

Therapie mit Sunitinib

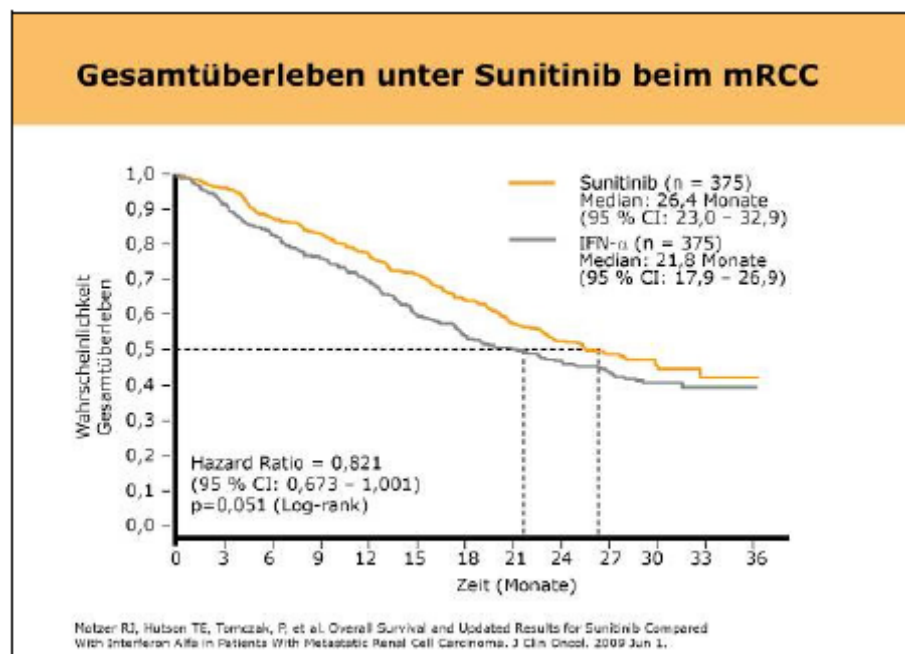
Ansprechrate ist ein entscheidendes Auswahlkriterium beim mRCC

Berlin, 30.11. 2011 – Sunitinib ist Erstlinienstandard beim mRCC, als Therapiestandard bei GIST nach Imatinib-Versagen etabliert und wird in der Behandlung von pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) eingesetzt. Mit Sunitinib wurde eine objektive Ansprechrate von 47 Prozent in einer Phase-III-Zulassungsstudie zur Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) erreicht. Bei anderen Substanzen beträgt diese etwa 30 Prozent.²⁻⁸ Dass dies auch klinisch höchst relevant ist, unterstrich Professor Dr. Kurt Miller**, Berlin, auf einer Pressekonferenz von Pfizer Oncology⁹: „Für viele Patienten ist es sehr motivierend, eine Verkleinerung des Tumors zu sehen – also zu sehen, dass ein Medikament das tut, was es tun soll. Zudem können durch Metastasen hervorgerufene Beschwerden gelindert werden.“ Darüber hinaus weisen die aktuellen Daten darauf hin, dass beim mRCC zwischen dem Ansprechen eines zielgerichteten Medikaments und dem Gesamtüberleben ein Zusammenhang bestehen könnte.¹⁰ „Und eine Verlängerung des Überlebens ist letztlich das wichtigste Ziel in der heutigen mRCC-Therapie“, sagte der Urologe.

Sunitinib sei von der deutschen interdisziplinären Konsensuskonferenz mRCC wegen der hohen Ansprechraten und der günstigen Überlebensdaten als Erstlinientherapie der Wahl bei mRCC-Patienten mit guter und mittlerer Prognose empfohlen worden¹¹, wie Professor Miller auch mit Blick auf das mediane Gesamtüberleben (OS) von 26,4 Monaten konstatierte (Abb.1).^{2,3} Rund fünf Jahre nach der Zulassung sei das Medikament außerdem bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ein „unverzichtbarer Therapiebaustein“, ergänzte Privatdozent Dr. Sebastian Bauer**, Essen. „Nach wie vor ist Sunitinib bei GIST die einzige zugelassene Therapieoption, nachdem Imatinib versagt hat oder von den Patienten nicht vertragen wurde.“ Und auch in der komplexen Therapie von pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) habe das Medikament nach seiner Zulassung¹¹ im Jahr 2010 einen wichtigen Stellenwert eingenommen, sagte Professor Dr. Dieter Hörsch**, Bad Berka⁹.

(Abb.1)

Aktuelle Daten zur Erstlinien-Therapie von Sunitinib (Sutent®) zeigten ein medianes Gesamtüberleben in der Intent-to-treat (ITT) Population unter Sunitinib von 26,4 Monaten.



