

08. Dezember 2016

Study of Special Interest

Die "Study of Special Interest" ist von besonderem Interesse für das Institut für Klinisch-Onkologische Forschung (IKF). In dieser Ausgabe; KEYNOTE-177, MORAb-009-201 (Pleuramesotheliom), GS-US-296-1080 (GILEAD-Studie) und JAVELIN Gastric 300: Avelumab-Drittlinienstudie.

KEYNOTE-177: Metastasiertes unbehandeltes Kolonkarzinom mit MSI (MK-3475-177)

Es handelt sich um eine multizentrische, unverblindete Phase-III-Studie für Patienten mit Kolorektalkarzinom (CRC) im Stadium IV (metastasiert und nicht resektabel) mit nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder nachgewiesener Defizienz in den Mismatch-Repair-Genen (dMMR). Die Häufigkeit einer MSI-H bzw. dMMR beträgt beim CRC im metastasierten Stadium ca. 5%.

Patienten mit MSI-H oder dMMR weisen im metastasierten Stadium bei Behandlung mit Standardchemotherapie eine sehr ungünstige Prognose auf. Die mittlere Überlebenszeit beträgt mit Chemotherapie nur ca. 13 Monate. Bei der Studie handelt es sich um eine Erstlinienstudie. Eine vorangegangene adjuvante Chemotherapie, die mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss beendet wurde, ist zulässig.

Patienten werden in der Studie 1:1 in einen Standardarm und einen experimentellen Arm randomisiert. Patienten im experimentellen Arm (Arm 2) erhalten 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen für bis zu 2 Jahre. Patienten im Standardarm erhalten ein auf 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin basiertes Chemotherapieprotokoll (FOLFIRI- oder FOLFOX-Schema +/- Bevacizumab oder Cetuximab).

Im Chemotherapie-Arm ist im Falle eines Progresses ein Crossover in den Pembrolizumab-Arm möglich. Eine bildgebende Verlaufskontrolle zur Beurteilung des Therapieansprechens wird im Rahmen der Studie alle 9 Wochen durchgeführt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Dieses wird zentral ausgewertet. Die auf dem ASCO 2015 vorgestellten Daten zeigen eine Ansprechrate von über 60% auf Pembrolizumab (Remissionen und Krankheitsstabilisierung). Die Patienten waren im Median mit 4 Therapien vorbehandelt. Die bisher vorliegenden Daten deuten auf einen Durchbruch in der Therapie dieser prognostisch ungünstigen Subgruppe beim metastasierten CRC hin und dürften die Überlebenszeiten der betroffenen Patienten deutlich verbessern.

MORAb-009-201

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit von Amatuximab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin bei Patienten mit nicht-resektablem oder metastasiertem malignen Pleuramesotheliom.

Die Häufigkeit von Pleuramesotheliomen in Deutschland beträgt 1,1/100.000 Einwohner. Die Prognose des Pleuramesothelioms in nicht-resektablem oder metastasiertem Stadium ist insgesamt schlecht. Als therapeutische Optionen stehen in dieser Situation eine Mono- oder Polychemotherapie sowie eine Radiatio zu Verfügung. Mesotheliome überexprimieren Mesothelin. Bei Amatuximab, auch bekannt als MORAb-009, handelt es sich um einen monoklonalen IgG1/ κ -Antikörper, der gegen humanes Mesothelin, ein membranständiges Glykoprotein, gerichtet ist. Ziel der Studie ist es, den Zusatznutzen des Antikörpers in Kombination mit der Standardchemotherapie zu evaluieren.

Es handelt sich um eine Erstlinien-Chemotherapiestudie. Zum Studieneinschluss muss ein epithelialer Subtyp vorliegen. Darüber hinaus muss eine archivierte Tumorprobe und mindestens eine nach RECIST-Kriterien messbare Läsion vorliegen. Zum Studieneinschluss ist ein ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 erforderlich.

