

Neuroendokrine Tumoren

Patienten profitieren in der Praxis von modernen Therapieoptionen

Im Therapiemanagement von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt werden. Neben langwirksamen Somatostatins-Analoga wie Sandostatin® LAR®, das nach wie vor als Standard bei funktionell aktiven NET gilt, haben sich mittlerweile zielgerichtete Therapien («targeted therapies») wie Everolimus (Afinitor®) bei bestimmten Krankheitsbildern etabliert. Dies belegen auch aktuelle Daten der RADIANT-3-Studie an Patienten mit pankreatischen NET (pNET), die im Rahmen des ESMO-Kongresses vorgestellt wurden (1–3).

In die doppelblinde Phase-III-Studie RADIANT-3 wurden 410 Patienten mit fortgeschrittenem, gut oder mässig differenziertem NET des Pankreas eingeschlossen, die entweder Everolimus (10 mg/d, n=207) oder stattdessen Placebo (n=203) erhielten – jeweils plus die beste unterstützende Therapie (1). Die bisherigen Auswertungen der Daten haben gezeigt, dass sich unter Everolimus das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten signifikant

von 4,6 auf 11 Monate verlängerte ($p < 0,001$) (1). Das Progressionsrisiko konnte demnach um 65% reduziert werden im Vergleich zu Placebo (Abb. 1) (1).

Die Therapie wies zudem ein Sicherheitsprofil auf, das mit dem in den bisherigen Studien konsistent war.¹ Die häufigsten Nebenwirkungen – Stomatitis, Hautausschläge, Diarrhöe, Fatigue und Infektionen – verliefen in der Regel mild (1).

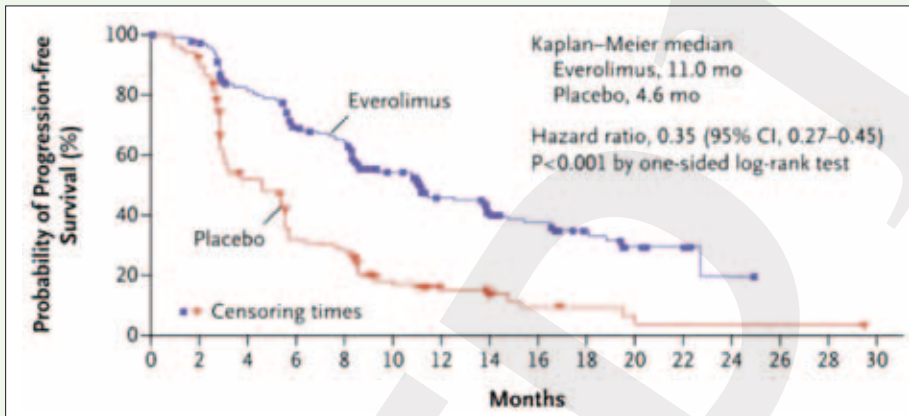


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des PFS bei Patienten mit fortgeschrittenem pNET. Durch Everolimus konnte das PFS signifikant verlängert werden im Vergleich zu Placebo (1)