(Quelle: Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak, P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Jun 1.)

Ansprechrate ist ein entscheidendes Auswahlkriterium beim mRCC

„Vor der Zulassung von Sunitinib haben wir das metastasierte Nierenzellkarzinom ausschließlich mit Immuntherapeutika behandelt. Heute ist die zielgerichtete mRCC-Therapie mit Sunitinib als ein Standard

in der Erstlinie nicht mehr wegzudenken“, verwies Prof. Miller auf den historischen Paradigmenwechsel in der mRCC-Therapie, zu dem die Zulassungserweiterung von Sunitinib auf die mRCC-Erstlinien-Therapie im Januar 2007 maßgeblich beigetragen hatte. Besonders hob er die hohe Ansprechrate von 47 % unter Sunitinib beim mRCC gegenüber 12 % bei Interferon-alpha ($p < 0,001$)³ sowie das Gesamtüberleben von 26,4 Monaten unter Sunitinib vs. 21,8 Monaten unter IFN- α ($p = 0,051$) hervor.³ Diese Wirksamkeitsdaten konnten in der Höhe im indirekten Studienvergleich bislang für kein anderes Präparat in einer Phase-III-Studie zur mRCC-Erstlinientherapie gezeigt werden.²⁻⁸ „Das war ein Grund, warum wir in der deutschen Konsensuskonferenz Sunitinib wieder für die Erstlinienbehandlung des mRCC empfohlen haben“, sagte Prof. Miller.¹¹

Neben der Bedeutung des Therapieansprechens für den unmittelbaren Behandlungsverlauf wie Motivation zu höherer Compliance, konstruktivem Umgang mit möglichen Nebenwirkungen und Linderung von Metastasenbeschwerden lassen erste Daten einen Zusammenhang zwischen Ansprechen und Gesamtüberleben in der zielgerichteten mRCC-Therapie vermuten: Katherine Krajewski und Kollegen vom Dana-Farber Cancer Institute, Boston, untersuchten mRCC-Patienten, die in der Erstlinie mit zielgerichteten Substanzen behandelt wurden, und fanden ein signifikant verlängertes Überleben (OS) bei den Studienteilnehmern, deren Tumor um mindestens 10 % in der Bildgebung geschrumpft war (OS von 32,5 vs. 15,8 Monaten; $p = 0,002$).¹⁰

Sunitinib-Therapie hat festen Platz in der Behandlung von GIST

„Trotz der anfänglich dramatischen Remissionen zeigte sich bei einem Großteil der Patienten unter Imatinib nach etwa 2 Jahren eine Progression – scheinbar ohne therapeutische Alternative“, beschrieb PD Dr. Bauer die Therapiesituation von GIST-Patienten vor fünf Jahren und damit vor der Zulassung von Sunitinib nach Imatinib-Versagen oder -Unverträglichkeit* im Juli 2006. Sunitinib ist nach wie vor die einzige zugelassene Therapieoption in dieser Situation.¹ In der Zulassungsstudie lebten die Patienten in der Sunitinib-Gruppe im Median progressionsfrei 27,3 Wochen versus 6,4 Wochen im Placebo-Arm ($p < 0,0001$).¹³ Aufgrund der deutlichen Überlegenheit von Sunitinib in der Zwischenanalyse wurde die Studie vorzeitig entblindet; alle Patienten im Placebo-Arm konnten zu Sunitinib wechseln. Diesen „Cross-Over“ berücksichtigt die RPSFT-Analyse (Rank-Preserving Structural Failure Time), die ein Gesamtüberleben von 73,9 Wochen unter Sunitinib ergab (vs. 35,7 Wochen unter Placebo; $p < 0,001$).¹³

Laut Bauer stehen nach Progress unter 400mg Imatinib prinzipiell zwei Optionen zur Verfügung: die Umstellung auf Sunitinib oder eine Imatinib-Dosiseskalation auf 800mg. Die häufigste Mutation bei GIST sei mit circa 60 % an der Exon-11-Stelle des KIT-Rezeptors, gefolgt von der Exon-9-Mutation (ca. 10 %).^{15,16} Studiendaten zur Dosiseskalation nach Progress unter 400mg Imatinib zeigten, dass Patienten mit einer KIT-Exon-11-Mutation nur zu 7 % auf eine Dosiserhöhung ansprachen, während ein klinischer Nutzen durch Sunitinib in anderen Studien bei etwa 34 % beobachtet wurde.^{17,18} „Bei GIST-Patienten ist demnach die Mutationsanalyse sehr wichtig, um eine adäquate Therapieentscheidung zu treffen“, resümierte Bauer.

