

*Therapie des Osteosarkoms***Innovationspreis für neuen Immunmodulator**

Erstmals seit über 20 Jahren ist mit Mifamurtid (Mepact®) wieder ein neues Medikament zur Behandlung des hochmalignen Osteosarkoms bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf dem Markt eingeführt worden. Dieser Immunmodulator konnte laut einer klinischen Studie (1) die Gesamtüberlebensrate der jungen Patienten deutlich erhöhen. Das Medikament erhielt den diesjährigen Innovationspreis der «Pharmazeutischen Zeitung».

Professor Hartmut Morck, Eschborn, Deutschland, erläuterte, weshalb die Jury aus 22 Innovationen Mifamurtid zum Favoriten kürte: «Pro Jahr erkranken in der EU rund 1200 meist junge Menschen an einem Osteosarkom. Dieser Knochentumor, der oftmals einen tödlichen Verlauf nimmt, ist selten. Daher hat Mifamurtid den Status eines Orphan-Arzneimittels erhalten. Wie eine klinische Studie, die in den USA durchgeführt wurde, belegt, kann die Zusatztherapie mit Mifamurtid die Gesamtüberlebensrate erhöhen und das relative Sterberisiko um 29% senken.» Der Geschäftsführer der Takeda Pharma GmbH, Konstantin von Alvensleben, nahm den Preis dankend entgegen: «Wir freuen uns sehr über diese Auszeichnung und sehen sie als Würdigung unseres Engagements im Bereich Onkologie. Auch in Zukunft werden wir unsere Forschungsbemühungen verstärkt auf dieses Therapiefeld konzentrieren, um neue, innovative Medikamente zu entwickeln.»

Eine seltene, aber sehr gefährliche Erkrankung

Das Osteosarkom ist ein seltener Knochentumor, der typischerweise bei Kindern und jungen Erwachsenen auftritt und oftmals einen tödlichen Verlauf nimmt. Da Osteosarkome in der Regel aus Osteoblasten entstehen, sind am häufigsten Personen betroffen, die sich in der Wachstumsphase befinden. Die meisten Tumoren treten in grösseren Strukturen wie Oberschenkel-, Schienbein- und Oberarmknochen sowie in Knochenbereichen mit schnellen Wachstumsraten auf. Prinzipiell können sich Osteosarkome in jedem Knochen mani-

festieren. Das häufigste Symptom ist Schmerz, oft verbunden mit Schwellungen und nachfolgenden Bewegungseinschränkungen. Die Mikrometastasen in der Lunge sind die hauptsächliche Lokalisation der Krankheitsprogression und die primäre Todesursache bei Osteosarkom.

Therapie früher und heute

Die gegenwärtige Therapie des Osteosarkoms besteht aus einer neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie zur Verkleinerung des Tumors und zur Verringerung des Metastasierungsrisikos. Anschliessend wird der Tumor chirurgisch entfernt, danach folgt eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie. Das Fünf-Jahres-Überleben von Patienten mit lokalisierter Erkrankung beträgt mit dieser Strategie seit Mitte der Achtzigerjahre unverändert 60 bis 65%. Eine Verbesserung ist nur durch neue therapeutische Ansätze zu erreichen.

Mit Mifamurtid steht seit Februar 2010 ein neues Medikament zur Behandlung von bösartigem Knochenkrebs zur Verfügung. Es ist zur Therapie hochmaligner, nicht metastasierter Osteosarkome bei Kindern ab zwei Jahren, Jugendlichen und jungen Erwachsenen indiziert. Das Präparat wird als intravenöse Infusion in Kombination mit anderen Arzneimitteln verwendet, nachdem der Tumor operativ entfernt worden ist. Mifamurtid ist ein synthetisches Derivat des Muramyldipeptids, eines mykobakteriellen Zellwandbestandteils. Es wirkt als Immunmodulator und aktiviert Monozyten und Makrophagen. Der genaue Wirkmechanismus beim Osteosarkom ist nicht vollständig bekannt. Vermutet wird, dass der Arzneistoff Makrophagen anregt, Zytoki-

