

Sicherheitsprofil: PARP-Inhibitor Talazoparib bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs

Datum: 20.01.2025

Original Titel:

Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety analyses from the randomized, placebo-controlled, phase III TALAPRO-2 study

Kurz & fundiert

- PARP-Inhibitor Talazoparib bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs
- Sicherheitsprofil von Talazoparib plus Enzalutamid
- Störung von Zellreparatur: homologous recombination repair deficient, HRR-defizient
- Analyse über 389 Patienten (alle) und 198 Patienten (HRR-defizient)
- Behandelbare Probleme in der Therapie

MedWiss - Die Sicherheitsprofil-Analyse einer Phase-3-Studie fand, dass unerwünschte Ereignisse unter Talazoparib plus Enzalutamid generell zu managen waren. Dies schloss sowohl die Gesamtgruppe der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs ein (n = 389) als auch HRR-defiziente Patienten (homologe rekombinante Reparatur; n = 198).

Bei einer Erkrankung mit Prostatakrebs wird die Therapiewahl dadurch beeinflusst, ob sich Metastasen gebildet haben und ob der Krebs kastrationsresistent ist. Darüber hinaus stellen auch spezielle Mutationen ein wichtiges Kriterium dar. Die homologe Rekombination beispielsweise ist unter anderem ein wichtiger Mechanismus von Zellen, Brüche in der DNA zu reparieren (homologe rekombinante Reparatur, HRR). Haben Tumorzellen eine Störung dieses Prozesses (homologous recombination repair deficient, HRR-defizient), kann dies in der Behandlung genutzt werden. Talazoparib ist ein PARP-Inhibitor. Diese Wirkstoffklasse greift in die homologe rekombinante Reparatur ein und stört sie, so dass die Krebszellen angreifbarer werden, aber auch in ihrer normalen DNA-Replikation und -Transkription gestört sind.

PARP-Inhibitor Talazoparib bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs

In der Phase-3-Studie (TALAPRO-2) erhielten Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs Talazoparib plus Enzalutamid. Die Behandlung verbesserte das radiographische progressionsfreie Überleben signifikant im Vergleich zu Placebo plus Enzalutamid. Die vorliegende Analyse betrachtete das Sicherheitsprofil von Talazoparib plus Enzalutamid in der weiterlaufenden Studie TALAPRO-2. Patienten wurden als Gesamtkohorte sowie getrennt als Gruppe mit HRR-Genveränderung analysiert. Alle Patienten erhielten einmal täglich Talazoparib (0,5 mg oder 0,35 mg bei mittelschwerer Nierenbeeinträchtigung) und Enzalutamid (160 mg). Die Sicherheitsanalyse evaluierte übliche im Rahmen der Therapie auftretende unerwünschte Ereignisse

nach Art, Schweregrad und Zeitpunkt des Auftretens.

Sicherheitsprofil von Talazoparib plus Enzalutamid: 389 Patienten (alle) und 198 Patienten (HRR-defizient)

Die Sicherheitspopulation umfasste 398 Patienten in der vollständigen Kohorte (Alle-Gruppe) sowie 198 Patienten mit HRR-Defizienz, die sich aus Patienten der ersten Kohorte sowie nachfolgend in die Studie aufgenommene HRR-defiziente Patienten zusammensetzte (HRR-def-Gruppe).

In der Alle-Gruppe kam es bei 71,9 % der Patienten zu unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder 4. In der HRR-def-Gruppe (n = 198) wurden bei 66,2 % der Patienten solche Ereignisse dokumentiert. Die häufigsten hämatologischen unerwünschten Ereignisse von Grad 3/4 waren Anämie (alle: 46,7 %; HRR-def: 40,9 %), Neutropenie (alle: 18,3 %; HRR-def: 18,7 %) und Thrombozytopenie (alle: 7,3 %; HRR-def: 7,1 %). Die mediane Zeit bis zum Eintreten unerwünschter Ereignisse des Grades 3/4 betrug bei Anämie in beiden Gruppen 3,3 Monate, bei Neutropenie 2,3 Monate, bei Thrombozytopenie in der Alle-Gruppe 2,3 Monate, in der HRR-def-Gruppe 1,5 Monate. Zur maximalen Hämoglobinreduktion kam es nach 13 Wochen in der Alle-Gruppe und nach 15 Wochen in der HRR-def-Gruppe. Fast jeder 5. Patient der Alle-Gruppe (18,8 %) im Vergleich zu jedem 10. der HRR-def-Gruppe (10,1 %) brachen die Behandlung mit Talazoparib ab. Das Management der unerwünschten Ereignisse erfolgte in den meisten Fällen durch Behandlungsunterbrechungen (Alle-Gruppe: 62,1 %; HRR-def-Gruppe: 57,6 %) und Dosisreduktion (Alle-Gruppe: 52,8 %; HRR-def-Gruppe: 52,0 %). Häufig wurden auch Transfusionen mit roten Blutkörperchen eingesetzt (Alle-Gruppe: 39,2 %; HRR-def-Gruppe: 35,9 %). Hämatologisch unterstützende Pflege erfolgte bei 13,1 % aller Patienten und bei 10,6 % der HRR-def-Patienten.

Behandelbare Probleme in der Therapie

Die Autoren schließen, dass Talazoparib plus Enzalutamid generell ein Sicherheitsprofil aufwies, das zu managen war. Dies schloss sowohl die Gesamtgruppe der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs ein, als auch HRR-defiziente Patienten.

Referenzen:

Azad AA, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Jones RJ, Zschäbitz S, Oldenburg J, Shore ND, Dunshee C, Carles J, Fay AP, Lin X, DeAnnuntis L, Di Santo N, Zielinski MA, Agarwal N. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety analyses from the randomized, placebo-controlled, phase III TALAPRO-2 study. *Eur J Cancer*. 2024 Dec;213:115078. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115078. Epub 2024 Oct 20. PMID: 39486165.