Erweiterung der pNET-Therapie durch Sunitinib

„Für die Lebensqualität von Patienten mit pNET ist es das Wichtigste, keine Tumorprogression zu erleiden. Die Therapie mit Sunitinib zeigt hier eine deutliche Verbesserung“, hob Professor Hörsch die Bedeutung der Zulassung von Sunitinib für pNET* 2010 hervor und bezog sich auf Ergebnisse einer Phase-III-Studie, nach der das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten unter Sunitinib im Vergleich zur Placebogruppe 11,4 Monate versus 5,5 Monate ($p < 0,001$) betrug.¹⁹

Die Analyse des Gesamtüberlebens ergab trotz des hohen Cross-Overs von 69 % in die Sunitinib-Gruppe ein längeres medianes OS von 30,5 Monaten unter Sunitinib gegenüber 24,4 Monaten unter Placebo ($p = 0,1926$).²⁰ „Unsere Patienten berichten, dass die Nebenwirkungen unter Sunitinib tolerabel seien“, sagte der Experte. Dazu passen Studiendaten, die zeigen konnten, dass sich die Lebensqualität unter Sunitinib-Behandlung des pNET nicht wesentlich von der unter Placebo unterschied.²¹⁻²³

Entsprechend positiv fiel Hörschs Fazit aus: „Sunitinib ist angezeigt, wenn man bei gut vaskularisierten pNET über längere Zeit eine stabile Erkrankung bzw. leichte Remission erreichen will. An welcher Stelle der Einsatz erfolgt, von der Erst- bis zur Drittlinie, muss für jeden Patienten individuell entschieden werden. Der Vorteil einer frühen zielgerichteten Therapie liegt darin, dass aufgrund der sehr geringen Nephrotoxizität die Möglichkeit zu eventuellen Folgetherapien in der Regel erhalten bleibt.“

**** Die Referenten**

- Prof. Dr. Kurt Miller, Klinikdirektor der gesamten Klinik für Urologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin

- Prof. Dr. Dieter Hörsch, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Endokrinologie der Zentralklinik Bad Berka
- PD Dr. Sebastian Bauer, Leiter des Sarkomschwerpunktes am Westdeutschen Tumorzentrum, Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen

Referenzen

- (1) SUTENT® Fachinformation August 2011.
- (2) Motzer R et al. N Engl J Med 2007; 356(2):115-24.
- (3) Motzer R et al. J Clin Oncol 2009; 27(22):3584-90.
- (4) Escudier B et al. J Clin Oncol 2010; 28(13):2144-50.
- (5) Rini BI et al. J Clin Oncol 2010; 28(13):2137-43.
- (6) Sternberg CN et al. J Clin Oncol 2010; 28(6):1061-8.
- (7) Sternberg CN et al. ESMO 2010 (Präsentation LBA22).
- (8) GSK Addendum for NICE Opinion 2010.
- (9) Pressekonferenz „5 Jahre Sunitinib-Therapie: Eine Standortbestimmung“.
- (10) Krajewski K et al. European Urology 2011; 59(5):856-62.
- (11) Miller K Aktuel Urol 2011; 42:242-246.
- (12) U.S. Food and Drug Administration. Drugs.
[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm? fuseaction=Search DrugDetails](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails).
Accessed November 17, 2010
- (13) Demetri GD et al. Lancet 2006; 368:1329-38.
- (14) Demetri GD et al. ASCO 2008, #35113.
- (15) Heinrich MC ASCO 2010 (educational session).
- (16) Hornick JL et al. Hum Pathol 2007; 38(5):679-687.
- (17) Debiec-Rychter M et al. Eur J Cancer 2006; 42:1093-1103.
- (18) Heinrich MC et al. J Clin Oncol 2008; 26(33):5352-9.
- (19) Raymond E et al. N Engl J Med 2011; 364:501-13.
- (20) Raymond E et al. Poster at ASCO congress meeting, June 3-7, 2011, Chicago (Abstract 4008).
- (21) Niccoli P et al. J Clin Oncol 2010; 28:15s (Suppl; Abstract 4000).
- (22) Vinik A et al. J Clin Oncol 2010; 28:15s (Suppl; Abstract 4003).
- (23) Vinik A et al. ASCO, Chicago, June 4-8, 2010 (Abstract 4003).
- (24) Pfizer, data on file.

Quelle: Pressekonferenz „5 Jahre Sunitinib-Therapie: Eine Standortbestimmung“ im Rahmen des 8. AIO-Herbstkongresses. Berlin, 17. November 2011 – Veranstalter: Pfizer Deutschland GmbH, Berlin.

+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++