

22. November 2018

Fortgeschrittene Weichgewebssarkome: Leitliniengerechte Erstlinientherapie mit Olaratumab

In die 2018 aktualisierte Praxisleitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) zur Diagnose und Therapie von Weichgewebs- und viszerale Sarkomen wurde Olaratumab (Lartruvo[®]) in Kombination mit Doxorubicin als Option für die Erstlinientherapie fortgeschrittener, nicht kurativ behandelbarer Weichgewebssarkome aufgenommen (1). Dies berichtete Prof. Dr. Lars Lindner, geschäftsführender Vorstand des Zentrums für Knochen- und Weichteiltumoren am Universitätsklinikum München, im Rahmen eines Round-Table-Gesprächs anlässlich der Jahrestagung der ESMO 2018 in München.

Olaratumab wurde in der Europäischen Union Ende 2016 in Kombination mit Doxorubicin für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit Weichgewebssarkomen (STS) zugelassen, die nicht für eine Operation oder Strahlentherapie infrage kommen und zuvor kein Doxorubicin erhalten hatten (2). Die beschleunigte Zulassung des rekombinanten, humanen, monoklonalen Antikörpers, der spezifisch an den PDGFR α bindet, erfolgte auf Basis der Ergebnisse der offenen, randomisierten Phase-Ib/II-Studie JGDG, in der die Kombination das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Doxorubicin in Monotherapie um fast ein Jahr auf 26,5 Monate verbesserte (3).

Damit wurde für Betroffene in dieser Behandlungssituation nach rund 40-jährigem therapeutischem Stillstand ein enormer Fortschritt erreicht, betonte Lindner: „Denn die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen STS ist schlecht. Liegen Fernmetastasen vor, beträgt das geschätzte 5-Jahres-Überleben lediglich 16% und das mediane OS, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Diagnose, nur etwa 15 Monate.“ (4,5). Zu der schlechten Prognose trage bei, „dass STS aufgrund ihrer Seltenheit sowie ihrer unspezifischen Symptomatik im Frühstadium oft verzögert – und damit erst in einem fortgeschrittenen Stadium – diagnostiziert werden“, so Lindner (6,7).

Deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens

Bedeutsam sei die Zulassung von Olaratumab zudem, weil es in der Erstlinientherapie fortgeschrittener STS lange Zeit keine nennenswerten Fortschritte gegeben habe: „Therapiestrategien wie eine intensiviertere Doxorubicin-Gabe in Kombination mit Ifosfamid oder die Zugabe von Gemcitabin zu Docetaxel erbrachten keinen Überlebensvorteil gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie“, sagte der Onkologe.

In der JGDG-Studie wurde unter der Kombinationstherapie mit Olaratumab/Doxorubicin dagegen erstmals in einer randomisierten Untersuchung ein statistisch signifikant verlängertes medianes OS gegenüber dem Behandlungsstandard Doxorubicin in Monotherapie beobachtet (26,5 vs. 14,7 Monate; HR=0,463; 95%-KI: 0,301-0,710; p=0,0003) (3). „Der Überlebensvorteil konnte auch in allen zuvor definierten Subgruppen nachgewiesen werden, die potenziell einen Einfluss auf das Überleben haben, wie z.B. das Alter der Patienten, das Vorliegen von Lebermetastasen oder der Performance-Status“, informierte Lindner (3). Wie der Onkologe ergänzend hinzufügte, sei das Nebenwirkungsprofil des Kombinationsarms inkl. kardialer Nebenwirkungen trotz einer höheren Dosisintensität akzeptabel und gut zu kontrollieren gewesen (3).

Aktualisierung der ESMO-Leitlinie

Auf Basis des Überlebensvorteils in der JGDG-Studie nahm die 2018 aktualisierte Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) zur Diagnose und Therapie von Weichgewebs- und viszeralen Sarkomen neben der Monotherapie mit Doxorubicin als Alternative erstmals die Kombination von Doxorubicin mit Olaratumab auf. Die Autoren der ESMO-Leitlinie bescheinigen der Doxorubicin/Olaratumab-Kombination im Hinblick auf die Wirksamkeit einen wesentlichen klinischen Nutzen (1). Die Kombination wird als Behandlungsoption für Patienten empfohlen, die nicht für eine kurative Therapie (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind und die nicht zuvor mit Doxorubicin behandelt wurden (1).

Überprüfung der Ergebnisse in einer Phase-III-Studie

Zurzeit wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab/Doxorubicin im Vergleich zu einer Doxorubicin-Monotherapie im Rahmen der Phase-III-Studie ANNOUNCE in einem größeren Maßstab untersucht (8). Primärer Endpunkt der Studie, deren Ergebnisse für 2019 erwartet werden und die die Kombination als Erstlinienstandard bestätigen soll, ist das Gesamtüberleben.

Quelle: Lilly

Literatur:

(1) Casali PG et al. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv51-iv67.

(2) Fachinformation Lartruvo[®]. Stand: Januar 2018.

(3) Tap WD et al. *Lancet* 2016;388:488-497.

(4) <https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Letzter Aufruf: 7. November 2018.

(5) Penel N et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:309-317.

(6) Ray-Coquard I et al. *Ann Oncol* 2012;23:2442-2449.

(7) Thway K et al. *Sarcoma* 2014;2014:686902.

(8) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451943>.