

Bei Nierenkrebs überzeugt Sunitinib

Durch die Tyrosinkinasehemmer wurde in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ein grosser Fortschritt erzielt. Seit Anfang 2007 ist Sunitinib (Sutent[®]) als einziger Substanzvertreter für die First-Line-Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen*. Neben den neuesten Studienresultaten bei Patienten mit Nierenkrebs wurden in Chicago beeindruckende Ergebnisse in der Behandlung des Leberzellkarzinoms mit Sunitinib vorgestellt. Am Rande der Jahrestagung wurde zudem die neueste Studienpalette aufgezeigt.

Der Multitarget-Tyrosinkinasehemmer Sunitinib greift gezielt in verschiedene Signalwege des Tumorwachstums ein – als Inhibitor der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), des Platelet Derived Growth Factor (PDGF) und der Rezeptortyrosinkinasen KIT, FLT-3, CSF-1R und RET. Er hemmt somit gleichzeitig mehrere für das Tumorwachstum wichtige Mechanismen. Klinisch bedeutsam sind vor allem die induzierte Wachstums- hemmung der tumorversorgenden Blutgefässe (Antiangiogenese) sowie die Wachstums- hemmung der Tumorzellen selbst.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom: PFS verdoppelt

Die uneingeschränkte Zulassung beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) durch die Europäische Zulassungsbehörde EMEA im Januar 2007 basiert auf den Ergebnissen der gross angelegten Phase-III-Studie von J.R. Motzer. Der Studienleiter aus New York stellte das Studiendesign und die neuesten Resultate in Chicago vor (Abstract 5024): Die Multizenterstudie randomisierte 750 Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Sie erhielten entwe-

der Sunitinib oder Interferon- α (die bisherige Standardtherapie). Primärer Endpunkt bei den nicht vorbehandelten Patienten war das progressionsfreie Überleben (PFS). Zudem wurde die Gesamtansprechrates (objective response rate, ORR) neu bestimmt (definiert als Rückgang der Tumorgrosse um mehr als 30%).

Die neuen Daten bestätigten, dass in der First-Line-Behandlung Sunitinib der bisherigen Standardtherapie deutlich überlegen ist:

- ▲ Patienten, die Sunitinib erhielten, lebten im Durchschnitt 11 Monate progressionsfrei (95% CI; 10,7–13,4) (PFS), unter Interferon- α lediglich 5,1

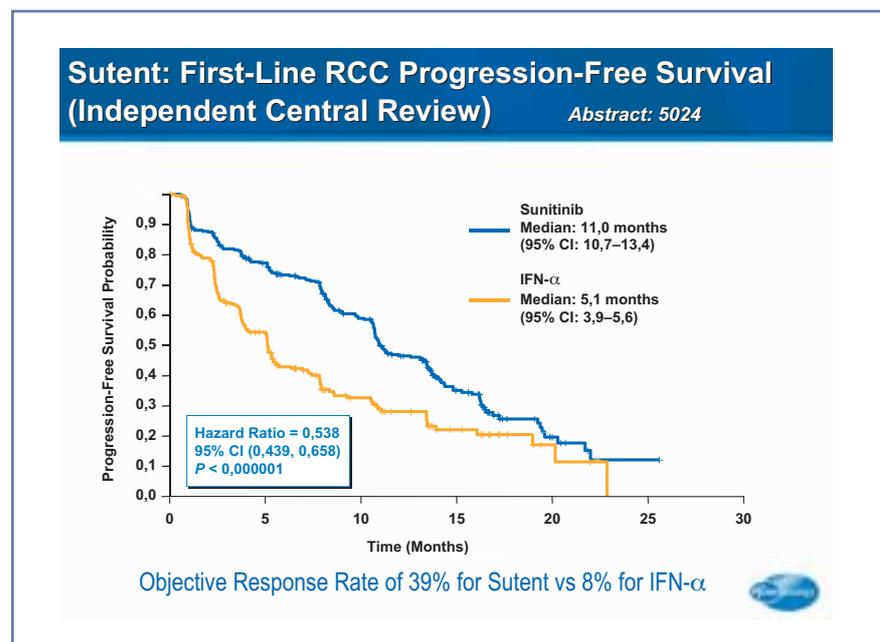
Monate (95% CI; 3,9–5,6) (vgl. Grafik). Der Benefit zeigte sich in allen drei definierten Risikogruppen, das PFS war unter Sunitinib jeweils etwa verdoppelt.

