

Erster Wirkstoff mit signifikantem Überlebensvorteil bei Leberzellkarzinom

Sorafenib verlängert das Gesamtüberleben um 44% bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkrebs

Chicago, ASCO 2007. Die neuesten Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie SHARP^a, die am ASCO^b 2007 Meeting präsentiert wurden, bestätigen die gute Wirksamkeit des oralen Multikinasehemmers Sorafenib (Nexavar[®]) beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom (HCC^{*}). Sorafenib hat das Gesamtüberleben bei diesen Patienten um 44% signifikant verlängert (HR = 0,69; p = 0,0006) (1) – ein bedeutender Fortschritt in der Behandlung dieses Tumors. Sorafenib stellt damit die erste wirksame systemische Behandlung beim fortgeschrittenen Leberzellkrebs* dar.

Viele verschiedene Therapien seien in den letzten dreissig Jahren beim hepatozellulären Karzinom untersucht worden, sagte Professor Josep M. Llovet, einer der leitenden Prüfärzte der Studie vom Universitätsspital Barcelona und der Mount Sinai School of Medicine in New York, bei der Präsentation der SHARP-Studien-daten am ASCO 2007. Keine davon konnte bisher die Überlebenszeit der Patienten verlängern. Mit dem Wirkstoff Sorafenib ist dies jetzt zum ersten Mal gelungen. Sorafenib greift den Tumor dabei gezielt an («targeted therapy») und blockiert als Multikinasehemmer die Tumorzellproliferation und zeigt darüber hinaus auch einen antiangiogenetischen Effekt. Bereits beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom konnte die Wirksamkeit von Sorafenib eindeutig nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde Sorafenib für die Behandlung an-

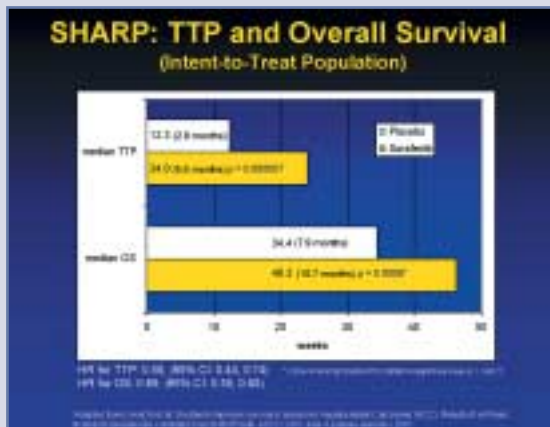


Abbildung: Sorafenib verlängerte die mediane Zeit bis zur Tumorprogression von 12 Wochen auf 24 Wochen. Ausserdem wurde die mittlere Gesamtüberlebenszeit bei den mit Sorafenib behandelten Patienten signifikant verlängert: 10,7 Monate unter Sorafenib gegenüber 7,9 Monaten unter Placebo (1).

derer Krebsarten wie dem fortgeschrittenen Leberzellkarzinom untersucht.

Onkologen sprachen auf der Jahrestagung in Chicago von einem Durchbruch und einem der wichtigsten Ergebnisse des Kongresses überhaupt.

Erste Phase-III-Studie beim fortgeschrittenen Leberzellkrebs*

In der internationalen, placebokontrollierten Phase-III-Studie SHARP wurden 602 Patienten mit fortgeschrittenem Leberkrebs, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten, randomisiert und anschliessend entweder mit Sorafenib oder Placebo behandelt (1). Vorhergehende lokale Therapien wie z.B. Operation, Chemoembolisation oder Radiotherapie waren erlaubt. Sie mussten allerdings mindestens vier Wochen zuvor abgeschlossen worden sein. Weitere Einschlusskriterien waren ein ECOG^c Performance Status von 0 bis 2 und ein Child-Pugh-Stadium A. Zwei Schweizer Zentren waren an der internationalen Studie beteiligt, deren Prüfzentren in Nord-, Mittel- und Südamerika bzw. hauptsächlich in Europa und Australien/Neuseeland lagen: die Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsspitals Zürich mit PD Dr. Beat Müllhaupt und das Universitätsspital Genf, Onkochirurgie mit PD Dr. Arnaud Roth. Primäre Endpunkte der Studie waren die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die entweder mit Sorafenib behandelt wurden oder Placebo

erhielten sowie die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression.

Verlängerte Gesamtüberlebenszeit mit Sorafenib beim fortgeschrittenen Leberzellkarzinom: 10,7 vs. 7,9 Monate (1)

Nach der zweiten geplanten Zwischenauswertung der bis im Februar 2007 vorliegenden Studiendaten wurde die Studie durch das unabhängige Data Monitoring Committee abgebrochen (2). Denn zu diesem Zeitpunkt war bereits ein signifikanter Überlebensvorteil unter Sorafenib erkennbar. Diese gerade am ASCO präsentierten Ergebnisse der SHARP-Studie zeigten, dass die mediane Gesamtüberlebenszeit bei den mit Sorafenib behandelten Patienten 10,7 Monate betrug (im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Patienten des Placebo-Arms (p = 0,0006; HR: 0,69) (Abbildung)). Das bedeutet, dass Sorafenib das Überleben von Leberzellkrebspatienten im Schnitt signifikant um 44% verlängerte. Ausserdem verlängerte Sorafenib die Zeit bis zur Tumorprogression um 73%. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression lag unter Sorafenib bei 24 Wochen gegenüber 12 Wochen unter Placebo (p = 0,00007; HR: 0,58).

