

Viele gute Gründe für Everolimus (Afinitor®) in der Zweitlinientherapie

# Zur Therapiesequenz beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC)

**Das Nierenzellkarzinom ist ein sehr häufiges Malignom mit etwa 60 000 neuen Fällen und mehr als 10 000 Todesfällen in den Vereinigten Staaten. Etwa ein Drittel der Erkrankungen entwickelt sich zur metastatischen Krankheit (mRCC), die seit der Einführung der zielgerichteten Therapien initial mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wird. Viele dieser TKIs sind als Erstlinientherapie wirksam. Leider entwickelt sich nach 6-11 Monaten üblicherweise eine Resistenz und die meisten Patienten durchlaufen zumeist mindestens eine nachfolgende Therapielinie. Ein eindeutiger Konsensus bezüglich der Wahl der nachfolgenden Therapien existiert nicht. Die häufigsten Medikamente die als Zweitlinientherapie verschrieben werden sind mTOR Inhibitoren (mTORI) Everolimus und sowie die Kinaseinhibitoren Axitinib und Sorafenib. Everolimus erhielt eine Kategorie 1 Evidenz für den Einsatz nach einem TKI in den Guidelines der NCCN (1).**

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

Der Standard in der Primärtherapie sind die Tyrosinkinaseinhibitoren – Sunitib und Pazopanib (2). Die Frage nach der Therapie in der 2. Linie nach einem Versagen der TKIs bleibt aber immer noch spannend – ist ein weitere TKI oder ein Mechanismuswechsel auf einen mTOR Inhibitor die richtige Wahl?

Es gibt bis heute keine Studien zum direkten Vergleich von Everolimus und Axitinib in einer Zweitlinienbehandlung.

Zwei neuere Publikationen könnten diese Lücke im Hinblick auf die Therapiesequenz beim mRCC schliessen. Anhand von „real world“ Daten in einer retrospektiven Studie untersuchten Wong et al die Therapiesequenz TKI-TKI oder TKI-Everolimus bzw TKI-Tem-

sirolimus (3). Dabei wurden Daten eines repräsentativen Patienten-Panels verschiedener Onkologen bezüglich Gesamtüberleben (OS), progressionsfreiem Überleben (PFS), Einfluss des Ansprechens in der 1st line und Verträglichkeit retrospektiv analysiert. Achtundsechzig Prozent erhielten Sunitinib und die übrigen Sorafenib oder Pazopanib als initiale TKI-Behandlung. Es wurden hierbei 233 Patienten mit Everolimus, 178 Patienten mit Temsirolimus und 123 Patienten mit Sorafenib in der 2. Linie nach initialem TKI behandelt. Die Behandlung mit Everolimus als Zweitlinientherapie ging mit einer signifikanten Verlängerung des OS und des PFS im Vergleich zu TKI-TKI Therapiesequenz einher (Tab. 1). In dieser randomisierten Phase 2 Studie konnte die Sequenz von TKI (Sunitinib) gefolgt von der mTOR Inhibition (Afinitor) ein Gesamtüberleben von 32 Monaten zeigen (4).

Wong et al (3) haben auch die Frage untersucht, ob das PFS unter dem 1st line TKI ein prädiktiver Faktor für die Wirksamkeit (PFS) der 2nd line ist: Es zeigte sich, dass PFS in der Primärtherapie kein prädiktiver Marker für die Wahl der Zweitlinientherapie ist, da die Patienten aufgrund ihrer eher langsam progredienten Erkrankung und nicht aufgrund des Wirkmechanismus der Therapie gut ansprechen. Diese Patienten zeigen auch in der Zweitlinientherapie ein gutes Ansprechen, sowohl mit TKI als auch mit Everolimus.

Wichtig ist, dass Everolimus und Temsirolimus nicht austauschbar sind – verschiedene Dosierung unterschiedliche Applikationsroute (oral vs intravenös), tägliche vs wöchentliche Einnahme.

