

Afinitor beim Nierenzell-Karzinom

# Gesamtüberlebensdaten für die TKI-Everolimus-Sequenz nahezu 3 Jahre

**Das Nierenzellkarzinom (RCC) ist mit 2% bis 3% aller Malignome bei Erwachsenen die siebenthäufigste Krebserkrankung bei Männern und die neunthäufigste bei Frauen (1). Pro Jahr erkranken in der Schweiz rund 800 Menschen an Nierenkrebs, das sind etwa 2% aller Krebserkrankungen. Rund zwei Drittel der Patienten sind Männer, rund ein Drittel Frauen. Die Inzidenz aller Stufen der RCC hat über die vergangenen Jahre zugenommen.**

## Systemische Therapie

Die Therapieansätze des mRCC zielen auf die Inhibition der Angiogenese ab und umfassen die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Bevacizumab, Sunitinib und Pazopanib oder Axitinib. Eine andere Option sind die mTOR Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus, wobei sich beide Substanzen in der klinischen Praxis deutlich unterscheiden, denn Temsirolimus zeigt keine konstante Inhibition des mTOR-Signalwegs, weil es im Gegensatz zu Everolimus wöchentlich appliziert wird. Temsirolimus konnte weder beim RCC noch beim Brustkrebs mit einer positiven Studie überzeugen. Eine retrospektive Beobachtungsstudie deutet daraufhin, dass Everolimus im Vergleich zu Temsirolimus mit erheblichen Einsparungen bei der Nutzung von Ressourcen einhergeht (2).

Jeder dieser Wirkstoffe hat nur eine zeitlich begrenzte Wirkung; deshalb ist eine der am intensivsten untersuchten Fragestellungen die Sequenz der Therapien.

## Zweitlinientherapie

Die Therapie mit TKI gilt als Standard für die Erstlinientherapie. Nach der Erstlinientherapie mit TKI sind sowohl Everolimus (3) als auch Axitinib(4) wirksam und haben das PFS im Vergleich zu Placebo (Everolimus) oder Sorafenib (Axitinib) wesentlich verbessert.

Am diesjährigen ASCO wurden neu die Resultate von RECORD-3 präsentiert (5). RECORD-3 ist eine randomisierte Phase-II-Studie, in der die Sequenz Everolimus-Erstlinie und Sunitinib-Zweitlinie vs. Sunitinib-Erstlinie und Everolimus-Zweitlinie bei 471 Patienten sowohl mit hellzelligem als auch nicht hellzelligem fortgeschrittenem RCC mit günstiger oder intermediärer Prognose untersucht wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Sie erhielten in der Erstlinie entweder 10mg Everolimus pro Tag (n=238) oder 50mg Sunitinib pro Tag während vier Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause (n=233). Bei Progression erfolgte ein Cross-Over in die jeweilige Zweitlinie. Primärer Endpunkt war das Erstlinien-PFS, definiert als PFS-Nichtunterlegenheit der Erstlinientherapie. Sekundäre Endpunkte waren u.a. das kombinierte PFS, die objektive Ansprechrate (ORR), das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit.

Bis zu dieser Studie gab es keine Daten, die das Gesamtüberleben für verschiedene Sequenzen der unterschiedlichen Therapieoptionen untersucht haben: RECORD-3 liefert nun erste OS-Daten zur Sequenz TKI-Everolimus bzw. Everolimus-TKI.

## Primäres Outcome

Das mediane Überleben in der Erstlinientherapie betrug unter Everolimus 7,85 Monate und

## Fazit

- RECORD-3 liefert erstmals Daten zum Gesamtüberleben bei verschiedenen Sequenzen
- Eine Nicht-Unterlegenheit im PFS wurde für Everolimus im Vergleich zu Sunitinib in der Erstlinientherapie nicht erreicht
- Die neuen Daten unterstützen den bisherigen Therapiealgorithmus beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom: Firstline Sunitinib, gefolgt von Everolimus in der Zweitlinie
- Dafür spricht auch das gute Tolerabilitätsprofil von Everolimus
- Ein gutes Ansprechen auf einen TKI kann unterschiedlich interpretiert werden: Möglicherweise ist es eine Subgruppe von Patienten, die generell auf eine Therapie gut ansprechen, oder eine Subgruppe von Patienten, die eine langsam fortschreitende Erkrankung haben. Es bleibt auch in der Diskussion, ob ein PFS von 6 Monaten als ein gutes Ansprechen definiert werden kann.
- Das Standard-Behandlungsparadigma bleibt Erstlinie Sunitinib, gefolgt von Everolimus bei Progression

unter Sunitinib 10,71, HR 1,43 (1,15–1,77). Die Unterteilung in Risikogruppen ergab für die Gruppe mit günstigem Risiko ein PFS von 11,07 Monaten unter Everolimus gegenüber 13,40 Monaten unter Sunitinib, HR 1,20 (0,83–1,75). Bei schlechtem Risiko war das PFS unter Everolimus 2,63 Monate gegenüber 2,99 unter Sunitinib, HR 1,73 (0,96–3,12). Das primäre Outcome einer Non-Inferiorität von Everolimus in der Erstlinientherapie wurde somit verfehlt und Everolimus sollte in der Erstlinientherapie nicht in Erwägung gezogen werden.

