

## Neues onkologisches Arzneimittel: Vandetanib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms

Schilddrüsenkarzinome sind die häufigsten bösartigen Erkrankungen des endokrinen Systems. Sie werden in verschiedene Typen eingeteilt. Am häufigsten sind mit 85%-95% gut differenzierte Tumoren (follikuläres oder papilläres Karzinom). Ungefähr 10-20% der Tumoren sind undifferenzierte (anaplastische) oder medulläre Karzinome, die mit einer schlechten Prognose für den Patienten verbunden sind. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom, auch C-Zell-Karzinom genannt, entsteht aus den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse, die Calcitonin produzieren. Es tritt familiär (ca. 25%) oder sporadisch (ca. 75%) auf. Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit Fernmetastasen beträgt 2-3 Jahre (1).

Geheilt werden können Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom nur durch eine Thyreoidektomie, solange der Tumor auf die Schilddrüse begrenzt ist. Andere therapeutische Modalitäten, z.B. Strahlen- und/oder Chemotherapie, sind nur palliativ wirksam (1).

Im Februar 2012 wurde Vandetanib (Caprelsa<sup>®</sup>) zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (Medullary Thyroid Cancer = MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection (RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor Therapiebeginn ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (1, 2).

Vandetanib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Hemmer, der den vaskulären endothelialen (VEGFR-2) sowie den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) und das RET-Protoonkogen mit Tyrosinkinaseaktivität hemmt. Dadurch reduziert der Wirkstoff die Blutversorgung der malignen Zellen und verzögert das Wachstum des Karzinoms (3).

Für die Zulassung legte der Hersteller eine plazebokontrollierte, doppelblind durchgeführte Phase-III-Studie vor, in der 331 Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC randomisiert (2:1) entweder mit Vandetanib (oral 300 mg/d; n = 231) oder Plazebo bis zur Krankheitsprogression behandelt wurden (1, 4). Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war das progressionsfreie Überleben (Progression free survival = PFS). Zu den sekundären Endpunkten gehörte das Gesamtüberleben (Overall survival = OS) und die Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben (1, 4). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren die Patienten im Median 24 Monate lang beobachtet worden. Unter Plazebo lebten die Patienten im Median 19,3 Monate ohne Progression der Erkrankung. Im Vandetanib-Arm waren noch nicht genug Ereignisse aufgetreten, so dass das PFS nicht berechnet werden konnte und auf 30,5

Monate geschätzt wurde (Hazard ratio = HR: 0,46; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,31-0,69;  $p \leq 0,0001$ ).

Ein statistisch signifikanter Vorteil wurde auch für den sekundären Endpunkt Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung gesehen (8 vs. 3 Monate; HR: 0,61; CI: 0,43-0,87;  $p = 0,006$ ; 2). Er wurde abgeleitet aus der Bewertung für den stärksten Schmerz nach einem Schmerz-Fragebogen (Brief pain inventory = BPI) und der Angabe des Patienten über die Anwendung von Opioiden.

Beim OS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings hatten die Patienten nach Krankheitsprogression die Möglichkeit, nicht-verblindet Vandetanib zu erhalten. Von den 100 Patienten aus der Placebo-Gruppe wechselten 58 zu Vandetanib (1).

Bei Patienten, bei denen keine RET-Mutation nachgewiesen wurde, war das PFS nur numerisch (statistisch nicht signifikant) verlängert, wie eine post hoc durchgeführte Subgruppen-Analyse zeigte (28 vs. 18 Monate; HR: 0,57; CI: 0,29-1,13). Vandetanib wurde deshalb unter der Auflage zugelassen, dass der Hersteller weitere Daten zur Wirksamkeit von Vandetanib bei Patienten ohne RET-Mutation vorlegt (1). Ein Test auf RET-Mutation wird bei Behandlungsbeginn empfohlen (2).

