



**Ergebnisse einer neuen asiatisch-pazifische Studie belegen:
SIR-Spheres® Y-90 Harz-Mikrosphären zeigen verglichen mit Sorafenib
keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben bei
fortgeschrittenem HCC, jedoch signifikant weniger schwere
Nebenwirkungen**

**Abschließende Ergebnisse der SIRveNIB-Studie wurden auf der diesjährigen
Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt**

Chicago, USA (5. Juni 2017) – Zum zweiten Mal innerhalb von weniger als zwei Monaten konnte durch eine große direkte Vergleichsstudie gezeigt werden, dass SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären, als einmalige Direktbehandlung in der Leber, deutliche Behandlungsvorteile gegenüber der zweimal täglichen oralen Verabreichung von Sorafenib bieten, dem derzeitigen klinischen Standard für das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom (primärer Leberkrebs bzw. HCC).¹

Die Ergebnisse der 360 Patienten umfassenden SIRveNIB Studie wurden auf der ASCO Jahrestagung vom Hauptstudienleiter Prof. Pierce Chow, Chefarzt der Chirurgie am National Cancer Centre Singapore und dem Singapore General Hospital, vorgestellt. Prof. Chow erklärte: „Wir konnten bei den asiatischen Patienten mit lokal fortgeschrittenem HCC, die mit Y-90 Harz-Mikrosphären behandelt wurden, eine signifikant bessere Tumoransprechrates von 16,5 % im Vergleich zu 1,7 % bei Sorafenib ($p < 0,001$) in der Intent-to-treat (ITT)-Analyse und von 23,1 % bei SIRT im Vergleich zu 1,9 % ($p < 0,001$) in der Verumgruppe feststellen, das heißt also bei den Patienten, welche die zugewiesene Behandlung auch tatsächlich erhalten haben. Zudem beobachteten wir in dieser Gruppe auch eine fast zweifache Verminderungen von schweren Nebenwirkungen (Grad ≥ 3 ; 27,7 % gegenüber 50,6 %; $p < 0,0001$) im Vergleich zur Sorafenib-Gruppe.“

„Der primäre Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben, wurde nicht erreicht“, fügte Prof. Chow hinzu. „Betrachtet man die Patienten der ITT-Population, die den einzelnen Therapien zugeordnet waren, so beträgt das mediane Überleben im Studienarm mit Y-90 Harz-Mikrosphären 8,84 Monate verglichen mit 10,02 Monaten in der Sorafenib-Gruppe ($p = 0,360$). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Diese Analyse berücksichtigt jedoch nicht, dass mehr als ein Viertel der Patienten (28,6 %, 52 Patienten), die für die Y-90-Behandlung vorgesehen waren, diese tatsächlich gar nicht erhalten haben. Wenn man sich die Überlebensdaten nur auf Grundlage der Patienten ansieht, die Y-90 Harz-Mikrosphären tatsächlich erhalten haben, beträgt das mediane Gesamtüberleben 11,3 Monate verglichen mit

10,4 Monaten bei denen mit Sorafenib-Behandlung – ein umgekehrter Trend, der allerdings ebenfalls statistisch nicht signifikant ist.“

„Die Vergleichsdaten zu Nebenwirkungen aus der SIRveNIB Studie zeigen einen eindeutigen Vorteil von Y-90 Harz-Mikrosphären gegenüber Sorafenib“, so Prof. Chow weiter. „Neben den um fast 50 % weniger häufig auftretenden schweren unerwünschten Ereignissen haben wir etwa ein Viertel weniger unerwünschte Ereignisse insgesamt (60,0 % gegenüber 84,6 % $p < 0,0001$) sowie ein selteneres Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse [SAEs] (20,8 % gegenüber 35,2 %; $p = 0,009$) festgestellt. Insbesondere zeigten die Patienten, die mit Y-90 Harz-Mikrosphären behandelt wurden, deutlich weniger Fatigue (3,8 % gegenüber 15,4 %), Diarrhöe (1,5 % gegenüber 29,6 %), Hand-Fuß-Hautreaktionen (0,8 % gegenüber 54,9 %), Haarausfall (0 % gegenüber 9,9 %) sowie Bluthochdruck (0 % gegenüber 14,8 %) im Vergleich zu Sorafenib-Patienten.“