In Bezug auf schwere Nebenwirkungen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Sorafenib- und dem Placebo-Arm nachgewiesen (52% vs. 54%). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen im Sorafenib-Arm waren Durch-

a SHARP = Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol

b ASCO 2007 = 43. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology, in Chicago (USA)

c Eastern Cooperative Oncology Group

* Nexavar[®] (Sorafenib) ist in der Schweiz zur Behandlung von Leberzellkrebs nicht zugelassen.

fall sowie Hautreaktionen an Händen und Füssen.

«Da es bis jetzt keine Therapie gab, welche die Überlebenszeit der vielen Patienten mit Leberzellkrebs signifikant verlängerte, können diese überzeugenden Ergebnisse Sorafenib zu einem Standard für die Erstlinien-Therapie bei Leberzellkrebs werden lassen», betonte Professor Josep M. Llovet.

Hepatozelluläres Karzinom

Immer mehr Menschen in den westlichen Ländern erkranken an einem hepatozellulären Karzinom (HCC). Im Schnitt sind zwei- bis viermal mehr Männer als Frauen von der Krankheit betroffen. Der Grund für die zunehmende Häufigkeit des Tumors: Die steigende Prävalenz von Patienten mit Hepatitis-C-Virus-assoziiertes Leberzirrhose. In der Schweiz erkranken jedes Jahr ca. 500 Menschen an Leberzellkrebs, doppelt so viele wie noch vor dreissig Jahren. Bei mehr als der Hälfte der Patienten ist eine Virushepatitis die Ursache. Weltweit ist das Leberzellkarzinom der fünfthäufigste Tumor und die dritthäufigste Ursache der durch Krebs verursachten Todesfälle.

Differenzierter Wirkmechanismus von Sorafenib

Sorafenib greift sowohl die Krebszellen als auch das Gefässsystem des Tumors an. Die Tumorzellproliferation aufgrund der Raf/MEK/ERK-Signal-Kaskade und die Angiogenese spielen in der Entwicklung und Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms eine Rolle. Hepatozelluläre Karzinome sind stark abhängig von einer reichen Blutversorgung (3). Der oral verfügbare Multikinasehemmer Sorafenib wurde zuerst als potenter Inhibitor der Raf-Kinase identifiziert, der die Tumorzellproliferation inhibiert (4). Bald wurde festgestellt, dass Sorafenib zusätzlich auch die Tumorangiogenese hemmt. Sorafenib inhibiert darüber hinaus die Wachstumsfaktorrezeptoren VEGFR-2/3 und PDGFR-beta (5), die für die Neubildung von Blutgefässen unabdingbar sind. Aufgrund dieser Eigenschaften ist Sorafenib ein viel versprechender Kandidat für eine neue Therapie bei fortgeschrittenem Leberzellkarzinom.

«Sorafenib hat das Potenzial, zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkrebs zu werden.»

Kommentar von PD Dr. med. Beat Müllhaupt, Schweizer Prüfartz der internationalen SHARP-Studie, Universitätsspital Zürich, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie



SHARP ist eine grosse internationale Studie, die Sorafenib bei über 600 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom gegenüber Placebo verglichen hat. Hauptpunkte waren die Überlebenszeit der Patienten sowie die Zeit bis zur symptomatischen Progression. Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Behandlung die Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom verbessert, und zwar von ca. acht auf ca. elf Monate und dies bei akzeptablem Sicherheitsprofil. Nebenwirkungen sind aufgetreten, allerdings nicht deutlich mehr als im Placebo-Arm. Bei der Konzeption der SHARP-Studie wurde diskutiert, ob Placebo oder Wirkstoff als Vergleichssubstanz verwendet werden sollte. Da es keine etablierte, effektive medikamentöse Therapie für die Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkrebs gab, kam nur der Vergleich mit Placebo in Frage.

Meiner Meinung nach hat Sorafenib das Potenzial zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkrebs zu werden. Zum ersten Mal sind Daten vorhanden, die eine Verlängerung des Überlebens dank medikamentöser Therapie mit Sorafenib zeigen. Da es für Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkrebs bisher keine Therapie gab, schliesst Sorafenib eine grosse Lücke. Natürlich ist einer der nächsten Schritte auf diesem Weg der Erhalt der Zulassung für diese Indikation.

Die Daten der SHARP-Studie bedeuten für uns Ärzte, dass wir in Zukunft eine Substanz zur Verfügung haben, die eine dokumentierte Wirksamkeit zeigt und deren Nutzen und Nebenwirkungen bekannt sind. Zusätzlich können wir diese Behandlung bei Patienten anwenden, die bis jetzt keine Therapieoption hatten. Die verlängerte Überlebenszeit ist ein erster Schritt, der zu weiteren Entwicklungen führen wird.

