

Metastasierter dreifach negativer Brustkrebs: PARP1-Inhibitor BSI-201 neuer Hoffnungsträger

Dreifach negativer Brustkrebs (engl.: triple negative breast cancer) weist keine Expression von Estrogenrezeptoren und Progesteronrezeptoren, wie auch keine Amplifikation bzw. Überexpression von *ErbB2* auf. Diese Tumoren stellen als sehr aggressive Tumoren eine große Herausforderung dar, deren Behandlungsmöglichkeiten sich im Wesentlichen mit der Chemotherapie erschöpfen. In dieser Situation wird der innovativen Substanz BSI-201, durch deren Wirkung die Effektivität von Chemotherapien gesteigert wird, große Bedeutung beigemessen. Gegenwärtig wird BSI-201 bereits in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs geprüft.

Der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor (PARP)-Inhibitor BSI-201 ist ein neuartiger experimenteller Wirkstoff, der die Effektivität zytotoxischer Agentien insofern verstärken kann, als er die Zellen an der Reparatur von DNA-Schäden hindert.

Vielversprechende Phase-II-Studienergebnisse

In der klinischen Phase-II-Prüfung wurden 116 Patientinnen mit metastasiertem, dreifach negativem Brustkrebs (definiert als ER/PR < 10% und Her2 als 1) FISH negativ oder 2) IHC 2+/3+ und FISH negativ oder

3) IHC 0/1+) randomisiert mit BSI-201 in Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin (GC) oder nur mit GC behandelt. Für diejenigen Patientinnen, die eine Chemotherapie ohne BSI-201 erhielten, war bei Einsetzen einer Krankheitsprogression die Umstellung auf den PARP-Inhibitor zulässig.

Der klinische Nutzen – definiert als vollständige oder partielle Remission oder eine stabile Krankheit für die Dauer von mindestens sechs Monaten – war in der Gruppe der mit BSI-201 behandelten hochsignifikant größer als in der Gruppe ohne BSI-201 (62 % vs. 21 %; $p=0,0002$). Beim Vergleich der An-

sprechraten (vollständig und partiell) betrug das Verhältnis 48 % zu 16 % zugunsten der mit BSI-201 behandelten Gruppe. Die Frauen dieser Gruppe hatten zudem das signifikant bessere progressionsfreie Überleben wie auch Gesamtüberleben mit 6,9 Monaten bzw. 12,2 Monaten im Vergleich 3,3 Monaten bzw. 7,7 Monaten bei den Frauen, die nur die Chemotherapie erhalten haben (Abb.).

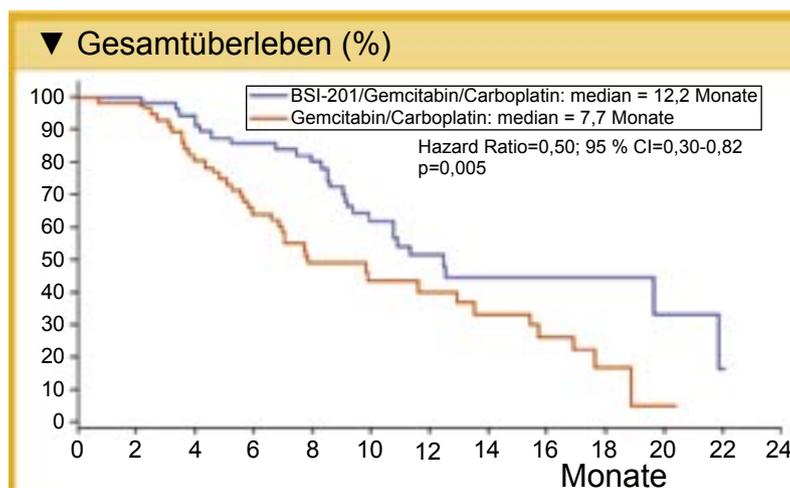
Als häufigste schwere Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 traten Neutropenie (25 von 57 Patientinnen bei Behandlung mit GC plus BSI-201 und bei 31 von 59 Patientinnen bei Behandlung mit GC alleine). Ferner wurden Thrombozytopenie und Anämie Grad 3/4 beobachtet. Durch die zusätzliche Gabe von BSI-201 nahmen weder Häufigkeit noch Schweregrad der mit der Chemotherapie assoziierten Nebenwirkungen zu.

Fortschritte in der klinischen Entwicklung von BSI-201

Der klinische Entwicklungsprozess des PARP1-Inhibitors BSI-201 zur Behandlung von metastasiertem, dreifach negativem Brustkrebs schreitet planmäßig voran. Aufgrund des sich abzeichnenden hohen Potentials der Substanz in der Therapie einer schwerwiegenden Krankheit wurde dem Wirkstoff BSI-201 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) inzwischen ein beschleunigtes Prüfverfahren bewilligt.

Im Juli 2009 begann in den USA eine multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von BSI-201 in Kombination mit GC bei Patientinnen, die im metastasierten Stadium bereits 0 bis 2 Therapien hinter sich haben. Sie erhalten in randomisierter Weise GC mit oder ohne BSI-201. **mk** ◀

Quelle: Fachpresse-Hintergrundgespräch: „Das Triple Negative Mammakarzinom: Herausforderungen und neue Hoffnungsträger“ am 17. Juni 2010 in München. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



Phase-II-Studie mit BSI-201: Gesamtüberleben in der Intention-to-Treat-Population (nach O'Shaughnessy J, et al. SABCs 2009 Abstract 3122).