

mCRPC: Phase-III-Studie bescheinigt Radium-223 gute Wirksamkeit

Ergebnisse aus mehreren Praxisstudien zu Xofigo[®] (Radium-223-dichlorid) sind beim 11. Internationalen Symposium zu Targeted-Alpha-Therapien (TAT11) in Ottawa, Kanada, vorgestellt worden. Dazu gehören Daten aus einer retrospektiven US-Studie zu Radium-223 in der Praxisanwendung, die eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen um 21,2 Monate zeigten. Dies bestätigt den OS-Vorteil*, der im Radium-223-Behandlungsarm in der Phase-III-Zulassungsstudie ALSYMPCA beobachtet wurde (1,2).

Zusätzlich belegen Ergebnisse aus der prospektiven Praxisstudie des ROTOR-Registers mit 300 niederländischen Patienten (3,4), dass Patienten, die Radium-223 erhielten, bei günstigem Sicherheitsprofil von einem längeren OS profitierten, ähnlich wie in der ALSYMPCA-Studie (5). Diese Ergebnisse fußen auf weiteren ROTOR-Registerdaten, die zeigen, dass eine Behandlung mit Radium-223 die Lebensqualität von Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen bei einer stabilen Schmerzsituation aufrechterhält (6).

„Diese Überlebensdaten aus dem Praxisalltag bestätigen die vorliegenden klinischen Ergebnisse und die Sicherheit sowie den klinischen Nutzen von Radium-223 in der Praxisanwendung“, sagte Dr. Daniel George, North Carolina, USA. „Studien wie diese sind für fundierte Behandlungsentscheidungen wichtig und bieten Ärzten zusätzliche Sicherheit, dass die Anwendung von Radium-223 bei Patienten mit mCRPC und Knochenmetastasen lebensverlängernd sein und gleichzeitig die Lebensqualität aufrechterhalten kann.“ „Durch die gut erforschte Anwendung von Radium-223 im Praxisalltag hat sich die zielgerichtete Alphatherapie über viele Jahre in Hinblick auf einen deutlichen Nutzen der Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom bewährt. Wir forschen weiter am breiteren Potenzial zur Verbesserung des Lebens von Patienten mit mCRPC: Dies geschieht durch laufende klinische Studien zu Radium-223 in Kombination mit anderen etablierten Behandlungen für das Prostatakarzinom“, sagte Dr. Volker Wagner, Bayer. „Zudem forschen wir am Potenzial von zielgerichteten Thorium-Konjugaten – einer neuen Plattform, die auf unseren umfangreichen Erfahrungen im Bereich der zielgerichteten Alphatherapien aufbaut und zu einem weiteren wichtigen Behandlungsansatz für verschiedene Krebsarten werden kann.“

Zielgerichtete Thorium-Konjugate (TTC)

Zielgerichtete Thorium Konjugate (TTC) stellen eine neue Entwicklung im Bereich der zielgerichteten Alphatherapien (TAT) dar, durch die Alphateilchen selektiv an bestimmte Tumoren abgegeben werden. Thorium-227 ist ein wirkungsstarkes Alpha-Radionuklid, das energiereiche Alphateilchen freisetzt. Komplexiert mit einem Chelator bildet es ein zielgerichtetes Molekül wie einen Antikörper. So kann Thorium-227 direkt zum Tumor transportiert werden. Das ermöglicht eine sehr zielgerichtete Schädigung des Tumors, die ein Absterben der Krebszellen bewirkt, ohne das umgebende gesunde Gewebe übermäßig zu schädigen.

Während des TAT11-Symposiums stellte Bayer präklinische Forschungsergebnisse zur Untersuchung von 3 seiner TTC bei schwer zu behandelndem Brust- und Prostatakarzinom sowie Mesotheliom vor. Das erste vorgestellte Poster befasste sich mit den pharmakokinetischen In-vivo-Eigenschaften von mit Thorium-227 markierten

Mesothelin(MSLN)-Antikörper-Chelator-Konjugaten verglichen mit einer Markierung mit Zirconium-89.

MSLN ist in vielen soliden Tumoren exprimiert, darunter Mesotheliom sowie Bauchspeicheldrüsen- und Eierstockkarzinom. Die Studie zeigte, dass die Kombination von Thorium-227- und Zirconium-89-Konjugaten Bildgebung und Therapie durch die selektive Bestrahlung (Alphastrahlung) von MSLN exprimierenden Krebszellen effektiv ermöglichen kann. 2 weitere Poster, die zur präklinischen HER2-TTCVerbindung vorgestellt wurden, unterstützen die weitere Erforschung dieser Strategie an Brustkrebsmodellen.

Radium-Ra-223-dichlorid

Radium-223-dichlorid (Radium-223) ist eine zielgerichtete Alphatherapie, die selektiv auf Knochen und dort besonders auf Areale mit Knochenmetastasen wirkt, indem es Komplexe mit dem Knochenmineral Hydroxylapatit bildet. Der hohe lineare Energietransfer von Alphateilchen führt in den angrenzenden Tumorzellen mit hoher Häufigkeit zu Doppelstrangbrüchen der DNA, wodurch eine starke zytotoxische Wirkung erzielt wird. Die Reichweite der Alphateilchen von Radium-223 beträgt weniger als 100 Mikrometer, weshalb die Schädigung des umgebenden normalen Gewebes minimiert wird.

Gemäß des aktuellen Anwendungsgebietes wird Radium-223 als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

* Für Patienten mit < 6 Knochenmetastasen oder tALP Werten < 220 U/l zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. Eine Xofigo®-Therapie bei Patienten mit nur gering osteoblastischen Knochenmetastasen wird nicht empfohlen.

Quelle: Bayer

Literatur:

- (1) Sartor O, Appukkuttan A, Simmons S, et al. A Retrospective analysis of Treatment Patterns in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Radium-223. Abstract vorgestellt auf dem Genitourinary Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology; San Francisco, Kalifornien; 14.-16. Februar 2019.
- (2) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
- (3) Parker C, Heidenreich A, Nilsson S, Shore N. Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21(1): 37-47.
- (4) Nilsson S, Cisko P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol.* 2016; 27(5): 868-874.
- (5) Louhanepessy R, Badrising S, Vd Noort V et al. Clinical outcomes of a Dutch prospective observational registry of metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with radium-223 (Ra-223).
- (6) Louhanepessy R, Badrising S, Vd Noort V et al. Pain and quality of life in metastasized Castration Resistant Prostate Cancer patients treated with Radium-223 (ROTOR registry). *Annals of Oncology* (2018) 29 (suppl_8): viii271-viii302.10.1093/annonc/mdy284.