

Satellitensymposium DGHO 2018; 28. September 2018

AKTUELLE THERAPIESTRATEGIEN BEIM MCRC

Prof. Dr. Sebastian Stintzing
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München

Disclosures

- Travel and congress support
 - Amgen, Bayer, Lilly, Merck KgaA, Roche, Sanofi, Takeda
- Advisory Board roles
 - Amgen, Bayer, Lilly, Merck KgaA, Roche, Sanofi, Takeda
- Honorarium for scientific presentations
 - Amgen, Bayer, Lilly, Merck KgaA, Roche, Sanofi, Takeda
- Research support
 - none

Agenda

- Erstlinientherapie beim mCRC
 - Links vs. Rechts beim *RAS* wt
 - Triplette bei *BRAF* mt
 - Ältere / unfitte Patienten

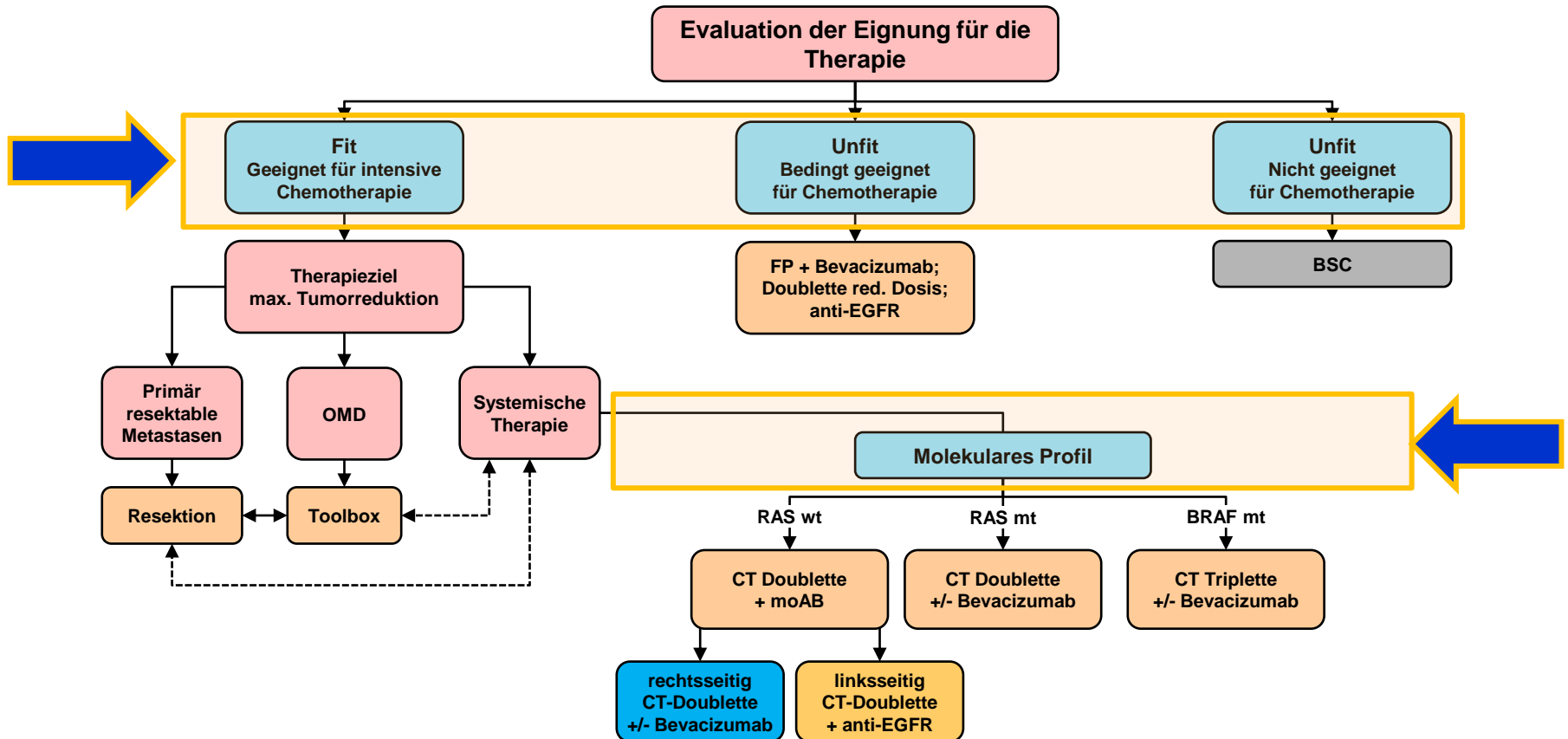
- Zweitlinientherapie beim mCRC
 - Anti-VEGF
 - Anti-EGFR