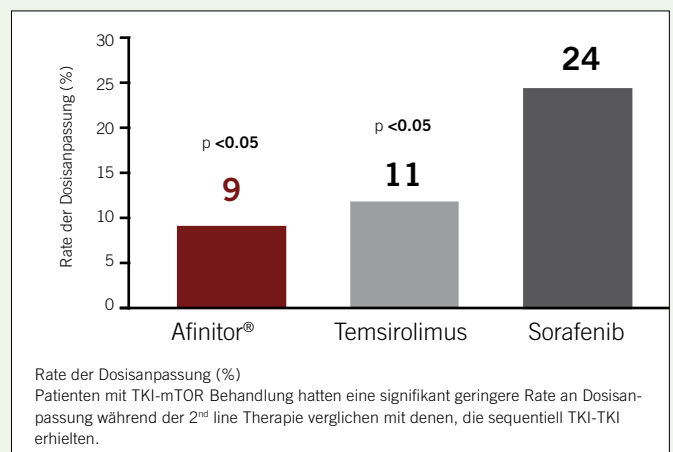
Die geringe Rate an Dosisanpassungen in der Zweitlinientherapie mit Everolimus sprechen für eine bessere Verträglichkeit für dieses Medikament. Insgesamt unterstützen diese „real-world“ Daten die Annahme, dass die Wahl der Behandlung das Outcome beim mRCC beeinflussen kann und unterstreichen die Notwendigkeit bei der Behandlung die Evidenz für einzelne Medikamente anstatt für ganze Medikamentenklassen in Betracht zu ziehen.

## Verträglichkeit und Lebensqualität entscheidend

In Abwesenheit kurativer Behandlungsmöglichkeiten ist die Erhaltung der Lebensqua-

Afinitor® vs. TKI (Sorafenib)	HR
Patienten mit 1 <sup>st</sup> Linien TKI-Dauer < 6 Monate	0.65
Patienten mit 1 <sup>st</sup> Linien TKI-Dauer ≥ 6 Monate	0.50
<b>Dauer 1<sup>st</sup> Linie TKI</b>	
≥ 6 Monate vs. < 6 Monate	0.56

**Tab. 1: Vergleich des OS zwischen der 2nd line Therapie Afinitor vs Sorafenib: Subgruppenanalyse stratifiziert nach 1st line-TKI-Dauer**



