

## DGU 2014: mRCC - Axitinib als wirksame Weiterbehandlungsoption nach vorangegangener Sunitinib-Therapie etabliert

**Auch nach Versagen der Erstlinien-Therapie ist beim metastasierten Nierenzellkarzinom die Fortführung der Behandlung für den Patienten wichtig und kann zu einer besseren Prognose führen, so das Fazit auf einem von Pfizer Oncology veranstalteten "Meet-the-Expert" beim diesjährigen DGU-Kongress in Düsseldorf. Doch nur ungefähr die Hälfte aller behandelten Patienten erhält auch tatsächlich eine Zweitlinien-Therapie (1,2). "In der mRCC-Therapie befinden wir uns nicht in einer Palliativsituation. Vielmehr gilt es, so lange und so wirksam wie möglich gegen die Tumorerkrankung vorzugehen und aus jeder Therapielinie das Maximum an Effektivität herauszuholen", sagte Prof. Dr. Manuela Schmidinger, Wien, mit Blick auf die deutliche Verbesserung der Therapiesituation beim mRCC seit Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI).**

Eine besonders herausfordernde Therapiesituation sei es, wenn die Standardtherapie Sunitinib (Sutent®) in der mRCC-Erstlinie keine Wirksamkeit mehr zeige. "Dann ist ein Wechsel zu dem hochpotenten TKI der zweiten Generation Axitinib eine Option, die Therapie wirksam weiterzuführen", sagte sie. Bei einem Therapiestart mit Sunitinib gefolgt von einer Zweitlinien-Therapie mit Axitinib zeigten sich mediane Überlebenszeiten von 33,7 Monaten. Axitinib ist ein effektiver TKI, der zur Zweitlinien-Therapie nach vorangegangener Behandlung mit Sunitinib oder einem Zytokin zugelassen ist. Als TKI der zweiten Generation ist Axitinib durch eine höhere Selektivität für die Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Rezeptoren 1, 2 und 3 gekennzeichnet und hat gegenüber diesen Rezeptoren eine höhere Potenz als andere derzeit für die mRCC-Therapie zugelassene VEGFR-TKIs. In vitro liegt die Konzentration (IC50) von Axitinib zur Inhibition dieser Rezeptoren im picomolaren Bereich.

Patienten, die mehrere Therapielinien erhalten, leben länger (2). Deshalb ist es in der modernen mRCC-Therapie angezeigt, die Behandlung nach der Erstlinien-Therapie wirksam fortzuführen. Dabei sei es laut Prof. Schmidinger wichtig, das Wirksamkeitspotenzial des jeweils eingesetzten Medikaments in jeder Therapielinie maximal auszuschöpfen. "Spricht ein Patient auf eine bestimmte Therapie an, sollte er so lange wie möglich auf dieser Therapie gehalten werden", betonte Frau Prof. Schmidinger. Versagt die Erstlinien-Therapie, stellt sich die Frage nach der richtigen Zweitlinien-Therapie. "Auch in der Zweitlinie wähle ich den Klassenbesten, denn eine wirksame Behandlung und das möglichst lange Überleben meiner Patienten steht für mich in jeder Therapielinie im Mittelpunkt", berichtete Prof. Schmidinger aus ihrer klinischen Praxis.

Für eine wirksame Therapie in der Zweitlinie steht nach vorangegangener Behandlung mit Sunitinib oder einem Zytokin der hochspezifische VEGFR-Inhibitor Axitinib zur Verfügung. Evidenz für diese Therapieentscheidung

liefert die AXIS-Studie, in der das Wirksamkeitspotenzial der Sequenz "Sunitinib gefolgt von Axitinib" belegt ist. Dabei zeigte sich Axitinib als TKI der zweiten Generation dem TKI Sorafenib beim progressionsfreien Überleben (PFS, primärer Endpunkt) signifikant überlegen. Axitinib verlängerte das PFS in der Gesamtpopulation auf 6,8 Monate im Vergleich zu 4,7 Monaten unter Sorafenib (HR=0,67 [95 %-KI: 0,56-0,81];  $p < 0,0001$ ). Das PFS betrug bei Sunitinib-vorbehandelten Patienten unter Axitinib 4,8 und unter Sorafenib 3,4 Monate (HR=0,74 [95 %-KI: 0,58-0,94];  $p = 0,0063$ ). Bei Zytokin-vorbehandelten Patienten war das mediane PFS 12,0 vs. 6,6 Monate (HR=0,52 [95 %-KI: 0,38-0,72];  $p < 0,0001$ ) (4). Ein weiteres Ergebnis der AXIS-Studie: Die Wirksamkeit von Axitinib war nicht abhängig von der Dauer der Vortherapie. So zeigte Axitinib auch nach kurzer Vortherapie mit Sunitinib Wirksamkeit. Eine aktuelle Post hoc-Analyse der AXIS-Studie zeigt, dass bereits heute bei einem Therapiestart mit Sunitinib gefolgt von einer Zweitlinien-Therapie mit Axitinib mediane Überlebenszeiten von 33,7 Monaten möglich sind.

Um die Therapie in der Zweitlinie für den Patienten so effektiv wie möglich zu gestalten, spielt neben der Wahl der wirksamsten Medikation auch das Therapiemanagement eine wichtige Rolle. "Hier müssen wir neben der individuellen Anpassung der Dosierung auch relevante prädiktive Marker nutzen", betonte Schmidinger. Die Hypertonie sei beim mRCC ein Zeichen dafür, dass die TKI-Therapie anspricht, berichtete die Onkologin von ihren Erfahrungen. Während jeder Therapielinie ist professionelles Umgehen mit Nebenwirkungen unumgänglich, aber durch frühes Einbeziehen des Patienten gut in den Griff zu bekommen. In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie "AXIS" wurde die Behandlung mit Axitinib im Vergleich zu Sorafenib nur halb so häufig aufgrund therapiebezogener unerwünschter Ereignisse abgebrochen (4 vs. 8%). Axitinib zeichnet sich vor allem auch durch ein sehr gut definiertes Nebenwirkungsspektrum aus. So treten unter der Axitinib-Therapie am häufigsten Diarrhö, Hypertonie, Müdigkeit, verminderter Appetit, Übelkeit und Dysphonie auf (6), die ein adäquates Nebenwirkungsmanagement erfordern. Auch prophylaktisch kann bereits gegen das Auftreten vieler Nebenwirkungen hingewirkt werden. So sollte in jeder Phase der Therapie eine gute Lebensqualität gewährleistet werden können.

Literaturhinweise:

- (1) Fachpressegespräch Pfizer Oncology Deutschland. „Meet-the-expert: In der Zweitlinie effektiv weiterbehandeln – Beispiele aus der klinischen Praxis des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC)“, 02.10.2014, Congress Center Düsseldorf.
- (2) Heng DYC et al. First-, second-, third-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): benchmarks for trials design from the International mRCC Database Consortium (IMDC). ASCO 2013 Annual Meeting, Abstract 4586.

Quelle: Pfizer