- Daten aus dem klinischen Alltag
 - QoLiTrap-Studie

Erstlinientherapie beim mCRC

Entscheidung nach aktueller S3-Leitlinie

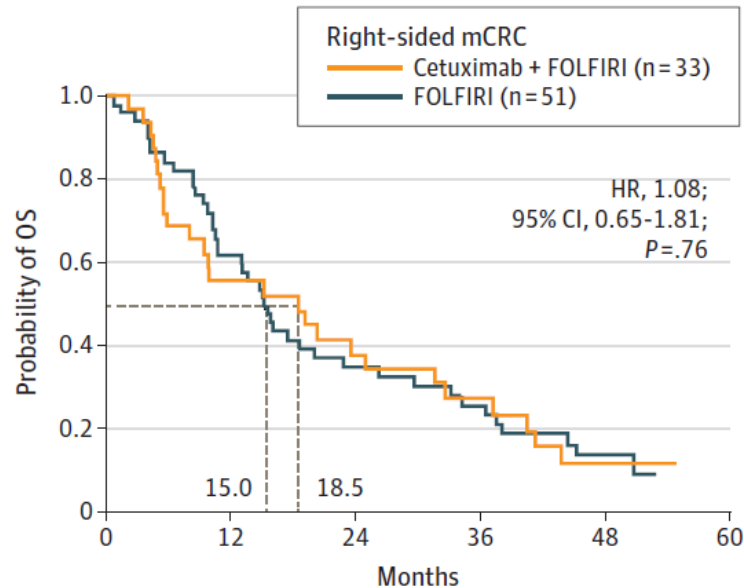
Erstlinientherapie



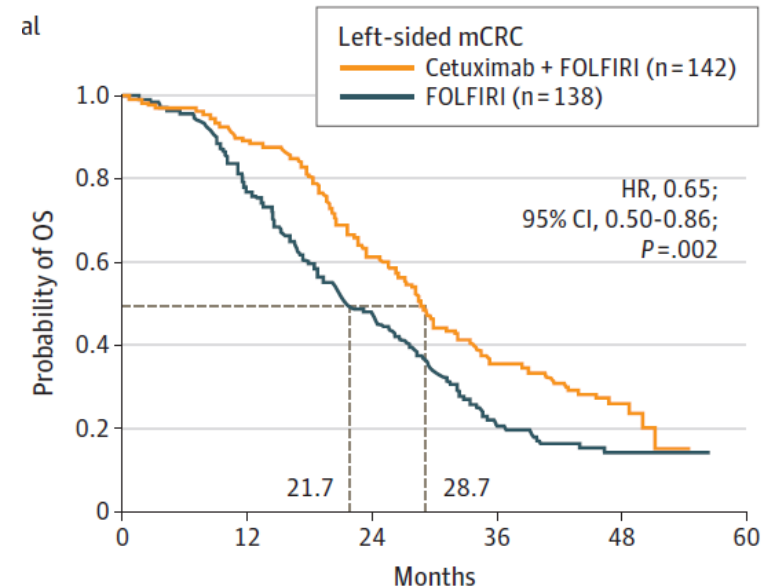
Primäre Tumorlokalisation und anti-EGFR

Der Vorteil von anti-EGFR ist auf RASwt Tumoren der linken Seite limitiert

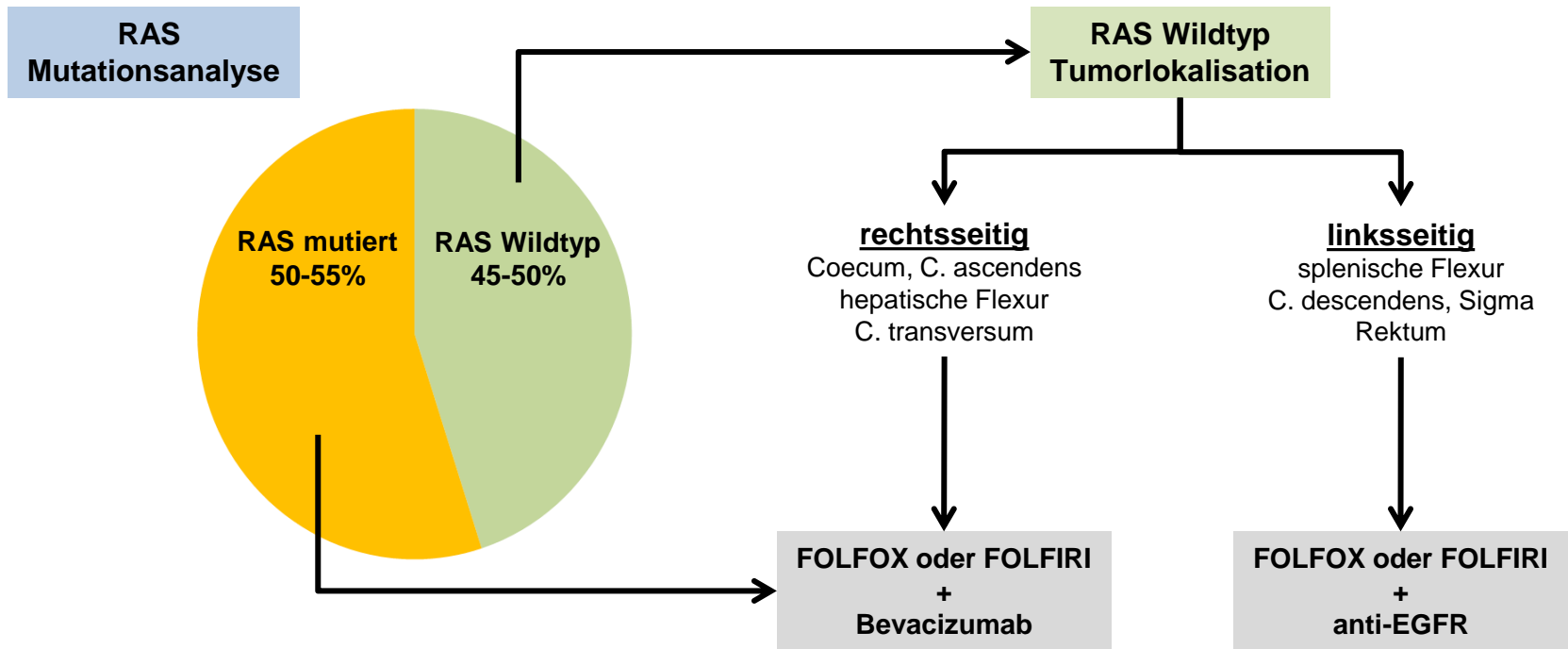
Rechtsseitiges Kolon



Linksseitiges Kolon

