

## Längeres progressionsfreies Überleben mit Cisplatin und Veliparib bei metastasiertem, triple-negativem Brustkrebs mit BRCA-artigem Phänotyp

**Datum:** 04.09.2023

**Original Titel:**

Cisplatin with veliparib or placebo in metastatic triple-negative breast cancer and BRCA mutation-associated breast cancer (S1416): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

**Kurz & fundiert**

- Veliparib bei metastasiertem, triple-negativem Brustkrebs und BRCA-assoziiertem Brustkrebs
- Phase-II-Studie: Cisplatin mit Veliparib versus Cisplatin mit Placebo
- Längeres progressionsfreies Überleben mit Veliparib im Vergleich zu Placebo bei metastasiertem, triple-negativem Brustkrebs und BRCA-artigem Phänotyp
- Kein signifikanter Einfluss auf progressionsfreies Überleben bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation und bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs mit BRCA1/2-Wildtyp und nicht-BRCA-artigem Phänotyp

**MedWiss - In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cisplatin mit Veliparib bei metastasiertem, triple-negativem Brustkrebs und BRCA-assoziiertem Brustkrebs untersucht. Teilnehmerinnen wurden nach BRCA1/2-Mutationsstatus unterschieden. Bei BRCA1/2-Wildtyp wurde zusätzlich zwischen BRCA-artigem Phänotyp und nicht-BRCA-artigem Phänotyp unterschieden. Die Studie zeigte nur bei Patientinnen mit BRCA-artigem Phänotyp ein längeres progressionsfreies Überleben mit Cisplatin und Veliparib im Vergleich zu Cisplatin und Placebo.**

---

Bei einer BRCA1-BRCA2-Mutation ist das Brustkrebsrisiko deutlich erhöht. Die beiden Gene kodieren für Proteine, die eine wichtige Funktion bei der Reparatur von DNA-Schäden erfüllen. Eine mutationsbedingte Veränderung der Gene beeinflusst daher die Reparaturfunktion und begünstigt die Krebsentstehung. Die BRCA1/2-Mutationen liefern damit jedoch auch einen Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Therapie: Durch PARP-Inhibitoren (Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren) wird ein Enzym blockiert, das ebenfalls für die Reparatur von DNA-Schäden verantwortlich ist. Dies verhindert, dass mit einer Chemotherapie induzierte DNA-Schäden in den Tumorzellen repariert werden können. Da der BRCA1/2-vermittelte Reparaturmechanismus mutationsbedingt nicht funktioniert, können die Schäden auch nicht auf anderem Wege repariert werden und die Tumorzellen sterben ab.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit dem PARP-Inhibitor Veliparib

untersucht. Teilnehmerinnen hatten metastasierten, triple-negativen Brustkrebs oder BRCA1/2-mutierten Brustkrebs. 320 Patientinnen wurden randomisiert 1:1 aufgeteilt und erhielten entweder Cisplatin mit Veliparib oder Cisplatin mit Placebo. Bei triple-negativem Brustkrebs ohne BRCA-Mutation („BRCA-Wildtyp“) treten häufig Veränderungen der DNA-Reparaturfunktionen auf, die einer BRCA-Mutation sehr ähnlich sind („BRCA-artiger Phänotyp“). Patientinnen die keine BRCA1/2-Mutation hatten wurden deshalb für die Analyse der Ergebnisse zusätzlich in zwei Gruppen aufgeteilt: BRCA-artiger Phänotyp und nicht-BRCA-artiger Phänotyp.

### **Längeres progressionsfreies Überleben mit Veliparib bei BRCA-artigem Phänotyp**

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11,1 Monate. Die Studie zeigte ein längeres progressionsfreies Überleben mit Veliparib im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit metastasiertem, triple-negativem Brustkrebs und BRCA-artigem Phänotyp. Bei Patientinnen mit nicht-BRCA-artigem Phänotyp oder BRCA1/2-mutiertem Brustkrebs hatte Veliparib im Vergleich zu Placebo jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

- BRCA1/2-Mutationen:
  - Veliparib: 6,2 Monate; 95 % Konfidenzintervall, KI: 2,3 - 9,2
  - Placebo: 6,4 Monate; 95 % KI: 4,3 - 8,2
  - Hazard Ratio (HR): 0,79; 95 % KI: 0,38 - 1,67; p = 0,54
- BRCA-artiger Phänotyp:
  - Veliparib: 5,9 Monate; 95 % KI: 4,3 - 7,8
  - Placebo: 4,2 Monate; 95 % KI: 2,3 - 5,0
  - HR: 0,57; 95 % KI: 0,37 - 0,88; p = 0,010
- Nicht-BRCA-artiger Phänotyp:
  - Veliparib: 4,0 Monate; 95 % KI: 2,5 - 4,7
  - Placebo: 3,0 Monaten; 95 % KI: 2,2 - 4,4
  - HR: 0,89; 95 % KI: 0,60 - 1,33; p = 0,57

### **Schwere unerwünschte Ereignisse mit Veliparib und Placebo ähnlich häufig**

Die häufigsten, auf die Behandlung zurückzuführenden, unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 oder höher waren Neutropenie (Veliparib: 46 %; Placebo: 20 %), Leukopenie (Veliparib: 27 %; Placebo: 7 %), Anämie (Veliparib: 23 %; Placebo: 8 %) und Thrombozytopenie (Veliparib: 19 %; Placebo: 3 %). Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 31 % der Patientinnen in der Veliparib-Gruppe und bei 36 % in der Placebo-Gruppe auf. In beiden Gruppen kam es zu einem behandlungsbedingten Todesfall.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Zugabe von Veliparib zu Cisplatin das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit metastasierendem, triple-negativem Brustkrebs und BRCA-artigem Phänotyp signifikant verbessere.

#### **Referenzen:**

Rodler E, Sharma P, Barlow WE, Gralow JR, Puhalla SL, Anders CK, Goldstein L, Tripathy D, Brown-Glaberman UA, Huynh TT, Szyarto CS, Godwin AK, Pathak HB, Swisher EM, Radke MR, Timms KM, Lew DL, Miao J, Puzstai L, Hayes DF, Hortobagyi GN. Cisplatin with veliparib or placebo in metastatic triple-negative breast cancer and BRCA mutation-associated breast cancer (S1416): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Feb;24(2):162-174. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00739-2 . Epub 2023 Jan 6. PMID: 36623515 ; PMCID: PMC9924094.