

# INTER MEDICAL REPORT

Satellitensymposium „Colorectal cancer, can we take action against progression?“ anlässlich des 18<sup>th</sup> WCCG, 2. Juli 2016, Barcelona; Veranstalter: Sanofi

## Therapieoption bei metastasiertem CRC

### Aflibercept – Effektiv durch Antiangiogenese und Modulation des Tumor-Microenvironments

**Nach oxaliplatinhaltiger Vorbehandlung ist die Kombination Aflibercept (Zaltrap®)/FOLFIRI (5-FU/Irinotecan) eine wirksame und gut handhabbare Zweitlinientherapie für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die unabhängig vom RAS-Status zugelassen ist.**

In der Zweitlinie wirkt Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI auch bei antiangiogen vorbehandelten Patienten. Aflibercept konnte zeigen, dass es nach oxaliplatinhaltiger Vortherapie mit und ohne Antikörper unabhängig vom RAS-Status wirksam ist. Dies ist u.a. möglich aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus, der eine dreifache Angiogenesehemmung mit einer immunmodulatorischen Wirkung im Tumor-Microenvironment kombiniert.

Die Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC) ist in den letzten Jahren deutlich vielfältiger und effektiver geworden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit ist heute etwa doppelt so lang wie noch vor 30 Jahren, als es mit 5-Fluorouracil (5-FU) gerade einmal eine wirksame Substanz für die medikamentöse Behandlung des metastasierten CRC gab, erläuterte Professor Dr. Giuseppe Aprile, Universitätskrankenhaus, Udine/Italien.

#### In Therapiesequenzen denken und alle Optionen nutzen

Heute stehen zwölf wirksame Substanzen – Zytostatika und zielgerichtete Substanzen – zur Verfügung. Die Herausforderung besteht laut Prof. Aprile darin, diese für den einzelnen

Consensus Molecular Subtypes(CMS)-Klassifikation		
Subtyp	Klinische Faktoren	Molekulare Faktoren
CMS1	Frauen, höheres Lebensalter, rechtsseitiger Primärtumor	MSI, Hypermutation, BRAF-Mutation, immunologisch aktiv
CMS2	Linksseitiger Primärtumor	epithelial, MSS, CIN hoch, TP53-Mutation, aktivierter WNT/MYC-Signalweg
CMS3		epithelial, CIN/MSI heterogen, KRAS-mutiert, IGF1R-Überexpression
CMS4	Jüngerer Lebensalter, Stadium III/IV	mesenchymal, CIN/MSI, TGFβ/VEGF-Aktivierung, NOTCH3-Überexpression

MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSS: Mikrosatellitenstabilität; CIN: chromosomale Instabilität; TP53: Tumorprotein 53; IGF1R: insulin-like growth factor binding protein 2; TGFβ: transformierender Wachstumsfaktor Beta; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor.

Patienten optimal einzusetzen. Wichtig sei dabei, in Therapiesequenzen zu denken. Idealerweise sollte jeder Patient alle verfügbaren Therapieoptionen erhalten. Prof. Aprile: „Bereits bei der Wahl der Erstlinientherapie muss die weitere Therapiesequenz im Auge behalten werden, um zu verhindern, dass Patienten eine wirksame Therapieoption nicht erhalten.“

Vor diesem Hintergrund sieht er eine hohe Evidenz für den Erstlinien-Einsatz einer oxaliplatinhaltigen Chemotherapie, die mit Bevacizumab oder bei RAS-Wildtyp-Patienten alternativ auch mit einem EGFR-Antikörper kombiniert werden kann. Bei Therapieversagen ist – unabhängig vom RAS-Status und unabhängig davon, welchen Antikörper die Patienten firstline erhalten haben – die Kombination Aflibercept/FOLFIRI eine wirksame Zweitlinientherapie, so der Experte.

#### Die Wirkung umfasst ein breites Spektrum

Als einen weiteren wichtigen Vorteil von Aflibercept nannte Prof. Aprile den breiten antiangiogenen Wirkan-

satz. So bindet die Substanz nicht nur an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor(VEGF)-A, sondern auch an den VEGF-B und den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF).<sup>1</sup> Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus (dreifache Angiogenesehemmung kombiniert mit der Modulation des Tumor-Microenvironments) profitieren auch Patienten mit einer bevacizumabhaltigen Vortherapie von der Therapie mit Aflibercept und FOLFIRI.

