

*Erste Zulassungen in der Onkologie***Innovative Antitumormedikamente aus Meeresderivaten**

Eine neuartige Wirkstoffklasse, bestehend aus synthetisierten Meeresderivaten, ist dabei, die klinische Therapie bei mehreren Tumorentitäten zu ergänzen: Neben mehreren Substanzen, die sich noch in klinischer Entwicklung befinden, ist Trabectedin (Yondelis®) bereits etabliert. Als erstes Medikament dieser Gruppe wurde es in der EU bei rezidierten Weichteilsarkomen\* zugelassen, später erfolgte die Zulassung für die Zweitlinientherapie beim Ovarialkarzinom. In der Schweiz erfolgte die erste Zulassung 2009, die zweite wird 2010 erwartet.

«Wir möchten die Krebstherapie durch die Entdeckung und Entwicklung innovativer Medikamente aus Meeresderivaten vorantreiben.» Mit diesem Satz beschrieb Dr. Pedro Santabàrbara die Mission des Biopharmazieunternehmens Pharma Mar auf dem Symposium der SAKK-Halbjahrestagung in Basel. In den Weltmeeren haben sich in Millionen von Jahren unzählige Lebensformen entwickelt, die eine immense Varietät an Molekülen mit biologischer Aktivität besitzen. Einige dieser Moleküle wirken als biochemische Waffen und lassen damit in einer extrem kompetitiven Umgebung Organismen überleben.

**Von der Biodiversität zum Krebsmedikament**

Die Grundlagenforschung des Herstellers besteht darin, aus den biologischen Angeboten des Meeres, spezielle bioaktive Moleküle mit Antitumorpotenzial zu gewinnen, aus diesen therapeutisch nutzbare Bestandteile und schliesslich Medikamente für die Krebstherapie zu entwickeln. Der Erforschung entsprechender Moleküle geht die weltweit grösste Sammlung (n = 71 000!) von

Kleinstlebewesen in den Meeren aller Kontinente voraus – unter Wahrung ethischer Forschungsstandards und des marinen Ökosystems. Für das erste Stadium der Medikamentenentwicklung, die Herstellung chemisch aktiver Substanzen, werden nur sehr kleine Mengen (50–250 g) der Meeresproben benötigt. Die Extrakte dienen als Wirkstoffmodelle für die Weiterentwicklung von potenziellen Krebsmedikamenten im Forschungszentrum in Madrid. Diese werden in experimentellen und klinischen Studien für definierte Tumoren und Patientenkollektive aufgrund molekularer Signaturanalysen als gezielte Therapien weiter untersucht. In der klinischen Forschungspipeline befinden sich derzeit vier Substanzen, die in klinischen Studien untersucht werden (vgl. *Abbildung 1*). Von diesen sind Trabectedin (Yondelis®) und Plitidepsin (Aplidin®) am weitesten in der klinischen Erprobung fortgeschritten; für beide Präparate wurden Phase-II-Studien (Plitidepsin) respektive Phase-III-Studien (Trabectedin) bereits durchgeführt. Trabectedin wurde in zwei Phase-III-Studien – zum einen bei rezidierten Weichteilsarkomen, zum anderen bei Ovarialkarzinomen in Zweitlinientherapie – mit signifikanten Erfolgen abgeschlossen, was 2007 und 2009 zu Zulassungen in den EU-Staaten (wie in zahlreichen weiteren Ländern) für präzisierete Indikationen geführt hat.

Die laufenden pharmakogenomischen Forschungen sind dabei für alle vier Wirk-

stoffe (weitere) Krebspatientengruppen zu identifizieren, die von den Therapien besonders profitieren.

**Trabectedin**

Bei Trabectedin (Yondelis®) handelt es sich um einen synthetisierten Wirkstoff, dessen Vorläufer aus einer Seescheide, einem im Meer vorkommenden Manteltier (*Ecteinascidia turbinata*), extrahiert wurde. Ecteinascidine haben eine nachgewiesene Antitumorwirkung und gehören zur Gruppe der Alkaloide.

Der Wirkstoff bindet im Zellkern an die kleine Rille der DNA an einer Krümmung der Helix und führt zu strukturellen Veränderungen, wodurch Gentranskription und -reparation blockiert werden. Der Zellzyklus wird durch die Interferenz mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren, DNA-Bindungsproteinen und DNA-Reparaturvorgängen gestört (vgl. *Abbildung 2*). In vitro hat Trabectedin eine Wirkung an verschiedenen humanen Tumorzelllinien.

Trabectedin ist in den EU-Ländern seit Februar 2007 zur Behandlung von fortgeschrittenen und metastasierten Weichteilsarkomen in der Zweit- und Drittlinientherapie zugelassen. Dabei handelte es sich um die erste Zulassung eines Krebsmedikaments aus Meeresderivaten. Inzwischen erfolgte die Zulassung in 46 weiteren Ländern. Da die Studienresultate zur Wirksamkeit hauptsächlich auf Liposarkome und Leiomyosarkome bezogen sind, hat die Swissmedic die Zulassung auf diese Indikationen eingegrenzt. In der Schweiz ist die Zulassung im Februar 2009 erfolgt, wie Dr. Santabàrbara sagte.

Darüber hinaus erfolgte im Oktober 2007 die EU-Zulassung für das rezidierte Ovarialkarzinom in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) bei Patientinnen mit platinresistentem Eierstockkrebs nach Versagen der platinbasierten Standardtherapie.

\* Swissmedic hat Yondelis® zur Behandlung von Lipo- und Leiomyosarkomen nach Primärtherapie mit Anthrazyklinen und Ifosfamid (bzw. solchen, die für die Primärtherapie ungeeignet sind) zugelassen. Die Ausweitung der Zulassung für die Zweitlinientherapie beim Ovarialtumor in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) wird in der Schweiz in Kürze erwartet.

**Therapie bei Weichteilsarkomen**

Die Idee, aus natürlichen Substanzen tumorwachstumshemmende Medikamente zu entwickeln, ist nicht neu, ergänzte Prof. Leyvraz, Chefarzt des Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie am CHUV in Lausanne, und erinnerte daran, dass aus Eibenrinde die in der Onkologie breit eingesetzten Taxane entwickelt werden. Aufgrund von experimentellen und Phase-I-Studien, die eine Antitumorwirkung von Trabectedin bei Sarkomen nachgewiesen haben, wurden drei Phase-II-Studien mit 189 vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen durchgeführt, deren positive Ergebnisse zur Zulassung geführt haben. Damit hat sich die Palette von Zweitlinientherapien (nach Therapieversagen unter Anthrazyklinen und Ifosamid) beim metastasierten Weichteilsarkom erweitert. Bei den bislang als austherapiert geltenden Patienten erreicht der Wirkstoff ein deutliches Tumoransprechen (überwiegend bei Leiomyosarkomen und Liposarkomen). Die Studien ergaben ein mittleres PFS von 3 Monaten sowie ein mittleres Gesamtüberleben von 12 Monaten. Bei der Hälfte der in den Studien behandelten Patienten wurde eine Tumorkontrolle und/oder ein klinischer Nutzen erreicht. Durch die insgesamt gute Verträglichkeit wird damit eine wichtige therapeutische Lücke geschlossen.

**Therapie beim Ovarialkarzinom**

In der onkologischen Therapie des Ovarialkarzinoms schränkt das Nebenwirkungsprofil den Einsatz der platin- und taxanbasierten Standardbehandlung ein. Aufgrund des günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und der Zulassung bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen wurde Trabectedin in der Zweit- und Drittlinientherapie von Ovarialkarzinomen in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) untersucht. Hochsignifikant waren die Ergebnisse einer kürzlich abgeschlossenen, randomisierten Phase-III-Studie, der Zulassungs-

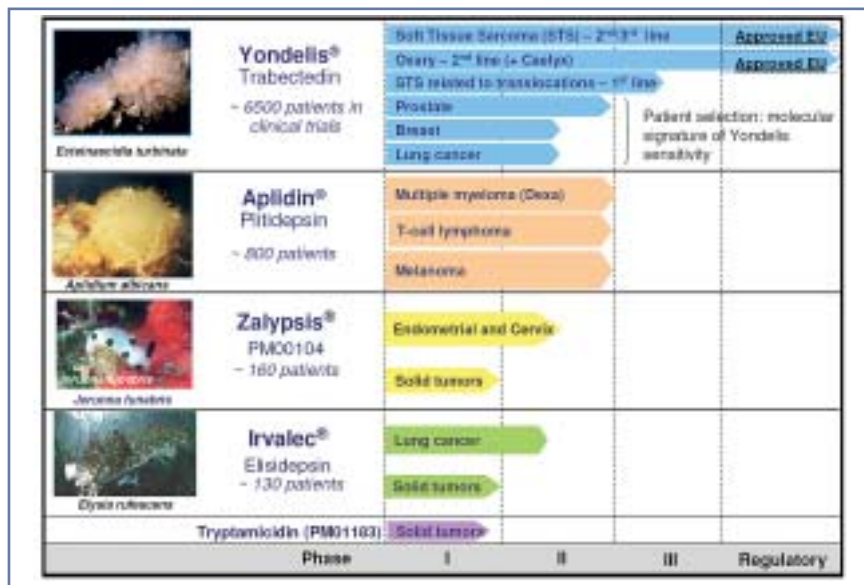
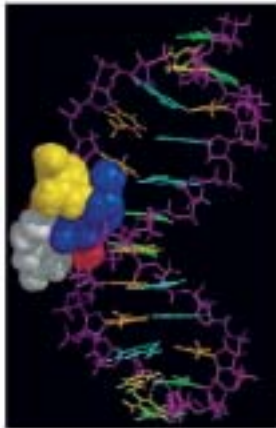


Abbildung 1: In der klinischen Studienpipeline: 4 Medikamente aus Meeresderivaten (plus 1 neue Substanz in der Erforschung) zur Behandlung verschiedener maligner Neoplasien



- Binds to DNA minor groove bending the helix
- Interacts with transcription factors and other DNA binding proteins
- Disturbs cell cycle: S delay and G2 block
- Interferes with DNA repair pathways

Abbildung 2: Struktur und Wirkmechanismus von Trabectedin

studie OVA-301, die diese Kombination (vs. alleinigem PLD) untersuchte: Das mediane PFS betrug 7,3 (vs. 5,8) Monate, was einer 21%-igen (nach onkologischem Review einer 28%-igen) Reduktion des Risikos für Progression oder Tod entspricht. Während platinresistente Patientinnen keinen Unterschied im PFS zeigten, war bei den platinsensitiven ein deutlicher Nutzen festzustellen (PFS 9,7 vs. 7,5 Monate). Weiter fand sich ein signifikant verbessertes Gesamtansprechen (komplet-

te Remission, partielle Response) in der Studiengruppe nach onkologischer Beurteilung von 30,4% (vs. 19,1%). ▲

Bärbel Hirrlinger

Quelle:  
Satellitensymposium Pharma Mar anlässlich der SAKK-Halbjahrestagung, Basel, 26.11.2009. Dokumentation.