCA-Mutation signifikant länger sei als mit Docetaxel oder Androgenrezeptor-Antagonisten.

Referenzen:

Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, Pintus E, Sridhar SS, Bambury RM, Emmenegger U, Lindberg H, Morris D, Nolè F, Staffurth J, Redfern C, Sáez MI, Abida W, Daugaard G, Heidenreich A, Krieger L, Sautois B, Loehr A, Despain D, Heyes CA, Watkins SP, Chowdhury S, Ryan CJ, Bryce AH; TRITON3 Investigators. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Feb 23;388(8):719-732. doi: 10.1056/NEJMoa2214676 . Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795891 ; PMCID: PMC10064172.