- ▲ Sunitinib zeigte im Vergleich zu IFN- α eine viermal höhere Gesamtansprechrates (ORR): im Durchschnitt 44% (95% CI; 39, 49) versus 11% (95% CI; 8, 15).
- ▲ Die Nebenwirkungen unter Sunitinib waren in der Regel gut beherrschbar. Unabhängig vom Schweregrad wurden am häufigsten Müdigkeit, Magen-Darm-Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, Hautverfärbungen, Geschmacksstörungen und Appetitlosigkeit beobachtet. Sunitinib erwies sich als weit weniger toxisch als die Immuntherapie.

Eine Analyse zur Bewertung der Lebensqualität in beiden Therapiegruppen (Abstract 6594) zeigte die deutliche Überlegenheit unter Sunitinib (besseres und längeres progressionsfreies Überleben). Zwei Phase-II-Studien bei Zytokin-refraktärem mRCC (Abstract 5095) hatten schon 2006 in der Second-Line-Therapie Gesamtansprechrates (ORR) von insgesamt 42% ergeben. Die aktualisierten

*Aktuelle Zulassungen für Sunitinib (Sutent[®]) in der Schweiz/EU:

- Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasierendem Nierenzellkarzinom
- Behandlung von Patienten mit malignem gastrointestinalen Stromatumor (GIST) bei Resistenz oder Intoleranz auf Imatinib.



Daten der 168 Patienten zeigen gegenwärtig eine ORR von 45% und ein mittleres PFS von 8,4 Monaten. Das mittlere Gesamtüberleben betrug 22,3 Monate. 47 Patienten überlebten den zweijährigen Beobachtungszeitraum, ein Patient lebte über 3,5 Jahre unter der Therapie. Nach Darstellung von J.E. Rosenberg sind die Überlebensraten unter Sunitinib in der Second-Line-Therapie verdoppelt gegenüber der Behandlung dieser Patientengruppe mit älteren Substanzen. Die bisherigen markanten Studienergebnisse haben den Hersteller Pfizer ermutigt, Sunitinib als Monotherapie und in der Kombination mit Chemotherapie und/oder zielgerichteten Therapien bei weiteren Patientengruppen mit Nierenzellkarzinom einzusetzen. Zwei Studien sollen die Wirksamkeit in der adjuvanten Therapie untersuchen.

Inoperables hepatozelluläres Karzinom: erste markante Resultate

Der Einsatz von Sunitinib wird zudem bei anderen Tumorentitäten untersucht, darunter auch beim fortgeschrittenen Leberzellkarzinom (HCC). Positive Ergeb-

nisse einer offenen Phase-II-Multizenterstudie mit 37 teils vorbehandelten Patienten wurden von S.J. Faivre, Clichy/Frankreich, vorgestellt (Abstract 3546): Es kam zu verringerter Tumordichte und -grösse bei 68% der Patienten. Blutfluss und Blutvolumen (Blutmenge, die den Tumor erreicht) wurden um durchschnittlich 39% gesenkt. 46% der Patienten entwickelten eine grössere Tumornekrose. Die nachgewiesene Antitumorwirkung und Verträglichkeit bei fortgeschrittenem HCC soll in einer Phase-III-Studie mit optimierten Dosisschemata weiter geprüft werden.

Metastasiertes Mamma-, Kolorektal- und Lungenkarzinom

Nach Ausführung von Karen Ferrante, Pfizer Oncology Development, St. Louis/USA, sollen in Kürze weitere klinische Studien mit Sunitinib für andere Tumorentitäten durchgeführt werden: Zwei Phase-III- und zwei Phase-II-Studien (First- und Second-Line) haben bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs begonnen. Untersucht werden verschiedene Kombinationen (mit Taxanen,

Trastuzumab und Capecitabin) im Vergleich zu einer modernen Standardtherapie. Weitere Studien bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind geplant.

Noch 2007 soll eine Phase-III-Studie (Second-Line) bei Patienten mit NSCLC (Sunitinib plus Erlotinib vs. Erlotinib) sowie eine Phase-III-Studie (First-Line) bei Patienten mit Kolorektalkarzinom beginnen.

In der Evaluierung befinden sich ferner Einsätze in künftigen Studien bei Patienten mit Magen-, Prostata- und Blasenkarzinomen. ▲

Bärbel Hirrle

Referenzen/Quellen:

43rd American Society of Clinical Oncology (ASCO), Annual Meeting Chicago, Juni 2007.

2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Supplement to *J. Clin. Oncol.* 22(7); 25 (18S), Part 1 (Abstractband).

Ferrante, Karen: Pfizer Oncology Pipeline Review (Vortrag und Dokumentation), vorgestellt im Rahmen der «Press trip to ASCO, Chicago & Pfizer Global Research & Development, St. Louis Laboratories, USA», 5. Juni 2007.