ne und Adhäsionsmoleküle freizusetzen, welche die Krebszellen abtöten. Die empfohlene Dosis beträgt für alle Patientengruppen 2 mg/m² Körperoberfläche. Die Infusion (Dauer ca. 1 Stunde) wird 12 Wochen lang zweimal wöchentlich und anschliessend einmal wöchentlich über 24 Wochen verabreicht. Mifamurtid darf nicht gleichzeitig mit Ciclosporin oder anderen Calcineurinhemmern sowie mit hoch dosierten nichtsteroidalen Antirheumatika angewendet werden. Auch die gleichzeitige Behandlung mit Kortikoiden sollte vermieden werden.

Erhöhte Gesamtüberlebensrate unter Mifamurtid

Die Zulassung beruht auf der Phase-III-Studie MEPACT (INT-0133) mit 678 Osteosarkompatienten (1). Nach chirurgischer Entfernung des Tumors erhielten die Teilnehmer entweder Mifamurtid zusätzlich zu einer adjuvanten Chemotherapie mit drei oder vier Wirkstoffen (Doxorubicin/Cisplatin/Methotrexat mit oder ohne Ifosfamid) oder die alleinige Chemotherapie. Die Zusatztherapie mit Mifamurtid erhöhte die Gesamtüberlebensrate und senkte das relative Sterberisiko um knapp ein Drittel (29%). Die am häufigsten beobachteten grippeähnlichen Nebenwirkungen liessen sich medikamentös gut beherrschen.

«Seit Ende der Achtzigerjahre ist aus präklinischen Studien eine Wirksamkeit von Mifamurtid beim Osteosarkom bekannt. Es brauchte jedoch 20 Jahre, bis sich mit Takeda Pharma ein Unternehmen fand, das die Substanz zur Behandlung des Osteosarkoms bei Kindern und Jugendlichen auf den Markt brachte. Eine Immuntherapie von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen hat angesichts der hohen Überlebensrate ein erhebliches Potenzial, da von ihr eine Reduktion der Langzeitfolgen bisher etablierter Therapien erwartet werden kann», so Prof. Stefan Burdach, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Technischen Universität München. ▲

«Im Bereich Onkologie wird bei Takeda verstärkt gearbeitet und geforscht»

Nach jahrzehntelanger Entwicklung und Überwindung vieler technischer wie auch finanzieller Schwierigkeiten konnte Mifamurtid erfolgreich in den EU-Ländern eingeführt werden. Weitere onkologische Präparate werden derzeit erforscht und befinden sich in verschiedenen Entwicklungsphasen. Wir sprachen mit Dr. med. Nicole Dumont, Business Unit Manager Onkologie, Takeda Pharma AG, über Mepact® sowie über die «Pipeline» onkologischer Forschung.

Was hat sich für die überwiegend sehr jungen Patienten mit Osteosarkom geändert, seit Mifamurtid zugelassen und auf dem Markt erhältlich ist?

Dr. med. Nicole Dumont: Seit 20 Jahren hatte sich in der Standardtherapie des Osteosarkoms nichts mehr verändert. Beim Osteosarkom handelt es sich um eine sogenannte Ultra-Orphan-Disease, also eine sehr seltene Erkrankung. In der Schweiz werden jährlich im Schnitt 20 Neuerkrankungen diagnostiziert, in Europa sind es 1200. Bei etwa 20% der Osteosarkompatienten werden bereits bei der Diagnose Lungenmetastasen entdeckt. Trotz einer sehr aggressiven neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie (Kombination von 3 bis 4 Zytostatika) sowie vielen Fortschritten in der radikalen Resektionschirurgie bleibt das Osteosarkom eine hochmaligne Tumorart. Das Sterberisiko 5 Jahre nach der Diagnose beträgt etwa 30%.