Präklinische Daten zeigen, dass es bei Progress unter Bevacizumab unter anderem zu einem Anstieg des PlGF kommt, einem der Angriffspunkte von Aflibercept.<sup>2</sup> Nach Erstlinientherapie mit Bevacizumab/FOLFOX (5-FU, Oxaliplatin) könnte die Kombination Aflibercept/FOLFIRI deshalb eine wirksame Option zur Kombination sein.<sup>3,4</sup>

Im klinischen Alltag zieht Aprile für die Therapiewahl zusätzlich noch die Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter bevacizumabhaltiger Erstlinientherapie zurate. Je kürzer das PFS, um so eher sollte man aufgrund des breiteren

Wirkansatzes an die Umstellung auf Aflibercept denken, anstatt mit Bevacizumab weiter zu behandeln, so Prof. Aprile. Der Cut-off-Wert liege bei etwa neun Monaten.<sup>5</sup> Doch auch bei einer progressionsfreien Zeit von mehr als neun Monaten sei Aflibercept eine wirksame Zweitlinienoption.

Keine Option sieht er nach bevacizumabhaltiger Erstlinientherapie im Wechsel auf einen EGFR-Antikörper. Präklinische und retrospektive Daten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass es unter VEGF-Hemmung zu einer Überexpression angiogener Faktoren kommt, welche die Wirksamkeit der nachfolgenden EGFR-gerichteten Therapie beeinträchtigen.<sup>6,7</sup>

Dagegen ist Aflibercept auch nach Versagen einer EGFR-gerichteten Erstlinientherapie eine gute Option für die zweite Therapielinie. Prof. Aprile verwies auf präklinische Daten, wonach es zu einer vermehrten Expression der VEGF-Rezeptor-1-Liganden VEGF-A und PlGF kommt.<sup>8</sup> Auch hier bietet sich angesichts der dreifachen Angiogenesehemmung ein Einsatz an.

#### Die Bedeutung der Heterogenität validieren

Dr. Teresa Macarulla vom Vall D'Hebròn Universitätskrankenhaus in Barcelona/Spanien, erinnerte daran, dass das CRC auf molekularer Ebene eine heterogene Erkrankung ist. Sie verwies auf die aktuelle CMS-Klassifikation (CMS: consensus molecular subtypes),<sup>9</sup> wonach mindestens vier Subtypen nach ihrem Genexpressionsprofil unterschieden werden. Die molekularen Charakteristika spiegeln sich auch bei den kli-

nischen Faktoren wider (Tab.). Die Heterogenität, so Dr. Macarulla, hat prognostische und möglicherweise auch therapeutische Bedeutung. Zukünftige Studien müssten dies validieren.

- Podar K, Anderson KC. Blood 2005, 105: 1383–95
- Kopetz S et al. JCO 2010, 28: 453–459
- van Cutsem E et al. Targ Oncol 2015. DOI: 10.1007/s11523-015-0402-9
- Bennouna et al. Lancet Oncol 2013, 14: 29–37
- van Cutsem E et al. JCO 2012; 30: 3499–3506
- Zaniboni A et al. Cancer Chemother Pharmacol. DOI: 10.1007/s00280-016-3032-8
- Derangère V et al. Oncotarget 2016, 7: 9309–9321
- Binaco R et al. Clin Cancer Res 2008, 14: 5069–5080
- Guinney J et al. Nature Med 2015, 21: 1350–1356
- Derigs HG et al. DGHO 2015, P213. Abstract-Nr. A-741-0023-00204
- Valdix AR et al. DGHO 2015; Freier Vortrag V393. www.rgb-onkologie.de/publikationen/details/article/dgho-jahrestagung-09-13-okt/

#### Fazit für die Praxis:

Die Erstlinientherapie des metastasierten CRC induziert Veränderungen im Tumor-Microenvironment. Sowohl unter Bevacizumab- als auch EGFR-gerichteter Erstlinientherapie kommt es zu einer vermehrten Produktion angiogener Liganden. Da Aflibercept mit VEGF-A + B sowie PlGF mehrere angiogene Liganden bindet, ist es eine effektive Zweitlinientherapie. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie VELOUR sowie Daten aus dem klinischen Alltag unterstreichen dies. Unabhängig von der Vorbehandlung erwies sich die Kombination FOLFIRI/Aflibercept als wirksame und gut handhabbare Zweitlinientherapie für Patienten mit metastasiertem CRC.