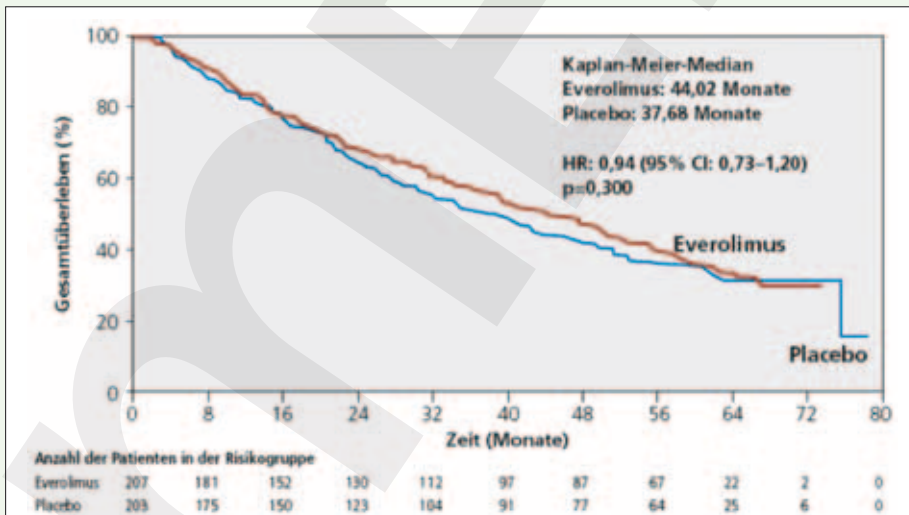


Abb. 2: Gesamtüberleben unter Everolimus und Placebo (3)

Everolimus verzögert nicht nur die Krankheitsprogression, sondern verlängert auch das Gesamtüberleben

Im Rahmen der RADIANT-3-Studie wurde auch das Gesamtüberleben (OS) ermittelt, das bei den Patienten unter Everolimus median 44,0 Monate, unter Placebo 37,7 Monate betrug (Abb. 2) (2). Die zielgerichtete Therapie verschaffte den Patienten demnach einen klinisch relevanten Überlebensvorteil von 6,3 Monaten, der jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,30$) (2). Allerdings kam es im Verlauf der Studie zu einem Cross-over von 85%, d.h., ein grosser Teil der Patienten, die zunächst Placebo erhalten hatten, nahm die Möglichkeit wahr, bei einem Krankheitsprogress in die Everolimus-Gruppe zu wechseln. Dadurch wurde ein möglicher Benefit der zielgerichteten Therapie auf das OS verschleiert. Prof. Yao, Houston, stellte im Rahmen der Veranstaltung die aktuellen Ergebnisse einer sogenannten RPSFT-Analyse^b vor, durch die diese Effekte statistisch annähernd korrigiert werden konnten.

Tabelle 1 zeigt die jeweils nach 12- und 48-monatiger Therapie ermittelten OS-Raten. Diese aktuellen Daten der RADIANT-3-Studie belegen, dass Patienten mit fortgeschrittenem pankreatischem NET in der Praxis von einer zielgerichteten Therapie mit Everolimus nicht nur durch eine verzögerte Krankheitsprogression, sondern auch durch eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit profitieren können.

Therapiedauer	Everolimus (10 mg/d)	Placebo
12 Monate	82,6% (76,6–87,2)	82,0% (75,9–86,7)
24 Monate	67,7% (60,7–73,8)	64,0% (56,8–70,2)
36 Monate	56,7% (49,4–63,3)	50,9% (43,6–57,7)
48 Monate	46,9% (39,7–53,8)	41,3% (34,3–48,1)

Tab.1: Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem pNET nach 12, 24, 36 und 48 Mt.



Interview mit Dr. med. Andreas Wicki, Oberarzt Onkologie, Universitätsspital Basel

«Everolimus verlängert effektiv das Gesamtüberleben von Patienten mit pankreatischem NET»

? Stellen langwirksame Somatostatin-Analoga wie Sandostatatin® LAR® nach wie vor den Goldstandard bei funktionell aktiven NET dar?

Dr. Wicki: Was die funktionell aktiven NET betrifft, ist die Therapie mit Somatostatin, z.B. Sandostatatin® LAR®, ohne Frage nach wie vor der Goldstandard. Auch bei nicht-funktionellen NET wurde die Wirksamkeit in Bezug auf progressionsfreies Überleben von langwirksamen Somatostatin-Analoga untersucht (4,5), sie sind aber in der Schweiz für diese Anwendung nicht von den Behörden zugelassen.

? Welche Rolle spielen «targeted therapies» wie Everolimus (Afinitor®) in der derzeitigen medikamentösen Standardtherapie bei pankreatischem NET?

Dr. Wicki: Everolimus ist in der Schweiz zugelassen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen, progredienten, gut oder mässig differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs (6). Dr. Yao präsentierte auf dem ESMO 2014³ neue Daten zur Zulassungsstudie RADIANT-3, bei denen die Crossover-Effekte und die damit verbundene Verschleierung des Therapiebenefits durch eine RPSFT-Analyse⁹ statistisch korrigiert wurde (1–3). Solche Daten belegen, dass Everolimus das Gesamtüberleben der Patienten effektiv verlängern kann und die zielgerichtete Behandlung daher im Management der pankreatischen NET eine wichtige Rolle spielt.