In der bisher grössten und längsten Phase-III-Studie mit 662 neu diagnostizierten Osteosarkompatienten konnte gezeigt werden, dass Mifamurtid signifikant das Sechs-Jahres-Gesamtüberleben von 70 auf 78% verbessert und somit das Sterberisiko um nahezu 29% senkt. Dabei zeigte sich die Substanz als gut verträglich, ohne Erhöhung der klassischen Nebenwirkungen der Chemotherapie. Die Behandlung ruft lediglich häufig die typischen grippeähnlichen Symptome eines Immunmodulators hervor.

Was war Ihrer Meinung nach dafür ausschlaggebend, dass Mifamurtid in diesem Jahr den begehrten PZ-Innovationspreis erhalten hat?

Dumont: Als Preisträger steht Mifamurtid in einer Reihe mit bekannten innovativen Arzneimitteln wie Avastin® (Bevacizumab) oder Glivec® (Imatinib), welche in den vergangenen Jahren den Preis erhalten haben. Mit Mepact® ging diese Auszeichnung erstmals an ein Orphan Drug. Takeda ist sehr stolz auf diesen Preis und sieht ihn als Würdigung ihres Engagements im Bereich Onkologie sowie als Anerkennung der grössten und umfassendsten präklinischen und klinischen Forschung eines Medikamentes in einer Orphan Disease.

Eine Erweiterung des Onkologiespektrums seitens Takeda wurde im Rahmen der Preisverleihung angekündigt. Was ist derzeit bereits in der Pipeline, und wie sieht die mittelfristige Planung aus?

Dumont: Im Mai 2008 wurde Millennium von Takeda Pharmaceuticals Company Limited erworben und ist heute eine unabhängige Tochtergesellschaft unter dem Namen Millennium: The Takeda Oncology Company. Millennium ist verantwortlich für die Entwicklung einer integrierten Onkologie-«Pipeline», die 14 Produktkandidaten umfasst. Schon mit seinem ersten Präparat hat Millennium ein innovatives Wirkprinzip eingeführt: Bortezomib (Velcade®) ist in 87 Ländern für die Therapie des multiplen Myeloms bereits zugelassen. Für Takeda steht ab 2012 die Einführung des nächsten Onkologiemedikaments auf dem Plan. Der Wirkstoff heisst Brentuximab vedotin. Beantragt wird eine Zulassung für die Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms (sogenanntes Refractory-Relapse HL). Brentuximab ist eine echte Innovation mit vollständig neuem Wirkprinzip: Es handelt sich dabei um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Dieses bringt als Antikörper den Wirkstoff gezielt zu den beim HL auftretenden ent-



Dr. med. Nicole Dumont

arteten Sternberg-Reed-Zellen. Die Resultate der Phase-II-Studien in HL und ALCL (Anaplastic large cell lymphoma) werden auf dem nächsten Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie am 6./7. Dezember 2010 veröffentlicht. Mehr Details zum Wirkmechanismus von Brentuximab stehen unter http://www.seagen.com/technology_adc_tech.shtml zur Verfügung.

Bei MLN8237 handelt es sich um einen Aurora-A-Kinasehemmer zur Behandlung von hämatologischen Tumoren und Gebärmutterkrebs. Der orale Multikinaseinhibitor (anti-VEGF) Motesanib wurde gemeinsam mit Amgen entwickelt und ist für die Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) vorgesehen. Eine weitere Substanz in der Pipeline ist Orteronel (TAK 700), ein 17,20-Lyase-Hemmer zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. ▲

Frau Dumont, vielen Dank für das Gespräch!

Text und Interview: Norbert Mittermaier

Referenzen:

1. Meyers P. et al.: Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival. A report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 633-638.

Der Artikel entstand mit Unterstützung von Takeda Pharma AG.