**Abb. 1: Bessere Verträglichkeit für Afinitor® in der 2<sup>nd</sup>-line vs TKI (3)**

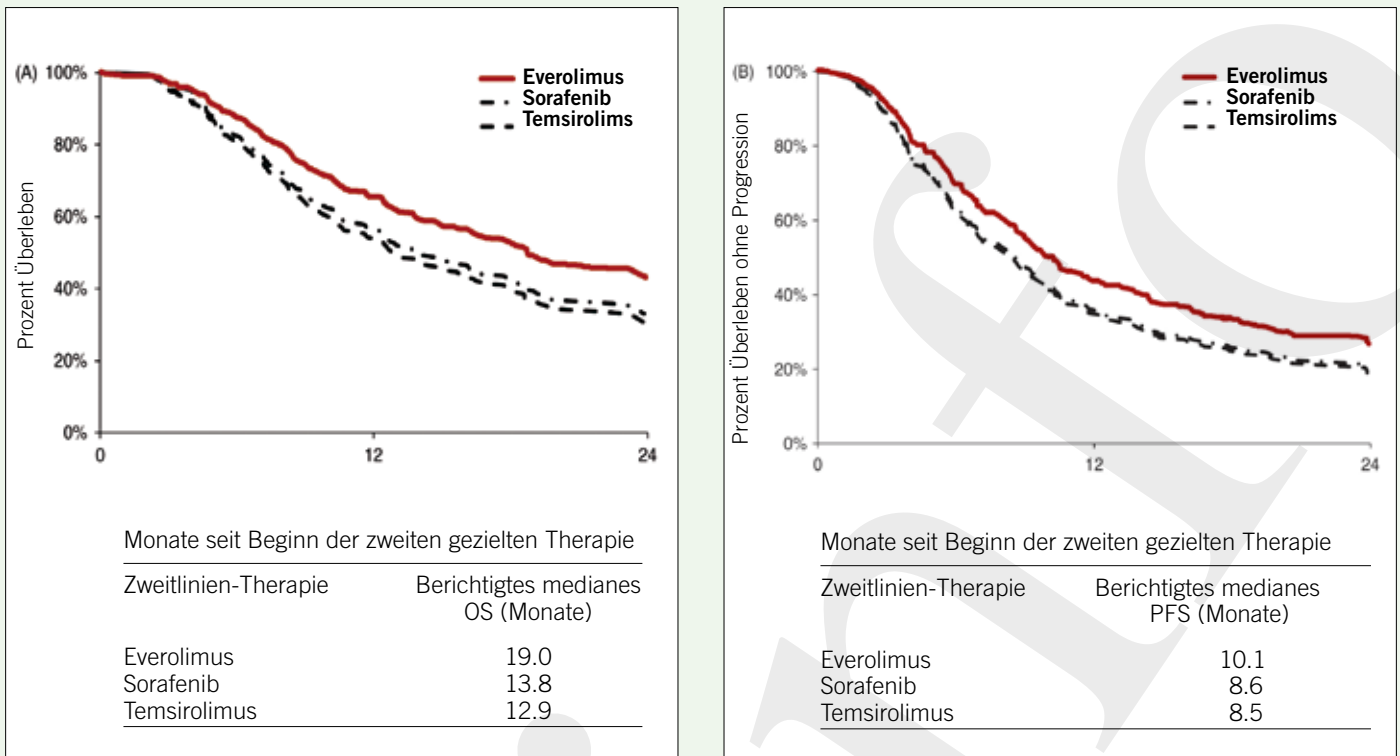


Abb. 2: Adjustiertes Gesamtüberleben (A) und adjustiertes progressionsfreies Überleben (B) bei gezielter Zweitlinientherapie

lität im Verlaufe der Krebsbehandlung eines Patienten eines der wichtigsten Ziele. Die Erhaltung der Lebensqualität bei guter Wirksamkeit mit einer flexiblen und einfachen Dosierung sollte eine Priorität haben. Calvo E et al (4) stellen in einem Review die Verträglichkeit und die Lebensqualität bei der Entscheidung über die Zweitlinientherapie sogar vorne an. Die Autoren verglichen die Sequenz TKI-mTOR Inhibitor mit der TKI-TKI-Sequenz. Everolimus und Axitinib sind die beiden einzigen derzeit für die Therapie nach der Erstlinientherapie zugelassenen Medikamente. In Phase III Studien haben beide Medikamente nach der Erstlinientherapie die Krankheitsprogression verzögert, wobei ein Vergleich dieser Studien aufgrund sehr unterschiedlicher Patientenpopulationen nicht zulässig erscheint.

### Dosisreduktion und Unterbrüche vermeiden

Die kumulative Toxizität bei der sequenziellen Anwendung von TKIs kann aber zu einer grösseren Anzahl von Unterbrüchen oder Dosisreduktionen oder zu einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen führen- wie auch von Wong et al mit der Anzahl der Dosisanpassungen gezeigt. Während Everolimus einen Vorteil bezüglich Verträglichkeit aufweist, geht Axitinib mit einer höheren

Ansprechrate und einem ähnlichen PFS Nutzen einher. Ausgewiesene Überlegenheit kann aber nicht zur Medikamentenwahl beim mRCC angewandt werden. „Die therapeutische Planung verlangt von uns eine Langzeitbetrachtung der Patientenbehandlung, welche die Lebensqualität und ein Gleichgewicht zwischen Symptomkontrolle und Umgang mit unerwünschten Ereignissen, sowie die Vermeidung unnötiger Therapieunterbrüche oder von Dosisreduktionen beinhaltet“, stellen die Autoren fest. Ein wirksames Arzneimittel wie Everolimus für die Drittlinien-Therapie aufzusparen, unter möglicher Abnahme seiner Wirkung, scheint ein falscher Ansatz zu sein. Die rezente GOLD-Studie (4) legt ausserdem nahe, dass ein TKI in der Drittlinientherapie wirksam sein kann, womit ein geeigneter Behandlungspfad für die Patienten, nämlich die Sequenz TKI-mTORI-TKI, bereit steht.

#### Literatur:

1. NCCN Guidelines
2. Motzer RJ et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med.* 2014 May 1;370(18):1769-70
3. Wong MK et al Comparative outcomes of everolimus, tamsirolimus and sorafenib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a US medical record review. *Curr Med Res Opin* 2013:1-9
4. Calvo E et al. Controversies in renal cell carcinoma: Treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Eur J Cancer* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.007>

### Fazit

- In der retrospektiven Studie an Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, welche als Erstlinientherapie einen Tyrosinkinaseinhibitor erhalten hatten, ergab die Behandlung mit Everolimus ein signifikant längeres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben verglichen mit Sorafenib und Tamsirolimus
- Das progressionsfreie Überleben, das mit der 1st line Therapie erreicht wurde, ist kein prädiktiver Marker für die Wirksamkeit der 2nd line Therapie
- Everolimus ergab eine deutlich geringere Rate an Dosisanpassungen in der Zweitlinientherapie, was für eine bessere Verträglichkeit spricht
- Verträglichkeit und Lebensqualität stellen ein wichtiges Kriterium bei der Wahl des Medikaments für die Zweitlinientherapie dar

### IMPRESSUM

#### Berichterstattung:

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

#### Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzerverlag **medinfo** AG, Erlenbach