



DGHO-Jahrestagung 2017, Stuttgart

# Innovative Optionen und Visionen in der Onkologie

**Im Rahmen der Jahresversammlung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wurden aktuelle Studiendaten vorgestellt und diskutiert, die das Potential haben, den klinischen Alltag jetzt oder in naher Zukunft im Sinne eines «practice changing» zu verändern.**

## Multiples Myelom: Ixazomib überwindet den Einfluss eines Hochrisikoprofils

Trotz vieler Fortschritte und der Verfügbarkeit neuer, effektiver Substanzkombinationen ist das Multiple Myelom immer noch nicht heilbar. Deshalb sind langfristige Therapiestrategien erforderlich. «Die Therapie des Multiplen Myeloms ist ein Marathon und kein Sprint», so **Prof. Hermann Einsele**, Würzburg. Die Zahl der zur Verfügung stehenden Substanzen habe in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Das Spektrum umfasse heute Proteaseinhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), Immunmodulatoren (Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid), Antikörper (Daratumumab, Elotuzumab) und Panobinostat. Die entscheidende Frage sei deshalb: Welche Therapie bei welchem Patienten in welcher Linie?

Dass die Erkrankung weiterhin nicht heilbar ist, dies liegt vorrangig an der klonalen Heterogenität und deren Evolution, die das Multiple Myelom charakterisieren. «Neben anderen Faktoren scheint die angewandte Therapie für eine Evolution verantwortlich zu sein und auch ihre Richtung zu bestimmen», so **Prof. Mascha Binder**, Hamburg. Es sei deshalb sinnvoll, die Therapie nach dem Motto «hard and early» durchzuführen. Neue Triplettkombinationstherapien seien wirksamer als Dupletttherapien und neuere Daten sprächen auch dafür, dass eine kontinuierliche Therapie einer zeitlich begrenzten Behandlung überlegen sei.

Mit Ixazomib (Ninlaro®) steht ein neuer hochselektiver Proteasominhibitor zur Verfügung, der als einziger Vertreter dieser Substanzgruppe oral eingenommen werden kann. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde im Rahmen der TOURMALINE-MM1-Studie in einem randomisierten placebokontrollierten Design geprüft. Dabei wurde Ixazomib in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) mit Placebo plus Rd verglichen. Durch die zusätzliche Gabe von Ixazomib wurde bei einer mittleren Beobachtungszeit von 14,7 Monaten das mediane PFS von 14,7 auf 20,6 Monate verlängert. «Interessant ist, dass sich der PFS-Vorteil erst nach etwa einem Jahr zeigte, obwohl ein Ansprechen auf die Therapie bereits nach etwa einem Monat dokumentiert werden konnte», so **Prof. Christof Scheid**, Köln. Das Ansprechen auf Ixazomib steige mit der Therapiedauer. Entsprechende Subgruppenanalysen ergaben, dass die zusätzliche Gabe von

Ixazomib den negativen Einfluss eines Hochrisikoprofils auf das PFS überwinden kann, denn es fand sich bei Hochrisikopatienten ein ähnliches medianes PFS wie in der Standardrisikopopulation. «Dies scheint bei anderen Therapiestrategien nicht der Fall zu sein», so Prof. Scheid. Besonders ausgeprägt sei die Überlegenheit von Ixazomib bei Patienten, die mehr als eine Vortherapie erhalten hatten. Das Nebenwirkungsprofil der Substanz sei günstig, eine kardiale bzw. pulmonale Toxizität wurde nicht beobachtet.

## mKRK: Trifluridin/ Tipiracil bewährt sich in der Drittlinientherapie

Bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom (mKRK) können heute dank einer modernen Sequenztherapie Überlebenszeiten von 30 bis 40 Monate erreicht werden. Entscheidend für die Wahl der Substanzen und damit den Therapieerfolg sind nicht nur der RAS-Mutationsstatus, sondern auch die Tumorbiologie und auch die Tumorklassifikation. Beim RAS-Wildtyp (WT) wird heute in der Erstlinientherapie eine Anti-EGFR-basierte Kombinationschemotherapie (FOLFOX, FOLFIRI), bei RAS-Mutation dagegen eine Anti-VEGF-basierte Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei Patienten mit einem RAS-Wildtyp und BRAF-mutierten Tumor ist eine Bevacizumab-basierte FOLFOXIRI-Chemotherapie am effektivsten. «Aber auch die Lokalisation des Primärtumors beeinflusst das therapeutische Ansprechen», so **PD Dr. Stefan Kasper**, Essen. Patienten mit einem linksseitigen RAS-WT-Tumor profitieren wesentlich von einer Anti-EGFR-basierten (Cetuximab oder Panitumumab) Kombinationschemotherapie in der First line-Therapie, während Patienten mit einem rechtsseitigen RAS-WT-Tumor eher von einer Anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab in Kombination mit der Chemotherapie profitieren. «Die Lokalisation des Primärtumors ist ein Surrogatmarker für die Wirksamkeit von EGFR-Antikörpern», so Dr. Kasper.

70% der Patienten mit einem mKRK erhalten heute eine Zweitlinientherapie und 50% sogar eine Drittlinientherapie. «Im Rahmen der Zweitlinientherapie empfiehlt sich die Gabe einer Anti-VEGF-Substanz, da eine solche im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie einen Überlebensvorteil von sechs bis acht Wochen verspricht», so **Prof. Stefan Kubicka**, Reutlingen. Doch für die Drittlinientherapie seien die Optionen sehr begrenzt. In solchen Situationen biete sich das neue orale Zytostatikum Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) an, zumal Regorafenib in Deutschland nicht zur Verfügung stehe.

Die Substanz enthält das antineoplastisch wirkende Thymidinbasierte Nukleosid-Analogon Trifluridin und den Thymidin-Phosphorylase-Inhibitor Tipiracil. Trifluridin wird direkt in die DNA eingebaut und verhindert so die Zellproliferation. Trifluridin wird

allerdings rasch abgebaut und dieser Abbau wird durch Tipiracil gehemmt. «Da sich die Wirkmechanismen von Trifluridin und 5-FU unterscheiden, ist Trifluridin auch noch dann wirksam, wenn eine 5-FU-Resistenz vorliegt», so Dr. Kasper. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lonsurf® habe man im Rahmen der RECURSE-Studie belegen können. Im Vergleich zur Best Supportive Care konnte mit dem neuen Zytostatikum das Gesamtüberleben von 5,3 auf 7,1 Monate verlängert werden.

### Überzeugende Evidenz für Panitumumab beim mKRK

Die RAS-Testung ist die unverzichtbare Voraussetzung für eine moderne, personalisierte Medizin beim mCRC. Sowohl Registerals auch Marktforschungsdaten zeigen allerdings einen Rückgang der RAS-Testrate, obwohl die RAS-Testung klinisch validiert und etabliert ist. In den letzten Jahren sind die Sensitivität der Testkits und auch die Anzahl der nachweisbaren KRAS-Mutationen gestiegen. Bei einem Drittel der Patienten findet sich eine KRAS- oder NRAS-Mutation. Insgesamt wird z. Zt. bei über 80% der Patienten eine RAS-Testung (KRAS und NRAS) durchgeführt und zwar in über 90% der Fälle bereits vor der Erstlinientherapie.

Entscheidungskriterien für die Therapie beim mCRC sind die Tumorcharakterisierung und das Ergebnis des RAS-Tests. «Es muss das Dogma gelten: Erst testen, dann therapieren», so Dr. Kasper. Dabei gelte es, sowohl patientenbezogene als auch therapiebezogene Faktoren zu berücksichtigen und auch das Behandlungsziel müsse definiert werden. Zu den unverzichtbaren therapiebezogenen Faktoren gehören prognostische Marker und die molekulare Charakterisierung des Tumors.

Für Patienten mit einem RAS-Wildtyp steht heute der voll humane Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab (Vectibix®) zur Verfügung. Die Wirksamkeit dieses Antikörpers wurde in einem umfangreichen Studienprogramm geprüft und zwar als Kombinationspartner verschiedener etablierter Chemotherapie-Schemata. In diesen Studien wurde die zusätzliche Gabe von Panitumumab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie untersucht.