? Könnten diese neuen Daten der RADIANT-3-Studie zum Gesamtüberleben den Stellenwert von Everolimus beeinflussen?

Dr. Wicki: Die Bedeutung von Everolimus im Rahmen der Guidelines wird sich durch diese

Daten vermutlich nicht grundlegend ändern, da die Substanz bereits zur Behandlung zugelassen ist und für Patienten mit fortgeschrittenem pNET auch schon als Standardtherapie eingesetzt wird. Diejenigen Ärzte, die bisher jedoch aus Gründen der Nutzen-Risiko-Abwägung gezögert haben, Everolimus einzusetzen, werden nun stärker motiviert sein, ihre Patienten damit zu behandeln.

? Spiegelt die tägliche Praxis auch die in den Guidelines empfohlene Standardtherapie bei pankreatischen NET wieder?

Dr. Wicki: Meiner Erfahrung nach gibt es Patienten, die in der Praxis nie zielgerichtet mit Everolimus behandelt werden, obwohl die Guidelines das empfehlen würden (7). Möglicherweise scheuen die Ärzte in diesen Fällen das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere wenn die Patienten älter sind und/oder Komorbiditäten aufweisen. Ich denke aber, dass die Datenlage gute Argumente liefert, Medikamente wie Everolimus einzusetzen. Wichtig dabei ist es, das Setting so zu gestalten, dass die unerwünschten Effekte abschätzbar und damit beherrschbar sind. Dann können auch Patienten in einem schlechteren Gesamtzustand von der Therapie profitieren.

? Wie sieht das Patientenprofil bei pankreatischen NET für eine zielgerichtete Therapie mit Everolimus aus?

Dr. Wicki: Grundsätzlich passen Patienten mit hoch oder mässig differenzierten neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (pNET Grad 1 oder 2) gut in das Profil für eine Behandlung mit Everolimus. Dabei ist es wichtig abzuwägen, wann die Therapie begonnen

werden soll. Hierzu muss der Arzt beispielsweise abklären, welche Dynamik der jeweilige Tumor aufweist, wie gross der Tumorload ist und ob bei dem Patienten Umstände vorliegen, die einen sofortigen Therapiebeginn erfordern. Es gilt also, eine individuell auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmte Therapieentscheidung zu treffen. Daher lässt sich auch keine pauschal gültige Vorgehensweise für den Einsatz von Everolimus definieren.

Wie ist die derzeitige Situation bei der medikamentösen Therapie neuroendokriner Tumoren in der Lunge?

Dr. Wicki: Prinzipiell sind neuroendokrine Tumoren in ihrer Genetik sehr unterschiedlich. Auch die Einteilung unterscheidet sich: So spielt der Ki-67-Index bei der Klassifikation gastrointestinaler/pankreatischer NET und damit auch für deren Therapie eine wichtige Rolle, während er für die Beurteilung der Lungen-NET keine Bedeutung hat. Die Behandlungssituation stellt sich bei NET der Lunge daher anders dar als bei neuroendokrinen Tumoren im Magen, Darm oder Pankreas. Aussagen zur medikamentösen Therapie von Lungen-NET mit Everolimus werden erst möglich, wenn die Daten von RADIANT-4 vorliegen. Ziel der aktuell laufenden Phase-III-Studie ist es, die Wirksamkeit von Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenen NET des Gastrointestinaltrakts oder der Lunge zu ermitteln.

Wir danken Herrn Dr. med. Andreas Wicki für das Interview.