Vandetanib ist in der therapeutisch empfohlenen Dosierung von einmal täglich 300 mg mit einer erheblichen und konzentrationsabhängigen Verlängerung der QTc-Zeit assoziiert (2). Erstmalige QTc-Verlängerungen traten typischerweise in den ersten drei Monaten der Behandlung auf, aber auch danach. Torsade-de-pointes-Tachykardien und plötzliche Todesfälle unter Vandetanib sind beschrieben. Die lange Halbwertszeit von Vandetanib (19 Tage) macht die Verlängerung der QTc-Zeit besonders problematisch. Deswegen darf Vandetanib nicht bei Patienten mit Long-QT-Syndrom angewendet werden oder bei solchen, deren frequenzkorrigierte QT-Zeit länger als 480 Millisekunden ist. Störungen im Elektrolythaushalt sind zu vermeiden und mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu beachten. Ggf. kann die Dosis von Vandetanib reduziert werden (Einzelheiten s. Fachinformation; 2). Behandelnden Onkologen wird empfohlen, die Therapie mit Vandetanib in enger Zusammenarbeit mit einem Kardiologen durchzuführen (1).

Diarrhö kann als Symptom der Erkrankung sowie als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) von Vandetanib auftreten. Wegen der Gefahr von Hypokaliämien sollte sie sofort behandelt werden. Häufig kommt es unter Vandetanib auch zur Verschlechterung der Nierenfunktion. Selten ist ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom aufgetreten, das bei Patienten zu Krampfanfällen, Kopfschmerzen und Verwirrtheit führen kann. Weitere häufige UAW sind Hautausschlag, Übelkeit und Bluthochdruck (2).

Wegen der häufigen und z.T. schwerwiegenden UAW wurde Vandetanib von der European Medicines Agency (EMA) nur für Patienten mit symptomatischem und gleichzeitig aggressivem Verlauf der Erkrankung zugelassen. In der Zulassungsstudie waren auch Patienten mit langsamem Verlauf der Krankheit eingeschlossen (insgesamt 44%, gekennzeichnet z.B. durch eine Verdoppelungszeit von Calcitonin von  $> 2$  Jahren). Für diese Patienten kann „watchful waiting“ eine angemessene Therapieoption sein (6, 7).

Zur Therapie mit Vandetanib sind noch viele Fragen offen. Dazu gehören die optimale Dosis und Dauer der Therapie sowie die Wirksamkeit bei Patienten mit RET-negativen Tumoren oder die Mechanismen, die zur Resistenzentwicklung gegenüber dem Wirkstoff führen (1).

Die Arzneimittelkosten für Vandetanib (Caprelsa<sup>®</sup>) sind hoch. Bei einer Dosis von 300 mg/d betragen sie ca. 75.000 € pro Jahr (8).

**Fazit:** Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom zeigte sich in einer Phase-III-Studie unter der Einnahme von Vandetanib im Vergleich mit Placebo ein mit ca. 11 Monaten deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS). Es ist jedoch nicht klar, ob die Verlängerung des PFS mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) einhergehen wird. Weitere Studien sind notwendig, in denen unbedingt auch Daten zur Lebensqualität unter Vandetanib erhoben werden müssen (vgl. 5). Vandetanib ist eine Therapieoption für Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, allerdings nur bei schneller Progression der Erkrankung.

## Literatur

1. European Medicines Agency, 2011: [Link zur Quelle](#)
2. Astra Zeneca GmbH: Fachinformation Caprelsa<sup>®</sup>. Stand Februar 2012.
3. European Medicines Agency, 2011: [Link zur Quelle](#)
4. Wells, S.A., et al.: J. Clin. Oncol. 2012, **30**,134. [Link zur Quelle](#)
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012: [Link zur Quelle](#)
6. Kloos, R.T., et al.: Thyroid 2009, **19**,565. [Link zur Quelle](#) Erratum: Thyroid 2009, **19**, 1295.
7. Chatal, J.-F., et al.: J.Clin. Oncol. 2012, **30**, 2165. [Link zur Quelle](#)
8. AkdÄ: Caprelsa<sup>®</sup>. Stand 12.6.2012. [Link zur Quelle](#)