Im Rahmen der PRIME-Studie wurde die Kombination Panitumumab plus FOLFOX 4 bei 1 183 Patienten mit einem mCRC in der First-line-Therapie mit FOLFOX 4 verglichen. Durch die zusätzliche Gabe des Antikörpers wurde das mediane PFS von 7,9 auf 10,1 Monate verlängert (HR 0,72; 95%-KI: 0,58–0,90;  $p=0,004$ ). Das mediane OS stieg von 20,2 auf 26,0 Monate und die ORR von 46% auf 59%.

In der PEAK-Studie wurde die Kombination Panitumumab plus mFOLFOX 6 mit der Kombination Bevacizumab plus mFOLFOX 6 bei 285 Patienten verglichen. In der Panitumumab-Gruppe betrug das mediane PFS 12,8 Monate, in der Bevacizumab-Gruppe 10,1 Monate (HR 0,68; 95%-KI: 0,48–0,96;  $p=0,029$ ). Das mediane OS stieg von 28,9 Monaten unter Bevacizumab auf 36,9 Monate unter Panitumumab (HR 0,76; 95%-KI: 0,53–1,11;  $p=0,15$ ). Ein Vergleich von Panitumumab plus FOLFOX 4 mit Panitumumab plus FOLFIRI ergab in der PLANET-Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Regimen. «Zusammenfassend kann man sagen, dass die Evidenzlage für Panitumumab sehr überzeugend ist», so Dr. Kasper. Dabei habe sich gezeigt, dass Langzeitüberlebende häufiger eine Panitumumab-Therapie erhal-

ten hatten und ein schnelles und tiefes Ansprechen unter der Erstlinientherapie mit dem Langzeitüberleben korreliert. Und Patienten, die im Rahmen der Erstlinientherapie unter Panitumumab ein schnelles und tiefes Ansprechen erreicht hatten, erreichten durch ein Anti-EGFR-Rechallenge ein medianes Gesamtüberleben von >45 Monaten.

Im klinischen Alltag stelle sich die Frage, ob bei einem mCRC mit RAS-Wildtyp die Therapie mit einem EGFR-Inhibitor oder einem VEGF-Inhibitor begonnen werden sollte und ob bei einer Progression unter einem VEGF-Inhibitor in der Second-line dann ein EGFR-Inhibitor oder ein anderer VEGF-Inhibitor eingesetzt werden sollte. Für die primäre Gabe einer Anti-EGFR-Substanz spricht, dass mit Anti-EGFR ein schnelleres Tumordebülking erreicht werden kann, was auch einen Einfluss auf das Langzeitüberleben haben dürfte. Auch werden mit Anti-VEGF Zellen selektiert, die resistent sind gegenüber Anti-EGFR in der Second-line, aber nicht umgekehrt. «Darüberhinaus gibt es Hinweise darauf, dass Anti-VEGF die Invasion und Metastasierung fördern kann, so dass es sinnvoll sein könnte, eine solche Substanz für eine spätere Linie zurückzustellen», so Dr. Kasper. Vieles spreche dafür, die Tumorzelle früh direkt anzugreifen. Dies gelte insbesondere für linksseitige Tumore, bei denen der EGFR-Inhibitor das Medikament der ersten Wahl sei. Bei rechtsseitigen Tumoren war der positive Effekt auf das Gesamtüberleben unter einer Anti-EGFR-Therapie dagegen weniger deutlich.

### Multipl. Myelom: Carfilzomib verbessert auch das Gesamtüberleben

«Das Multiple Myelom (MM) ist gekennzeichnet durch ein Muster von Remissionen und Rezidiven», so Dr. Manfred Welslau, Aschaffenburg. Heilbar sei die Erkrankung bisher nicht. Doch mittels innovativer Substanzen wie dem Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation Carfilzomib (Kyprolis®) könne der Krankheitsverlauf und auch das Überleben deutlich verbessert werden.

Im Rahmen der ENDEAVOR-Studie wurde Carfilzomib in der Kombination mit Dexamethason bei 929 Patienten mit einem rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom verglichen mit der Kombination Bortezomib plus Dexamethason. Diese Studie ist die erste Head-to-Head-Studie mit zwei Proteasom-Inhibitoren. Mit Carfilzomib plus Dexamethason wurde das PFS von 9,4 Monate unter Bortezomib plus Dexamethason auf 18,7 Monate verlängert (HR 0,53;  $p<0,0001$ ). Eine komplette Remission wurde mit Carfilzomib bei 12,5%, mit Bortezomib dagegen nur bei 6,2% erreicht. Die Vergleichszahlen bei der sehr guten partiellen Remission waren 54,3% vs. 28,6%. Bei der Verträglichkeit fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen. Allerdings traten unter Carfilzomib seltener Neuropathien (6% vs. 32%) auf. Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren in beiden Gruppen gleich häufig.