Literatur:

1. Yao JC et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. New England Journal of Medicine. 2011;364(6):514–23.
2. Yao J et al. Everolimus (EVE) for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Final overall survival (OS) results of a randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled, multicenter Phase III trial (RADIANT-3). European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2014. Abstract 11320.
3. Yao J et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2014. Daten auf dem Kongress präsentiert.
4. Rinke A et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J. Clin. Oncol. 2009;27(28):4656–63.
5. Caplin ME et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N. Engl. J. Med. 2014;371(3):224–33.
6. Fachinformation Afinitor (Juni 2014). www.swissmedinfo.ch
7. Öberg K et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii124–30.

- a. European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 26.–30. September 2014, Madrid.
- b. RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time

Sandostatatin® LAR®: Z: Octreotidum ut Octreotidi acetat (Depot-Injektionsform mit verzögerter Wirkungsdauer). I: Akromegalie: mit Sandostatatin® s.c. adäquat kontrollierte Patienten; bei ungeeigneter oder nicht wirksamer chirurgischer Behandlung oder Radiotherapie; zur Überbrückung, bis Radiotherapie voll wirkt. Symptombehandlung bei funktionellen Tumoren des gastroenteropankreatischen (GEP) endokrinen Systems (mit Sandostatatin® s.c. adäquat kontrollierte Patienten): Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms; VIPome; Glukagonome; Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom; Insulinome (zu präoperativer Vermeidung von Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie); GRFome. D: Nur als tiefe intralutale Injektion. Akromegalie: Initial 20 mg/vierwöchentlich während 3 Monaten; dann Dosisanpassung in Abhängigkeit von GH. IGF-1, klin. Symptome: 10, 20 oder 30 mg/vierwöchentlich. Bei konstanter Dosis GH-IGF-1-Messung alle 6 Monate. GEP-Tumore: Initial 20 mg/vierwöchentlich. Dosisanpassung nach 3 Monaten möglich. Alterspatienten, Leber- und Niereninsuffizienz: keine Dosisanpassung. Kinder: keine Erfahrung. Einzelheiten s. www.swissmedinfo.ch. KI: Überempfindlichkeit auf Octreotid oder einen Hilfsstoff. VM: Überwachung bezüglich Tumorexpanansion und Schilddrüsenfkt.; Kontrazeption; Bradykardie; Gallensteinbildung; Überwachung von Glukosetoleranz, antidiabetischer Therapie und Vitamin B12-Spiegel; Hypoglykämie (Insulinome). IA: Ciclosporin; Cimetidin; Bromocriptin. CYP3A4-Substrate (Chinidin, Terfenadin). Einzelheiten s. www.swissmedinfo.ch. UW: Sehr häufig: Hyperglykämie, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Verstopfung, Blähung, Cholelithiasis, lokalisierter Schmerz an der Injektionsstelle. Häufig: Hypothyreose, Funktionsdrüse der Schilddrüse (z.B. vermindertes TSH, Gesamt-T4 und Freies T4), Hypoglykämie, eingeschränkte Glukosetoleranz, Anorexie, Schwindel, Dyspnoe, Dyspepsie, Erbrechen, Abdominalblähung, Steatorrhoe, Stuhlabgänge, Verfärbung der Fäces, Cholezystitis, Gallengriess, Hyperbilirubinämie, Juckreiz, Hautausschlag, Haarausfall, erhöhte Transaminasespiegel. Gelegentlich: Dehydratation, Tachykardie. Postmarketing: Anaphylaxie, Allergie/Überempfindlichkeitsreaktionen, Urtikaria, akute Pankreatitis, akute Hepatitis ohne Cholestase, cholestatische Hepatitis, Cholestase, (cholestatischer) Ikterus, Arrhythmien, erhöhter alkalische Phosphatase- und Gammaglutamyltransferase-Spiegel. Einzelheiten, selten und sehr selten: s. www.swissmedinfo.ch. P: Jede Packung enthält: 1 Stempelampulle mit Mikrosphären zu 10*, 20* bzw. 30* mg Octreotid, 1 Fertigspritze mit 2.5 ml Lösungsmittel, 2 Nadeln (1.1 x 40 mm). Verkaufskategorie: A. * kassenzulässig. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Adresse: Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11

IMPRESSUM

Berichterstattung und Interview:

Dr. Ellen Heitlinger, H+O communications ag

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach