

Selektive Multi-Tyrosinkinasehemmung überzeugt

Für das Nierenzellkarzinom im fortgeschrittenen Stadium, immerhin die siebthäufigste Krebserkrankung bei Männern, stand bis vor Kurzem keine wirksame Therapie zur Verfügung. Die Interferon-Therapie enttäuschte und war mit vielen Nebenwirkungen behaftet. Neueste Ansätze mit zielgerichteten Therapien (targeted therapies) haben 2007 signifikante Studiendaten geliefert. Sunitinib (Sutent®), seit Anfang 2007 von der Swissmedic in der Erstlinientherapie zugelassen, hat heute den «ersten Rang» in allen definierten Risikogruppen.

Prof. Richard Herrmann, Chefarzt Onkologie am Universitätsspital Basel, erklärte, dass die Verfügbarkeit neuer zielgerichteter Therapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) die bisher schwierige Behandlungssituation «schlagartig» verbessert habe. 2007 seien wichtige, neue «Zeichen» durch markante Studienresultate gesetzt worden.

Am diesjährigen ASCO- und ECCO-Meeting sind vielversprechende Studiendaten in der Erstlinientherapie mit Sunitinib sowie mit Sorafinib, Temozolomid* (Letzteres nur bei hohem Risiko) und in Zweitlinientherapien mit Bevacizumab plus Interferon* (vs. Interferon allein) in Phase-II- und -III-Studien erstmals vorgestellt worden. Dabei hat allein Sunitinib in allen drei definierten Risikogruppen (s.u.) bezüglich Ansprechrate und progressionsfreiem Überleben hohe Effizienz gezeigt. Während des Kongresses der deutschsprachigen Onkologie-Gesellschaften im Herbst erläuterte Herrmann die Ergebnisse in den Sunitinib-Studien:

Empfehlungen von Fachgesellschaften für die Erstlinientherapie

Aufgrund der signifikanten Resultate unter Sunitinib in der Zulassungsstudie von Motzer et al. (1) und dem darauf folgenden verbreiteten Einsatz in der Praxis empfiehlt die European Association of Urology (EAU) die Substanz in ihren aktuellen Leitlinien als Erstlinientherapie bei mRCC-Patienten mit niedrigem und

mittlerem Progressionsrisiko (2). Dieser Empfehlung hat sich die «Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft» angeschlossen (3).

In seiner multizentrischen, randomisierten, internationalen Phase-III-Studie behandelte Motzer 750 nicht vorbehandelte mRCC-Patienten entweder mit Sunitinib oral oder mit der bisherigen Standardtherapie Interferon alpha (IFN-Alpha) subkutan. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war primärer Endpunkt und damit Hauptindikator für die Wirksamkeit. Die definierte «objektive Ansprechrate» gemäss RECIST (= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), das Gesamtüberleben, die Lebensqualität und Verträglichkeit zählten zu den sekundären Endpunkten der Studie.

Verbessertes Ansprechen und progressionsfreies Überleben

Aktualisierte, auf dem ECCO-Meeting 2007 präsentierte Daten dieser Studie (4) zeigten, dass das progressionsfreie Überleben mehr als verdoppelt werden konnte: Patienten, die mit Sunitinib behandelt wurden, hatten ein medianes progressionsfreies Überleben von 11,0 Monaten (95%-KI: 10,7; 13,4) im Gegensatz zu nur 5,1 Monaten (95%-KI: 3,9; 5,6) unter IFN-Alpha ($p < 0,001$). Das objektive Ansprechen betrug 47% im Sunitinib-Arm und 12% unter IFN-Alpha, war also unter dem Prüfpräparat etwa vervierfacht ($p = 0,000001$). Das partielle Ansprechen lag bei 45% (vs. 11%), das komplette Ansprechen bei 2% (vs. 1%). Unterschiede im Gesamtüberleben erreichten in der Interimsanalyse zwar keine statistische Signifikanz, aber einen Trend zum verlängerten Überleben unter Sunitinib.

Die Patienten mit mRCC wurden nach ihrem Progressionsrisiko in drei Risikogruppen stratifiziert (aufgestellt im Memorial Sloan-Kettering Cancer-Center, MSKCC): Zu diesen Risikofaktoren zählen niedriges Hämoglobin (unter dem Normwert), erhöhtes korrigiertes Serumkalzium ($> 10 \text{ mg/dl}$), erhöhte Laktatdehydrogenase ($> 1,5$ -facher Normwert), schlechter Performancestatus (Karnofsky $< 80\%$)

Prix Galien 2007 für Sunitinib

Die höchste Auszeichnung für pharmazeutische Entwicklungsarbeit, den von der «Medical Tribune» gestifteten Prix Galien für innovative Arzneimittel, erhielt in diesem Jahr der erste Vertreter der Multi-Tyrosinkinasehemmer Sunitinib (Sutent®). Der Preis wird in der Schweiz wie auch in anderen Ländern jedes Jahr von einer unabhängigen Jury verliehen.

Sunitinib wurde aufgrund signifikanter Studienergebnisse im Februar 2007 von der Swissmedic zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen.

Ferner ist Sunitinib seit April 2006 für die Behandlung nicht rezervierbarer und/oder metastasierter gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) zugelassen, wenn die Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit unwirksam geworden ist. Gegenwärtig wird die oral anwendbare Substanz in der Mono- und Kombinationstherapie bei weiteren soliden Tumoren untersucht, so vor allem beim Mamma-, Lungen- (NSCLC), Kolorektal- und hepatozellulären Karzinom.

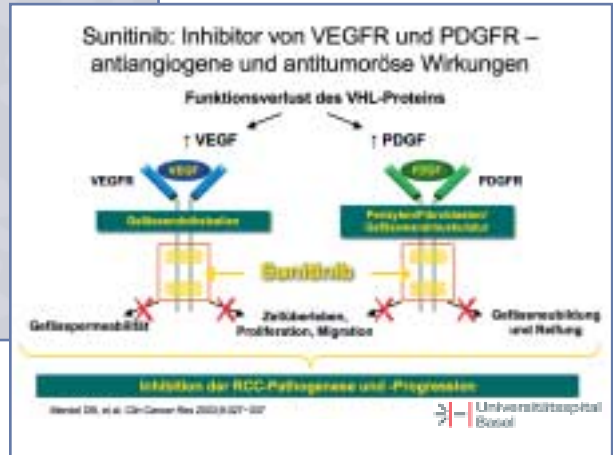
Die orale Einnahme von Sunitinib erfolgt einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten, in einer Dosis von 50 mg vier Wochen lang mit einer anschliessenden zweiwöchigen Behandlungspause vor Beginn eines neuen Therapiezyklus. Eine initiale Dosisanpassung aufgrund von Alter, Geschlecht oder Körpergewicht ist nicht erforderlich.

Medieninformation anlässlich der Preisverleihung in Zürich, 12.10.2007.

* Diese Therapien sind beim mRCC in der EU und der Schweiz nicht zugelassen.

Der Multitargeting-Wirkansatz: antiproliferative und antiangiogene Wirkung

Sunitinib verhindert nach der Bindung der Wachstumsfaktoren (Liganden) VEGF (= vascular endothelial growth factor) und PDGF- α und - β (= platelet-derived growth factor) an ihre entsprechenden Rezeptoren die Aktivierung der intrazellulär gelegenen Rezeptor-Tyrosinkinase und blockiert somit die intrazelluläre Signalkaskade zum Zellkern. Damit greift die Substanz direkt in die Vaskularisierung des Tumors ein, und es wird ein wichtiger Prozess zur Lebenserhaltung des Tumors unterbrochen. Zum anderen nimmt die Substanz – durch die Verhinderung der Aktivierung der Rezeptoren durch die Faktoren PDGF- α und - β – direkt Einfluss auf die Signalkaskade und somit auf Wachstum und Beweglichkeit der Tumorzelle. Über diesen dualen Wirkmechanismus wird folglich einerseits die Blutzufuhr des Tumors reduziert und andererseits direkt in seinen Wachstumsprozess eingegriffen.



und die Zeit von der Erstdiagnose bis zur Behandlung < ein Jahr. Die Sunitinib-Therapie erwies sich in allen drei Risikogruppen der Zytokintherapie deutlich überlegen (niedriges Risiko: 0 MSKCC-Risikofaktoren, mittleres Risiko: 1 bis 2 Faktoren, hohes Risiko: 3 bis 5 Risikofaktoren).

Signifikant mehr Lebensqualität

Die Nebenwirkungen von Sunitinib waren in der Regel leicht (Grad 1 bis 2), reversibel und durch Dosisreduktion oder entsprechende symptomatische Therapie gut beherrschbar. Fatigue vom Grad 3/4 trat signifikant häufiger bei Patienten auf, die mit IFN-Alpha behandelt wurden (12% vs. 7%, p < 0,05). Zu den häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen in der Sunitinib-Gruppe zählten Diarrhö (5% vs. 0%), Übelkeit und Erbrechen (4% vs. 1%), Hypertonie (8% vs. 1%), Hand-Fuss-Syndrom (5% vs. 0%) (p < 0,05 für alle Vergleiche). Grad-3/4-Leukopenie, -Neutropenie und -Thrombozytopenie waren häufiger in der Sunitinib-Gruppe (p < 0,05 für alle Vergleiche). Im Sunitinib-Arm brachen deutlich weniger Patienten als im Vergleichskollektiv die Studie ab.

Markant war die signifikant bessere Lebensqualität der Patienten unter Sunitinib, und zwar bezüglich des «körperlichen, sozialen, emotionalen und funktionalen Wohlbefindens». Die Lebensqualität war mittels Fragebogen ermittelt worden.

Resultate bei weit fortgeschrittener Krankheit

In der Zweitlinientherapie nach Zytokinversagen brachte eine gepoolte Analyse zweier Phase-II-Studien an 169 Patienten mit mRCC ebenfalls deutliche Ergebnisse: Es zeigte sich eine objektive Ansprechrate von 49%, ein progressionsfreies Überleben von 8,8 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von mittlerweile 23,9 Monaten. Diese aktualisierten Daten wurden auf dem ECCO-Meeting 2007 vorgestellt (5, 6). Fast 4000 schwer behandelbare mRCC-Patienten, darunter auch solche mit Hirnmetastasen, schlechtem Allgemeinzustand und über 65-jährig, wie sie im klinischen Alltag sehr häufig sind, werden derzeit in der fast abgeschlossenen, offenen, multizentrischen «Expanded-

Access-Studie» behandelt (7). Erste Auswertungen bei diesen Patienten ergaben, dass Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen ähnlich ausgeprägt sind wie jene, die in den Zulassungsstudien erhoben wurden. Dort waren meist jüngere Patienten mit besserem Allgemeinzustand behandelt worden. Die erste Zwischenanalyse ergab ferner ein mittleres progressionsfreies Überleben von 9,7 Monaten. Beispielsweise lebten die Patienten mit Hirnmetastasen (eine Subgruppe) im Mittel 5,6 Monate und über 65-jährige Patienten (eine weitere Subgruppe) 10,7 Monate – jeweils ohne Krankheitsprogression. «Die Behandlung mit Zytokinen ist obsolet geworden, da sie sehr belastend ist und geringe Wirksamkeit zeigt», meinte Herrmann. Sunitinib könne aufgrund seiner signifikanten Ansprech- und progressionsfreien Überlebensraten sowie der insgesamt guten Verträglichkeit als neuer Standard in der Erstlinienbehandlung angesehen werden, und zwar bei allen drei MSKCC-Prognosefaktoren, schloss der Onkologe aus Basel. ▲

Bärbel Hirrlé

Bei GIST seit April 2006 in der Zweitlinie zugelassen

Sunitinib ist ferner für die Behandlung des nicht reserzierbaren und/oder metastasierten malignen gastrointestinalen Stromatumors (GIST) zugelassen, wenn die Standardtherapie mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit versagt hat. Die Zulassung basiert auf einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, internationalen Phase-III-Studie unter der Leitung von George D. Demetri mit 312 Patienten, die Imatinib nicht vertrugen oder deren Tumor resistent gegen Imatinib war (8): Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), dem definierten primären Endpunkt, betrug unter Sunitinib 27,3 Wochen und lag damit deutlich über der Zeitspanne im Plazeboarm mit 6,4 Wochen. Aufgrund des deutlichen Unterschieds beim Ansprechen, der TTP und beim Gesamtüberleben wurde der Plazeboarm vorzeitig geschlossen und allen Patienten Sunitinib angeboten.

Quellen:
Satellitensymposium «RCC & GIST Falldiskussionen: Patienten-Management in der Ära der Targeted Therapies». Pfizer Oncology anlässlich der Jahrestagung der DGHO, ÖGH, SGH und SGMH 2007

sowie

3-Länder-Pressegespräch «State of the Art bei Multi-Targeting: Metastasiertes Nierenzellkarzinom», Basel, 5. Oktober 2007.

Referenzen:

1. Motzer RJ, Hutson TE, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(2): 115–124.
 2. Ljungberg B, Hanbury DC, et al.: Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol.* 2007 Jun; 51(6): 1502–1510. *Epub* 2007 Mar 28.

3. Miller K, Bergmann L, et al.: Interdisziplinäre Therapieempfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuel Urol,* 2007 Jul; 38(4): 328–330.
 4. Motzer RJ et al.: *ECCO 2007, Poster 4509.*
 5. Rosenberg JE, Michaelson MD, et al.: Sunitinib therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: updated results of two phase II trials and prognostic factor analysis for survival. *ASCO 2007. Poster 5095.*
 6. George DJ, Michaelson MD, et al.: *ECCO 2007, Poster 4517.*

7. Gore ME, Porta C, et al.: Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Preliminary assessment of toxicity in an expanded access trial with subpopulation analysis. *ECCO 2007; Abstract O#4503.*
 8. Demetri GD, van Oosterom A, Garrett CR, et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 368(9544): 1329–1338.

Prisma

Fortsetzung von Seite 33

Fortbildungskalender 2008: Onkologie

| | | |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17.06. bis 21.06.2008 Barcelona/Spanien | 10 th World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGI) | Info/Internet: http://www.worldgicancer.com/WCGI/ |
| 12.06. bis 15.06.2008 Kopenhagen/Dänemark | 13 th Congress of the European Hematology Association (EHA) | Info/Internet: http://www.ehaweb.org/congress/future_congresses |
| 26.06. bis 28.06.2008 Houston/USA | 20 th International Supportive Care Symposium (MASCC/ISOO) | Info/Internet: www.mascc.org |
| Juli: 05.07. bis 08.07.2008 Lyon/Frankreich | 20 th Meeting of the European Association for Cancer Reserach (EACR) | Info/Internet: www.ecco-org.eu |
| August: 27.08. bis 31.08. 2008 Genf | UICC 2008 World Cancer Congress | Info/Internet: www.uicc-congress.org/index.html |
| September: 10.09. bis 13.09.2008 Den Haag/Niederlande | 14 th Congress of the European Society of Surgical Oncology (ESSO) | Info/Internet: www.ecco-org.eu |
| 12.09. bis 16.09.2008 Stockholm/Schweden | 33 rd Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO) | Info/Internet: www.esmo.org/events/ |
| Oktober: 11.10. bis 15.10.2008 Wien/Österreich | Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO/SGMO/ÖGHO) | Info/Internet: http://www.oegho.at |
| 01.10. bis 06.10.2008 Berlin/Deutschland | 40 th Annual Meeting of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) | Info/Internet: www.siop2008.de |
| 21.10. bis 24.10.2008 Genf | 20 th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics | Info/Internet: www.ecco-org.eu |
| November: (ausstehend) | | |
| Dezember 06.12. bis 09.12.2008 San Francisco/USA | 50 th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) | Info/Internet: www.hematology.org |
| 11.12. bis 14.12.2008 San Antonio/USA | 31 th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) | Info/Internet: www.sabcs.org |