## Konsistente Datenlage für Aflibercept

### Wirksamkeit der dreifachen Angiogenesehemmung im klinischen Praxisalltag bestätigt

**Wirksamkeit und Sicherheit der Zweitlinienbehandlung mit Aflibercept/FOLFIRI wurden durch die randomisierte Phase-III-Zulassungsstudie VELOUR validiert.<sup>5</sup> Daten aus dem klinischen Alltag bestätigen die Studienergebnisse und untermauern zudem, dass sich die Kombination mit Aflibercept in der Praxis gut handhaben lässt.**

In der Zulassungsstudie VELOUR<sup>5</sup> wurden Patienten mit metastasiertem CRC alternativ mit Aflibercept/FOLFIRI oder FOLFIRI alleine behandelt. Alle Patienten waren mit einer oxaliplatinhaltigen Therapie vorbehandelt. Die Kombination mit Aflibercept erreichte einen signifikanten medianen Überlebensvorteil (HR 0,817; p = 0,0032) (Abb.).

Etwa ein Drittel der Studienpatienten war zudem mit Bevacizumab

vorbehandelt. Auch diese Patienten profitierten in einem vergleichbaren Ausmaß (HR 0,81)<sup>3</sup> von der Kombination Aflibercept/FOLFIRI. Aflibercept stellt nach antiangiogenen Vortherapien eine effektive Therapieoption dar.

Auffällig war, dass der mediane Überlebensvorteil im Therapieverlauf – unabhängig von der Vorbehandlung – kontinuierlich zunahm, was darauf hindeutet, dass einzelne Patienten besonders gut von Aflibercept profitieren. Aflibercept zeigt als erste und einzige Substanz nach oxaliplatinhaltiger Vortherapie in Kombination mit FOLFIRI in der Zweitlinientherapie signifikante Vorteile beim Ansprechen, dem progressionsfreien Überleben (PFS) und dem Gesamtüberleben.<sup>5</sup>

Die Ergebnisse der nicht interventionellen Studie (NIS) QoLiTrap<sup>10</sup>

untermauern die Wirksamkeit von Aflibercept unter klinischen Alltagsbedingungen mit einer Tumorkontrollrate von 74 % und einem medianen PFS von aktuell sieben Monaten – jeweils unabhängig von der Vorbehandlung.

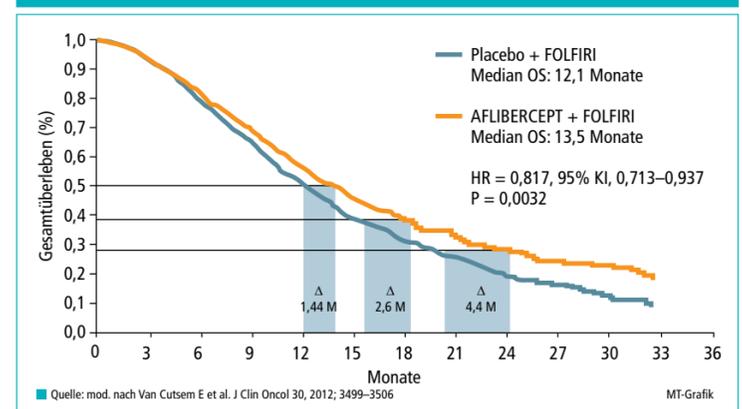
Primärer Studienendpunkt war die Lebensqualität der Patienten. Diese blieb unter der Behandlung stabil, zeigte also keine Beeinträchtigung durch die zusätzliche Aflibercept-Gabe. Die Lebensqualität wurde zu jedem Therapiezyklus mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben, einem validierten Fragebogen der europäischen Krebsgesellschaft EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Des Weiteren bestätigen unabhängige Registerdaten (OncoReg)<sup>11</sup> die Wirksamkeit von Aflibercept

im klinischen Alltag mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 17,1 Monaten für die damit

in zweiter Therapielinie behandelten Patienten mit metastasiertem CRC.

#### Evidenz für Aflibercept Zweitlinie: VELOUR-Studie 30 % Avastin vorbehandelt



Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der VELOUR-Studie: Unter Aflibercept/FOLFIRI verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben um 1,4 Monate.