Speziell mit Y-90 Harz-Mikrosphären in Verbindung gebrachte Nebenwirkungen waren selten und handhabbar. Die Inzidenzrate betrug beim Magengeschwür 0,8 %, bei gastrointestinalen Blutungen 1,5 % (gegenüber 1,9 % bei Sorafenib), bei Gelbsucht 1,5 % (gegenüber 1,9 %) und bei Pfortaderhochdruck 0 % im SIRT-Arm (gegenüber 0,6 %). Diese Werte stellten keinen signifikanten Unterschied zur Sorafenib-Gruppe dar. Die Inzidenzrate für Strahlenhepatitis (1,5 %) entsprach der bislang veröffentlichter Studien.²

Obwohl diese Unterschiede im Intent-to-treat-Kollektiv nicht signifikant waren, so hatten die Patienten, die Y-90 Harz-Mikrosphären in der SIRveNIB-Studie tatsächlich erhalten hatten, zusätzliche Behandlungsvorteile in Hinblick auf andere sekundäre Endpunkte, darunter das progressionsfreie Gesamtüberleben (PFS, 6,3 gegenüber 5,2 Monaten, Hazard Ratio (HR) = 0,73, $p = 0,013$), PFS in der Leber (6,7 gegenüber 5,2 Monaten, HR = 0,71, $p = 0,09$), Zeit bis zur Tumorprogression insgesamt (TTP, 6,4 gegenüber 5,4 Monaten, HR = 0,73, $P = 0,019$) sowie TTP in der Leber (6,8 gegenüber 5,5 Monaten, HR = 0,72, $p = 0,013$).

Die auf der ASCO¹ Tagung vorgestellten SIRveNIB-Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der 459 Patienten umfassenden europäischen SARA Studie. Deren Ergebnisse wurden von Prof. Valérie Vilgrain, Leiterin der Radiologie, Hôpital Beaujon, Clichy, Frankreich, auf dem International Liver Congress™ 2017 am 23. April 2017 in Amsterdam präsentiert.³

Die Tumoransprechraten [TRR] in der SARA Studie betrug 19,0 % bei SIRT gegenüber 11,6 % bei Sorafenib ($p = 0,042$).³ Bei SIRveNIB betrug die TTR 16,5 % gegenüber 1,7 % ($p < 0,001$).¹ Auch die Nebenwirkungsprofile waren sehr ähnlich. In der SARA Studie hatten signifikant weniger Patienten (76,5 % gegenüber 94,0 %; $p < 0,001$), die mit SIR-Spheres behandelt wurden, behandlungsbedingte Nebenwirkungen jeglicher Art. Diese waren zudem weniger schwer (Grad ≥ 3 ; 40,7 % gegenüber 63,0 %; $p < 0,001$).³ In der SIRveNIB Studie hatten weniger Patienten (60,0 % gegenüber 84,6 %; $p < 0,0001$), die mit SIR-Spheres behandelt wurden, Nebenwirkungen jeglicher Art, schwere Nebenwirkungen (Grad ≥ 3 ; 27,7 % gegenüber 50,6 %; $p < 0,0001$) bzw. SAEs (20,8 % gegenüber 35,2 %; $p = 0,009$).¹

In der SARA Studie wiesen zudem die Patienten im SIR-Spheres-Arm unter Verwendung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens zum Allgemeinen Gesundheitszustand (Global Health Status) eine über die Dauer

der Studie signifikant bessere Lebensqualität auf im Vergleich zu Sorafenib-Patienten, bei denen eine signifikante und nachhaltige Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu den Ausgangswerten (Gruppeneffekt: $p=0,005$; Zeiteffekt: $p<0,001$; Unterschied zwischen den Gruppen über die Zeit: $p=0,045$) festgestellt werden konnte.³

Der Unterschied im Überleben war in keiner der Studien signifikant, weder in der ITT- oder Per-Protokoll-Analyse.^{1,3} Bei der SIRveNIB-Studie handelt es sich um eine forschungsinitierte Studie, die von der Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group (AHCC) in Zusammenarbeit mit dem National Cancer Centre Singapore sowie dem Singapore Clinical Research Institute (SCRI) durchgeführt und vom National Medical Council Singapore und Sirtex Medical Limited unterstützt wurde.¹

Die SARAH-Studie ist eine forschungsinitierte Studie, die von Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) finanziert und von Sirtex Medical Limited unterstützt wurde.³

Was ist ein hepatozelluläres Karzinom (HCC)?