Auch beim sekundären Endpunkt Gesamtüberleben erwies sich Carfilzomib als überlegen, d.h. das Sterberisiko war nach 48 Monate um 21% niedriger. Während unter Carfilzomib das OS 47,6 Monate betrug, lag es bei Bortezomib bei 40,0 Monate (HR 0,791;  $p=0,01$ ). «Unter der Kombination mit Carfilzomib war das Leben um 7,6 Monate länger als unter der Kombination mit Bortezomib», so Dr. Welslau. Auch die Zeit bis zur nächsten Behandlung war

unter Carfilzomib länger (26,3 Monate vs. 14,4 Monate). Insgesamt erhielten die Patienten Carfilzomib im Median über 12, Bortezomib nur über 8 Zyklen. Der Überlebensvorteil war in allen Subgruppen konsistent. Die Rate an unerwünschten Ereignissen aller Grade war in beiden Armen vergleichbar. «Die Kombination Carfilzomib plus Dexamethason ist die erste und einzige Behandlungsoption beim multiplen Myelom, die das Gesamtüberleben im Rezidiv gegenüber einem gängigen Therapiestandard verlängerte», so das Fazit von Dr. Welslau.

### HCC: REFLECT-Studie zeigt Nicht-Unterlegenheit von Lenvatinib

Lenvatinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor, der die VEGF-Rezeptoren 1–3, die Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptoren (FGFR) 1–4 und darüber hinaus noch weitere Signalwege in den Tumorzellen blockiert. Daraus resultiert eine multiple Antitumoraktivität, die wiederum eine indikationsübergreifende Wirksamkeit erwarten lässt. Zugelassen ist die Substanz bereits in Kombination mit Everolimus im Rahmen der Zweitlinientherapie nach einer Anti-VEGF-Substanz bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten papillären bzw. follikulären Schilddrüsenkarzinom, die nicht auf eine Radiojodtherapie angesprochen haben.

Der bisherige Standard beim nicht-resezierbaren hepatozellulären Karzinom (HCC) ist Sorafenib. «Diese Substanz war über zehn

Jahre die einzige zugelassene und wirksame systemische Therapie bei diesem Tumor», so **Prof. Arndt Vogel**, Hannover.

Im Rahmen der REFLECT-Studie wurde bei 954 Patienten mit einem nicht-resezierbaren HCC Lenvatinib mit Sorafenib verglichen. Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, überlebten im Durchschnitt 13,6 Monate im Vergleich zu 12,3 Monate unter Sorafenib (HR: 0,92). «Somit konnte die Studie zeigen, dass Lenvatinib beim primären Endpunkt Gesamtüberleben nicht unterlegen war», so Prof. Vogel. Das mediane PFS verdoppelte sich mit Lenvatinib von 3,7 auf 7,4 Monate (HR: 0,66;  $p < 0,00001$ ) und auch die mediane Zeit bis zur Tumorprogression war unter Lenvatinib mit 8,9 Monaten im Vergleich zu 3,7 Monaten unter Sorafenib deutlich länger (HR: 0,53;  $p < 0,00001$ ). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypertonie (42%), Diarrhoe (39%), Appetitstörung (34%) und Gewichtsverlust (31%).

Auch in Bezug auf die Lebensqualität fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Substanzen, d. h. diese war unter Lenvatinib nicht stärker eingeschränkt. Bei Schmerz, Körperbild, Ernährung und Rollenfunktion zeigte sich in der Lenvatinib-Gruppe sogar eine langsamere Verschlechterung. «Auch im Hinblick auf die relevanten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die erwartete Nicht-Unterlegenheit von Lenvatinib bestätigt», so Prof. Vogel.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

Quelle: DGHO, Stuttgart, 29.9.-3.10.2017