

EU-Zulassung für Everolimus zur Behandlung Erwachsener mit bestimmten fortgeschrittenen GI- und Lungen-NET

Afinitor[®] schließt mit seiner Zulassungserweiterung laut Fachinformation eine therapeutische Lücke bei Patienten mit progressiven fortgeschrittenen, nicht-funktionellen GI- und Lungen-NET und ist für Lungen-NET in dieser Form die erste und derzeit einzige zugelassene Therapie (1). Nicht-funktionelle GI- und Lungen-NET sind seltene Krebsformen und werden oft erst in fortgeschrittenen Stadien mit schlechter Prognose diagnostiziert (2,3). Afinitor ist nun in der EU zur Behandlung der drei häufigsten Formen von fortgeschrittenen NET zugelassen (1,4).

Die Europäische Kommission hat Afinitor[®] (Everolimus) zur Behandlung von progressiven, inoperablen oder metastasierten, gut differenzierten (Grad 1 oder Grad 2), nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumoren (NET) des Gastrointestinal (GI)-Trakts oder der Lunge bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zugelassen (5). Everolimus ist die erste und derzeit einzige, in allen 28 Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) – Island und Norwegen eingeschlossen – zugelassene Therapie für diese Art von Lungen-NET und eine der wenigen Therapieoptionen für diese Art von GI-NET. Damit wird die bis dato bestehende therapeutische Lücke geschlossen.

Grundlage für die Zulassung seitens der Europäischen Kommission waren die Daten der Phase-III-Studie RADIANT-4. Untersucht wurden dabei die Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus bei Patienten mit progressiven, inoperablen oder metastasierten, lokal fortgeschrittenen, gut differenzierten (G1 oder G2), nicht-funktionellen NET des GI-Trakts oder der Lunge gegen Placebo. Unter der Behandlung mit Everolimus zeigte sich ein um 7,1 Monate verlängertes medianes progressionsfreies Überleben (PFS) versus Placebo: median 11,0 Monate für Everolimus (95%-KI: 9,2-13,3; zentrale Auswertung) vs. 3,9 Monaten in der Vergleichsgruppe (95%-KI: 3,6-7,4). Zudem reduzierte sich das Progressionsrisiko versus Placebo um 52% (HR= 0,48; 95%-KI 0,35-0,67; $p < 0.00001$) (6). Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (Inzidenz $\geq 20\%$) unter Everolimus waren im Vergleich zu Placebo Stomatitis (63% vs. 19%), Diarrhö (31% vs. 16%), Fatigue (31% vs. 24%), Infektionen (29% vs. 4%), Hautausschlag (27% vs. 8%) und periphere Ödeme (26% vs. 4%) (6).

Neuroendokrine Tumoren - divers und oftmals spät diagnostiziert

Neuroendokrine Tumoren bezeichnen eine Krebsart, die sich aus neuroendokrinen Zellen im gesamten Körper entwickeln. Am häufigsten entstehen sie im GI-Trakt, in der Lunge oder im Pankreas (2,4). NET können in funktionell und nicht-funktionell aktive Tumoren unterteilt werden (7). Der Großteil der NET-Patienten (72%) leidet unter nicht-funktionell aktiven Tumoren. Diese sind charakterisiert durch Symptome infolge des Tumorwachstums: Darmverschluss, Schmerzen und Blutung bei GI-NET sowie Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Pneumonie bei Lungen-NET (7 - 11). Die funktionell aktiven NET gehen dagegen mit Beschwerden infolge einer Hormonüberproduktion oder anderer Stoffe einher (7). 5 bis 44% (abhängig von der Tumorlokalisation) der Patienten mit GI-NET und 28% der mit Lungen-NET haben bei Diagnose ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, d. h. der Krebs hat sich auf andere Bereiche im Körper ausgeweitet und die Behandlungsoptionen für diese Patienten sind begrenzt (2,4). Progression, ein weiteres Wachstum oder eine Streuung des Tumors sind typischerweise mit einer schlechten Prognose assoziiert (12).

Im Februar erteilte die U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung für Everolimus für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressiven, gut differenzierten (Grad 1 oder 2), nicht-funktionellen NET des GI-Trakts oder der Lunge, die inoperabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert sind. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat im April 2016 Everolimus zur Behandlung von progressiven, inoperablen oder metastasierten, gut differenzierten (Grad 1 oder Grad 2), nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumoren des GI-Trakts oder der Lunge bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung empfohlen (13).

Quelle: Novartis

Literatur:

- (1) Fachinformation Afinitor[®] ; Stand: Mai 2016
- (2) American Cancer Society. *Gastrointestinal Carcinoid Tumors*. Online unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003102-pdf.pdf>. Letzter Zugriff: 02.06.2016.
- (3) American Cancer Society. *Lung Carcinoid Tumors*. Online unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003117-pdf.pdf>. Letzter Zugriff: 02.06.2016.
- (4) Yao J et al.: *One hundred years after "Carcinoid:" Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States*. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3063-72.
- (5) Novartis data on file.
- (6) Yao J et al.: *Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. *The Lancet*. 2016; 387(10022):968-977.
- (7) Öberg K et al.: *Gastrointestinal neuroendocrine tumors*. *Annals of Oncology*. 2010; 21:vii72-vii80.
- (8) Choti M.A. et al.: *Prevalence of functional tumors in neuroendocrine carcinoma: An analysis from the National Comprehensive Cancer Network Neuroendocrine Tumors database*. *The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) Symposium*. October 2012, San Diego, US.
- (9) Modlin I et al.: *Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:1282-1289.
- (10) Modlin I et al.: *Current status of gastrointestinal carcinoids*. *Gastroenterology*. 2005; 128:1717-1751.
- (11) Wolin EM: *Challenges in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine tumors of the lung (typical and atypical carcinoid): Current status and future considerations*. *The Oncologist*. 2015; 20:1123-1131.
- (12) National Cancer Institute. *"NCI Dictionary of Cancer Terms."* Online unter: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. Letzter Zugriff: 02.06.2016.
- (13) European Medicines Agency. *Summary of opinion, 28 April 2016*. Online unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001038/WC500205476.pdf. Letzter Zugriff: April 2016.