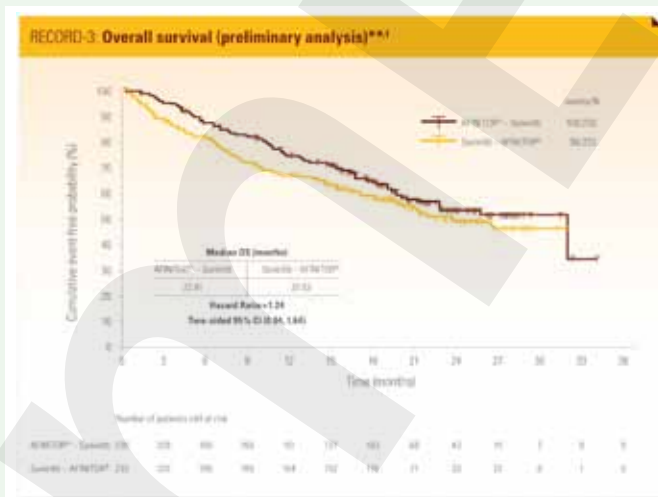
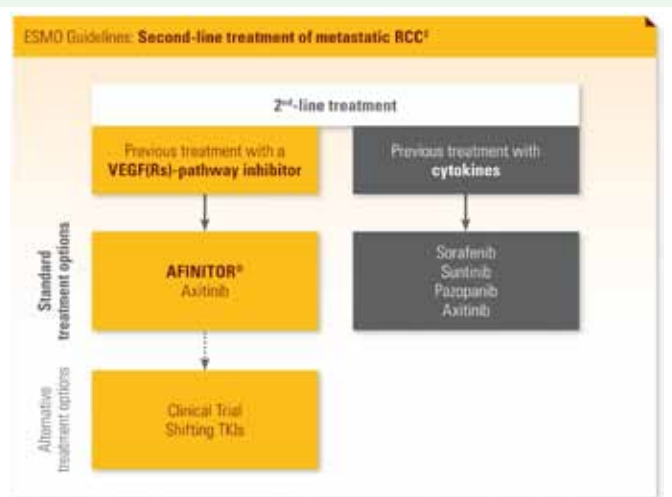


Abb. 1: Gesamtüberleben bei Sequenz Everolimus – Sunitinib vs. Sunitinib – Everolimus in der Erstlinienbehandlung des mRCC



Aktuelle Guidelines der ESMO für die Zweitlinientherapie (7)

Die in der täglichen Praxis angewendete Sequenz Sunitinib, gefolgt von Everolimus, schnitt in der Erstlinie mit 32,03 (20,5–NA) Monaten besser ab als die Sequenz Everolimus, gefolgt von Sunitinib, mit 22,41 Monaten bei einem medianen Follow-up über 22,4 Monate.

Mit RECORD-3 sind erstmals OS-Daten für die Sequenz TKI-Everolimus mit nahezu 3 Jahren Überlebenszeit verfügbar. Überlebensdaten für die Sequenz TKI TKI sind derzeit nicht verfügbar.

### Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Everolimus war mit der zulassungsrelevanten Studie RECORD-1 (3) vergleichbar. Durch einen Wechsel des Mechanismus

ändert sich ebenfalls das Nebenwirkungsprofil. Analysen der Lebensqualität haben gezeigt, dass Everolimus signifikant die Verschlechterung des Allgemeinzustandes verlängern kann – unabhängig von der Reduktion des Tumors (6).

#### Literatur:

1. Rini B et al. Renal cell carcinoma. Lancet 2009;373:1119-1132
2. Vogelzang NJ, Bhor M, Liu Z, Dhanda R, Hutson TE. Everolimus vs. temsirolimus for advanced renal cell carcinoma: use and use of resources in the US Oncology Network. Clin Genitourin Cancer. 2013;11:115-20. doi: 10.1016/j.clgc.2012.09.008. Epub 2012 Oct 12.
3. Motzer RJ et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372: 449–456
4. Rini B et al Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial- Lancet 2011;378:1931-1939
5. Motzer RJ et al.RECORD-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. ASCO Conference Chicago 2013
6. Lambea J et al. Quality of life and supportive care for patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer Metastasis Rev (2012) 31 (Suppl 1):S33–S39. DOI 10.1007/s10555-012-9357-9
7. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii65–vii71, 2012



Interview mit Dr. med. Dr. phil. Sacha Rothschild, Basel

## Neue Therapieoptionen beim Nierenzell-Karzinom

### ? Für die Therapie des metastasierten Nierenzell-Karzinoms gibt es verschiedene Optionen: Was macht den Unterschied zwischen den einzelnen Substanzen aus?