90% aller Menschen, bei denen ein primärer Leberkrebs diagnostiziert wurde, sind HCC-Patienten. Primärer Leberkrebs ist die sechsthäufigste Krebsform weltweit und die zweithäufigste Ursache von krebsbedingten Todesfällen. Von HCC betroffen sind vorwiegend Patienten mit Zirrhose verschiedenster Ursachen, darunter virale Hepatitis, Alkoholmissbrauch und Fettleber. Diese Erkrankung führt jedes Jahr⁴ zu weltweit mehr als 670.000 Todesfällen. Unter den HCC-gefährdeten Menschen nimmt die Inzidenz von HCC mit dem Alter stetig zu und erreicht bei rund 70 Jahren ihren Höchstwert.⁵

Insgesamt entwickelt im Durchschnitt ein Drittel aller Patienten mit Leberzirrhose im Laufe ihres Lebens ein HCC.⁶

- Weltweit können etwa 54 % der HCC-Fälle einer HBV-Infektion zugeordnet werden (400 Millionen Betroffene), während 31 % auf eine HCV-Infektion zurückgehen (170 Millionen Betroffene).⁵
- In Afrika und Ostasien kann der größte Anteil den HBV-Infektionen (60 %) zugerechnet werden, während in der westlichen Welt chronische HCV-Infektionen der Hauptrisikofaktor zu sein scheinen.

^{7,8}

Man geht heute zudem davon aus, dass bis zu einem Achtel (12,8 %) der Patienten mit nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) mit Zirrhose ein HCC entwickelt.⁹ NASH, von der allgemein angenommen wird, dass sie von Typ-2-Diabetes, Insulinresistenz, Fettleibigkeit, Hyperlipidämie und Bluthochdruck ausgelöst wird, hat sich zur Hauptursache von Lebererkrankungen in den westlichen Ländern entwickelt. Die Progression von NASH erhöht das Risiko von Zirrhose, Leberversagen und HCC drastisch. Dies wird mit der weltweiten Diabetes- und Fettleibigkeitsepidemie in Verbindung gebracht.¹⁰

HCC tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf, mit Ausnahme von Afrika, wo mehr Frauen betroffen sind.⁴

Was ist SIRT mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären?

SIRT mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären ist eine zugelassene Therapie für inoperable Lebertumoren. Es handelt sich um eine minimal-invasive Behandlungsmethode, bei der hochdosierte hochenergetische Betastrahlung direkt an die Tumoren abgegeben wird. SIRT wird den Patienten durch Interventionelle Radiologen verabreicht, die Millionen radioaktiver Harz-Mikrosphären (Durchmesser zwischen 20 und 60 Mikrometern) über einen Katheter in die Leberarterien infundieren, über die sich die Tumoren mit Blut versorgen. Die Mikrosphären nutzen die tumoreigene Blutversorgung, um eine Strahlendosis, die 40-mal höher ist als bei einer herkömmlichen Strahlentherapie und dabei gesundes Gewebe schont, gezielt an die Lebertumoren abzugeben.

SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären sind in Argentinien, Australien, Brasilien, der Europäischen Union (CE-Kennzeichnung), der Schweiz, der Türkei und mehreren asiatischen Ländern für die Behandlung nicht-resektabler Lebertumoren zugelassen. In den USA verfügen SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären über ein Pre-Market Approval (PMA) der FDA und sind für die Behandlung von nicht-resektablen Lebermetastasen eines primären kolorektalen Karzinoms mit adjuvanter intrahepatischer arterieller Chemotherapie (IHAC) mit FUDR (Floxuridin) indiziert.

– Ende –

Weitere Informationen erhalten Sie von:

Bianca Lippert, PhD, Sirtex Medical: blippert@sirtex.com +49 175 9458089
Ken Rabin, PhD, Sirtex Medical: krabin@sirtex.com +48 50227 9244

Referenzen:

1. Chow PKH *et al.* 2017 ASCO Annual Meeting; *J Clin Oncol* 2017; **35** (Suppl): Abs 4002.
2. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M *et al.* *Hepatology* 2013; **57**(3): 1078-87.
3. Vilgrain V *et al.* *The International Liver Congress™ 2017 – 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), J Hepatol* 2017; **66** (Suppl 1): Abs. GS-012.
4. Extrapolated from Ferlay J *et al.* Globocan 2012. v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 14 April 2017.
5. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; **56**: 908–43.
6. Sangiovanni A *et al.* *Hepatology* 2006; **43**: 1303–10.
7. Di Bisceglie AM. *Hepatology* 2009; **49** (Suppl 5): S56–60.
8. Davis GL *et al.* *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008; **21**: 266–80.
9. White DL *et al.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 1342–59.
10. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis, 2012.

SIR-Spheres® ist eine eingetragene Marke der Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.