Patienten werden nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 1:1 in einen Placebo- und einen experimentellen Arm randomisiert. Patienten im experimentellen Arm erhalten während der Studie Amatuximab 5 mg/kg i.v. 1x pro Woche zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin (Tag 1 des 21-Tage-Zyklus). Insgesamt sind 6 Zyklen während der Kombinationsbehandlungsphase vorgesehen. Die maximale Dauer der Studie beträgt 60 Monate, wobei die Testsubstanz für maximal 36 Monate appliziert wird und sich eine Follow-up-Phase von 24 Monaten anschließt. Die Studie besteht somit aus 4 Phasen: Screening, Randomisierung/Kombinationschemotherapie/Erhaltungstherapie (Maintenance) und Follow-up. Primärer Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechrate (ORR) sowie z.B. die Dauer des Ansprechens (DOR).

GS-US-296-1080 (GILEAD-Studie)

Bei der GS-US-296-1080-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie mit dem Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9)-Inhibitor „GS-5745“ in Kombination mit mFOLFOX6 als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs. Im Rahmen der Studie erhalten die Patienten mFOLFOX6 kombiniert mit GS-5745 oder Placebo. GS-5745 ist ein humanisierter hochaffiner monoklonaler Antikörper, der selektiv für MMP9 ist.

MMP9 wird von Tumorepithelien, infiltrierenden Makrophagen, inflammatorischen Zellen, fibroblastischem Stroma und Tumor-assoziierten Endothelzellen, d.h. dem Microenvironment des Tumors, exprimiert. Die Expression von MMP9 in Tumorepithelien ist an vielen pro-tumorigenen Prozessen beteiligt und mit dem Verlust an Tumorsuppression und einem Gewinn an onkogener Aktivität assoziiert und spielt somit eine wichtige Rolle während Prozessen wie Tumordinvasion

und -proliferation.

Eingeschlossen werden können chemotherapienaive inoperable oder metastasierte Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs. Nach den RECIST 1.1-Kriterien muss eine evaluierbare, aber nicht zwingend messbare Läsion vorliegen. HER2-positive Patienten können nicht eingeschlossen werden. Die Therapie erfolgt bis zum Erkrankungsprogress oder inakzeptabler Toxizität.

JAVELIN Gastric 300: Avelumab-Drittlinienstudie

Für vorbehandelte Patienten mit nicht resezierbarem, rezidivierendem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bieten wir die JAVELIN 300 Drittlinienstudie mit dem programmierten Zelltod-Liganden 1(PD-L1)-Antikörper Avelumab an. Es handelt sich um eine multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie.

Bei Avelumab handelt es sich um einen humanen, monoklonalen IgG1-Antikörper, der an PD-L1 bindet. Die Hemmung der Interaktionen von PD-L1 mit anderen Liganden soll eine Aktivierung der T-Zellen und der spezifischen Immunabwehr bewirken können. Außerdem wird vermutet, dass Avelumab mit seinem nativen Fc-Fragment das Immunsystem beteiligen und eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) auslösen kann.

Es handelt sich bei der Studie, wie bereits erwähnt, um eine Drittlinienstudie, in der Patienten im experimentellen Arm mit Avelumab und Best Supportive Care (BSC) behandelt werden.

Im Referenzarm bekommen die Patienten eine Monochemotherapie mit Irinotecan/BSC oder Paclitaxel/BSC, abhängig von der Entscheidung des Prüfarztes, oder nur BSC. Die Patienten sollen in der Erstlinie mit einer Fluoropyrimidin/Platin-basierten Doublette oder Fluoropyrimidin/Platin- und Docetaxel-basierten Triplette vorbehandelt worden sein. Auch FOLFIRI ist in der Erstlinie erlaubt.

In der Zweitlinie dürfen die Patienten eine Platin-Doublette oder FOLFIRI erhalten haben. Auch Ramucirumab als Monotherapie oder Kombinationstherapie ist in der Zweitlinie erlaubt, ebenso Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan jeweils als Mono- oder Kombinationstherapien.

Institut für Klinisch-Onkologische Forschung (IKF)

UCT – Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt

Krankenhaus Nordwest gGmbH

Steinbacher Hohl 2-26

60488 Frankfurt/Main

Tel.: 069/7601-4420

E-Mail: info.ikf@khnw.de

<http://www.ikf-nordwest.de/home.html>