Nachdem es viele Jahrzehnte kaum Therapieoptionen für das fortgeschrittene und metastasierte Nierenzellkarzinom (mRCC: metastatic renal cell carcinoma) gab, haben sich die therapeutischen Möglichkeiten in den letzten wenigen Jahren stark gewandelt. Die neuen Medikamente könnten im Wesentlichen zwei Substanzgruppen zugeordnet werden: zum einen gibt es Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), die mehr oder weniger spezifisch verschiedene für die Tumorzellen wichtige Tyrosinkinasen hemmen, zum anderen die Inhibitoren des mammalian target of rapamycin (mTOR). Daneben kommt der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab zusammen mit Interferon-alpha zur Anwendung. Nach Einführung der TKI und mTOR-Inhibitoren spielt heute die klassische Chemotherapie kaum noch eine Rolle beim mRCC, die sehr toxische Interleukin-2 Hochdosis-therapie bleibt allenfalls eine Option für wenige, gut selektionierte Patienten. Die beiden genannten Substanzklassen unterscheiden sich nicht nur in ihrem molekularen Wirkmechanismus, sondern auch in ihrer Indikation und Zulassung basierend auf den Daten aus klinischen Studien. Im Weiteren unterscheidet sich auch das Nebenwirkungsspektrum.

### ? Was ist Ihre Therapiesequenz und nach welchen Kriterien entscheiden Sie?

Wichtigstes Entscheidungskriterium ist selbstverständlich die Evidenz basierend auf den klinischen Studien. Für die Erstlinientherapie haben wir die Zulassung für Bevacizumab mit Interferon-alpha, Pazopanib, und Sunitinib. Für Hochrisikopatienten ist zudem der mTOR-Inhibitor Temsirolimus zugelassen. Basierend auf der Vergleichsstudie (COMPARZ) und der Studie zur Patientenpräferenz (PISCES) dürfte sich Pazopanib in vielen Fällen als die bevorzugte Version durchsetzen. In der Zweitlinientherapie wurden der TOR-Inhibitor Everolimus sowie die TKI Axitinib, Pazopanib und Sorafenib untersucht. Studien, welche explizit die Sequenz untersucht haben gibt es wenige. In der RECORD-1 Studie wurde Everolimus nach einer oder mehreren Vortherapien (inklusive TKI) untersucht und zeigte gegenüber Placebo einen Benefit. Die AXIS-Studie zeigte die Überlegenheit bezüglich des progressionsfreien Überlebens von Axitinib gegenüber Sorafenib nach Versagen von Sunitinib oder Interferon. Die

RECORD-3 Studie untersuchte die Therapiesequenz Sunitinib gefolgt von Everolimus versus die umgekehrte Sequenz und zeigte keinen Vorteil für den Einsatz von Everolimus in der ersten Therapielinie. Weitere Studien zur Untersuchung der Therapiesequenz laufen zurzeit.

Im klinischen Alltag wird oft basierend auf dem Nutzen und der Verträglichkeit der Erstlinientherapie über eine Zweitlinientherapie entschieden. Aufgrund der Verbesserung der Prognose durch die Einführung der neuen Substanzen, bekommen immer mehr Patienten auch eine Drittlinentherapie.

### ? Im Rahmen Ihrer Erfahrungen: Wo sehen Sie die größten Differenzierungspunkte zwischen den TKIs und Everolimus und welche Bedeutung haben diese Unterschiede auf Ihre Therapieentscheidung?

Neben den oben erwähnten Unterschieden in ihrer klinischen Prüfung sehe ich den wichtigsten Unterschied im Nebenwirkungsprofil. Bei den TKI stehen die arterielle Hypertonie, die Diarrhoe, das Hand-Fuss-Syndrom sowie die Asthenie im Vordergrund, wobei die Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen teilweise beträchtlich sind. Bei Everolimus sind Infektionen, Dyspnoe, Mukositis, sowie Asthenie und Diarrhoe die häufigsten klinischen Probleme. Die Pneumonitis ist eine seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung der mTOR-Inhibitoren.

### ? Sie sind Teil der Gründer des RCC Net – welche Ziele verfolgt diese Plattform für das Nierenzellkarzinom?

Das RCC Net ist ein Zusammenschluss von Fachärzten, welche Nierenzellkarzinom-Patienten betreuen und in der Schweiz praktizieren. Unser Ziel sind einheitliche Qualitätsstandards in der Behandlung und Betreuung von Patienten mit Nierenzellkarzinom. So bietet das RCC fachärztlichen Kollegen an, ihre Nierenzellkarzinompatienten in einem virtuellen interdisziplinären Tumorboard vorzustellen (tumorboard@rcc.net).

### IMPRESSUM

#### Berichterstattung und Interview:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

#### Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach