Galenus-Preis-Bewerber: Zytiga® hemmt Androgensynthese in allen Geweben

Ein Androgenentzug reduziert bei Prostatakarzinom-Patienten die Konzentration des Prostata-spezifischen Antigens (PSA), führt zur Tumorregression und lindert die tumorbezogenen Symptome. Jedoch verliert die herkömmliche antihormonelle Behandlung mit der Zeit ihre Wirksamkeit. Diese Tumoren als „hormonrefraktär“ zu bezeichnen, ist aber nicht korrekt: Trotz der antihormonellen Therapie treiben weiterhin Androgene das Tumorstadium an. Denn bislang wurde lediglich die Hormonproduktion der Hoden unterbunden, nicht jedoch die der Nebennieren und die intratumorale Synthese. Die Orchiektomie und medikamentöse Therapie mit Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH)-Rezeptor-Agonisten führt zu Serum-Testosteron-Spiegeln von 20–50 ng/dl. Abirateronacetat (Zytiga®) dagegen

reduziert die Androgenspiegel unter die Nachweisgrenze kommerzieller Testverfahren (unter 1 ng/dl).

Dies verlängert bei Männern mit metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), das während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progressiert ist, signifikant das Überleben, reduziert Schmerzen, Fatigue und Frakturrisiko. Mit den genannten Indikationskriterien ist Abirateronacetat in Kombination mit Prednison/Prednison seit September 2011 in der EU zugelassen. Zulassungsrelevant war eine Phase-III-Studie mit 1.195 mCRPC-Patienten, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-Therapie weiter fortschritt. Die Pa-

tienten erhielten zusätzlich zu 10 mg Prednison entweder 1.000 mg Abirateronacetat pro Tag oder Placebo bis eine Progression, basierend auf PSA-Spiegeln, Bildgebung und klinischen Befunden, festzustellen war. Nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 12,8 Monaten war die Gesamtüberlebensrate in der Verumgruppe mit 14,8 Monaten signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 10,9 Monaten. Dieser Effekt war konsistent in allen Subgruppen zu beobachten. Auch alle sekundären Studienendpunkte fielen zugunsten der Interventionsgruppe aus. Die PSA-Respondderate, definiert als ein mindestens 50 %-iger Rückgang im Vergleich zum Ausgangswert, lag bei 38 und 10 %. Die Zeit bis zur PSA-Progression betrug 10,2 versus 6,6 Monate und die progressionsfreie Überlebenszeit, ermittelt anhand bildgebender Verfahren, 5,6 versus 3,6 Monate.

Eine mindestens 30 %-ige Schmerzlinderung war bei 44 % der mit Verum behandelten und bei 27 % der mit Placebo behandelten Patienten festzustellen. Unter Abirateronacetat zeigte sich auch signifikant häufiger eine klinisch relevante Besserung der Fatigue (57,6 % der Patienten), die häufig bei fortgeschrittenen Tumoren beobachtet wurde, als im Placebo-Arm (40,3 %).

Thomas Meißner

Nierenzellkarzinom: Tivozanib punktet bei progressionsfreiem Überleben

Neue Daten zum Nierenzellkarzinom von der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago, USA: Tivozanib, ein neuer einmal täglich oral einzunehmender Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), hat den primären Endpunkt der TIVO-1-Studie („Tivozanib Versus Sorafenib in 1st line advanced RCC“) erreicht: Mit 11,9 Monaten zeigte Tivozanib im Vergleich zu Sorafenib mit 9,1 Monaten eine signifikante Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Gesamtpopulation (Intention to treat) [Motzer R et al. Abstr 4501, ASCO 2012]. Tivozanib ist damit die erste Therapieoption, die ein medianes PFS von mehr als einem Jahr bei therapie-naiven Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom („renal cell carcinoma“, RCC) erzielte (präspezifizierte Subanalyse).

Die Subgruppe der therapie-naiven Patienten machte etwa 70 % der Gesamt-Studienpopulation aus. Der Wirksamkeitsvorteil von Tivozanib im Vergleich zu Sorafenib stimmt in den Subgruppen der Studie überein. Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug unter Tivozanib 33 % im Vergleich zu 23 % unter Sorafenib. TIVO-1 ist eine weltweite, randomisierte klinische Phase-III-Überlegenheitsstudie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Tivozanib mit dem zugelassenen Wirkstoff Sorafenib bei 517 Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersuchte. Alle Patienten hatten sich zuvor einer Nephrektomie unterzogen und hatten keine Targeted Therapy erhalten.

Tivozanib war allgemein gut verträglich. Die häufigste unter Tivozanib berichtete Nebenwirkung (alle Schweregrade/≥ Grad 3) war Bluthochdruck (Tivozanib: 44 %/25 % versus

Sorafenib: 34 %/17 %), ein gut kontrollierbarer Gruppeneffekt von VEGFR-(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)-Inhibitoren. Die häufigste unter Sorafenib berichtete Nebenwirkung war das Hand-Fuß-Syndrom (Tivozanib: 13 %/2 % versus Sorafenib: 54 %/17 %). Die Rate an Therapieunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen betrug unter Tivozanib 18 %, unter Sorafenib 35 %; Dosisreduktionen erfolgten unter Tivozanib bei 14 % der Patienten, unter Sorafenib bei 44 %.

Prof. Kurt Miller, Berlin, sagte: „Diese Daten sind ermutigend, da sie zeigen, dass Tivozanib nicht nur ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben im Vergleich zum aktiven Komparator ermöglicht, sondern es scheint darüber hinaus niedrige Raten belastender unerwünschter Wirkungen, die einen großen Einfluss auf die Patienten haben, herbeizuführen.“

Nach Informationen von Astellas, München