Sorafenib hat zwei Wirkmechanismen. Es hemmt zum einen die Vermehrung der Krebszellen, indem es gewisse Enzyme, die es zur Zellvermehrung braucht, blockiert. Zum anderen wird auch die Bildung neuer Blutgefässe gehemmt, die dem Tumor Sauerstoff und Nährstoffe für das Wachstum zuführen. Durch diesen dualen Wirkmechanismus von Sorafenib kann der Tumor unter Kontrolle gehalten werden.

Kommentar von PD Dr. med. Arnaud Roth, Schweizer Prüfartz der internationalen SHARP-Studie, Universitätsspital Genf, Onkochirurgie



Meines Erachtens ist die Therapie mit Sorafenib ein erster Schritt in die richtige Richtung. Die Ergebnisse der SHARP-Studie belegen, dass Sorafenib als Standardmedikation für Patienten mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom angesehen werden kann. Allerdings entwickelt die Mehrzahl der Patienten in unseren Breiten ein hepatozelluläres Karzinom auf der Basis einer vorbestehenden, alkoholbedingten Leberzirrhose. Die Prognose dieser Patienten hängt nicht nur von der Krebserkrankung ab, sondern auch von der Progression der hepatischen Grunderkrankung. In der SHARP-Studie wurden ausschliesslich Patienten mit einer Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen; Patienten mit Child-Pugh-Stadium B oder C wurden nicht untersucht, da in dieser Population die Prognose vielmehr von der Progression der Zirrhose als vom hepatozellulären Karzinom abhängt. Daher meine ich, dass diese Resultate nicht auf alle Leberkrebspatienten übertragen werden können. Dies sollte bei der Verschreibung von Sorafenib beachtet werden, da kein allzu grosser Effekt für Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose zu erwarten ist.

Für Patienten mit Leberzellkrebs stellt Sorafenib eine neue Hoffnung dar: Es verlängert die Überlebenszeit signifikant und ist einfach einzunehmen, da es sich um eine orale Therapie handelt. Der Arzt verfügt somit erstmals über eine wirksame Therapie für Leberzellkrebs. In der Vergangenheit wurden Patienten mit einem fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom wegen mangelnder wirksamer Therapie hauptsächlich von ihrem Hausarzt betreut. Nun sollen diese Patienten an den Spezialisten überwiesen werden, der den Verlauf ihrer Erkrankung beeinflussen kann.

Präklinische Modelle unterstützen diese Vermutung. Sorafenib blockierte z.B. in zwei humanen HCC-Zelllinien den Signalweg der Raf-Kinase und inhibierte die Tumorzellproliferation (6).

Redaktion und Interviews:
Dr. Ellen Heitlinger, H+O communications ag

Bayer (Schweiz) AG
Bayer Schering Pharma
Grubenstrasse 6
8045 Zürich
Tel. 044 465 82 65
Fax. 044 465 82 62

Referenzen:

- Llovet JM et al. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial), ASCO 2007, plenary session June 4, abstract LBA1
- Bayer Press Release Feb 12, 2007; www.bayer.com/en/News-Detail.aspx?id=9482
- Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2004; 41: 864-880
- Wilhelm S, Chien DS. BAY 43-9006: preclinical data. Curr Pharm Des 2002; 8: 2255-2257

- Wilhelm S et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004; 64: 7099-7109
- Liu L et al. Sorafenib Blocks the RAF/MEK/ERK Pathway, Inhibits Tumor Angiogenesis, and Induces Tumor Cell Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Model PLC/PRF/5. Cancer Res 2006; 66(24): 11851-11858

Nexavar (Sorafenib). Indikation: Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Nephrektomie und palliativer oder adjuvanter Vortherapie mit Cytokinen (IL-2, IFN). **Dosierung:** 400 mg (2 Tabletten à 200 mg) 2x täglich bis zur Progression oder Auftreten nicht tolerierter Nebenwirkungen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Hand-Fuss-Syndrom, Rash, Hypertonie, Blutungen, gleichzeitige Verabreichung von Warfarin, instabile koronare Herzkrankheit, schwere Leberinsuffizienz, Beeinträchtigung der Fertilität. **Interaktionen:** Glukuronidierungssubstrate (z.B. Barbiturate, Irinotecan, Paclitaxel, Estradiol, Propofol), Coumarin-Präparate. **Häufige Nebenwirkungen:** Hypertonie, Hand-Fuss-Syndrom, Rash, Erythem, Pruritus, Alopezie, trockene Haut, Müdigkeit, Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Blutungen, Hypophosphatämie, erhöhte Lipase- oder Amylasewerte, Leukopenie, Lymphopenie. **Packungen:** 112 Tabletten (28 Tage Therapie), Liste A (Swissmedic). **Distribution:** Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. Für weitere Informationen: «Arzneimittelkompendium der Schweiz».

NEXA-PRTF/07-10/D/Julii 2007