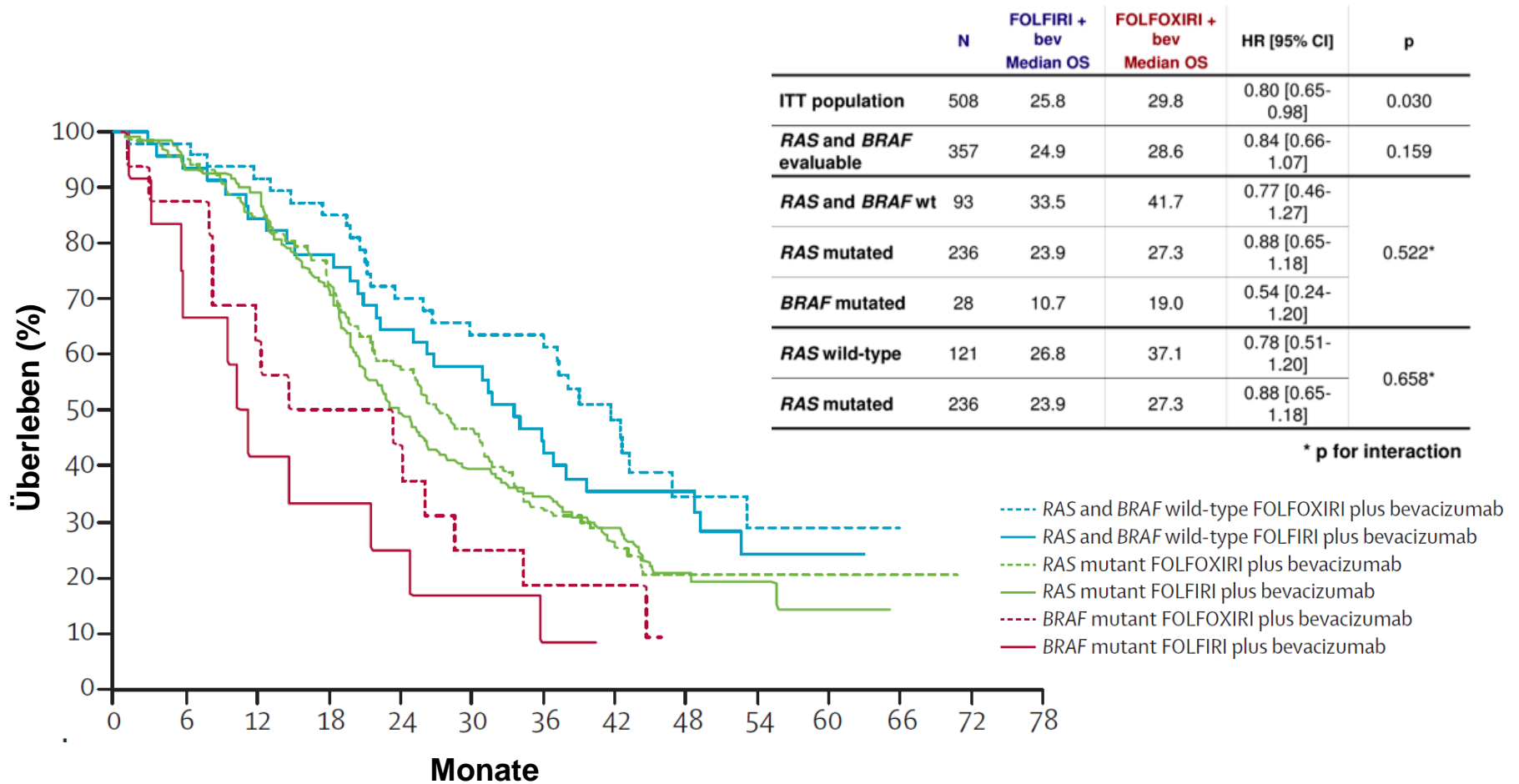


Therapiealgorithmus für fitte Patienten



Die Rolle von BRAF-Mutationen

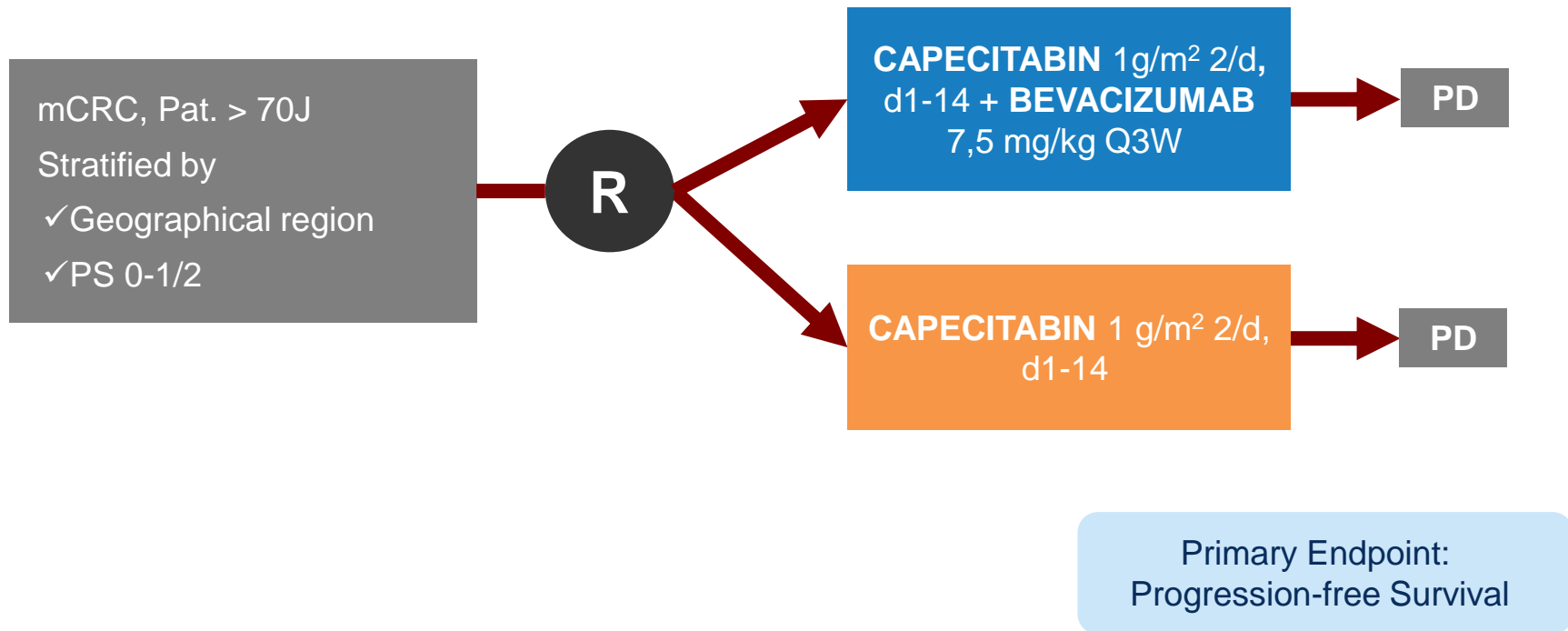
TRIBE-Studie: randomisiert, Phase III – OS in Subgruppen



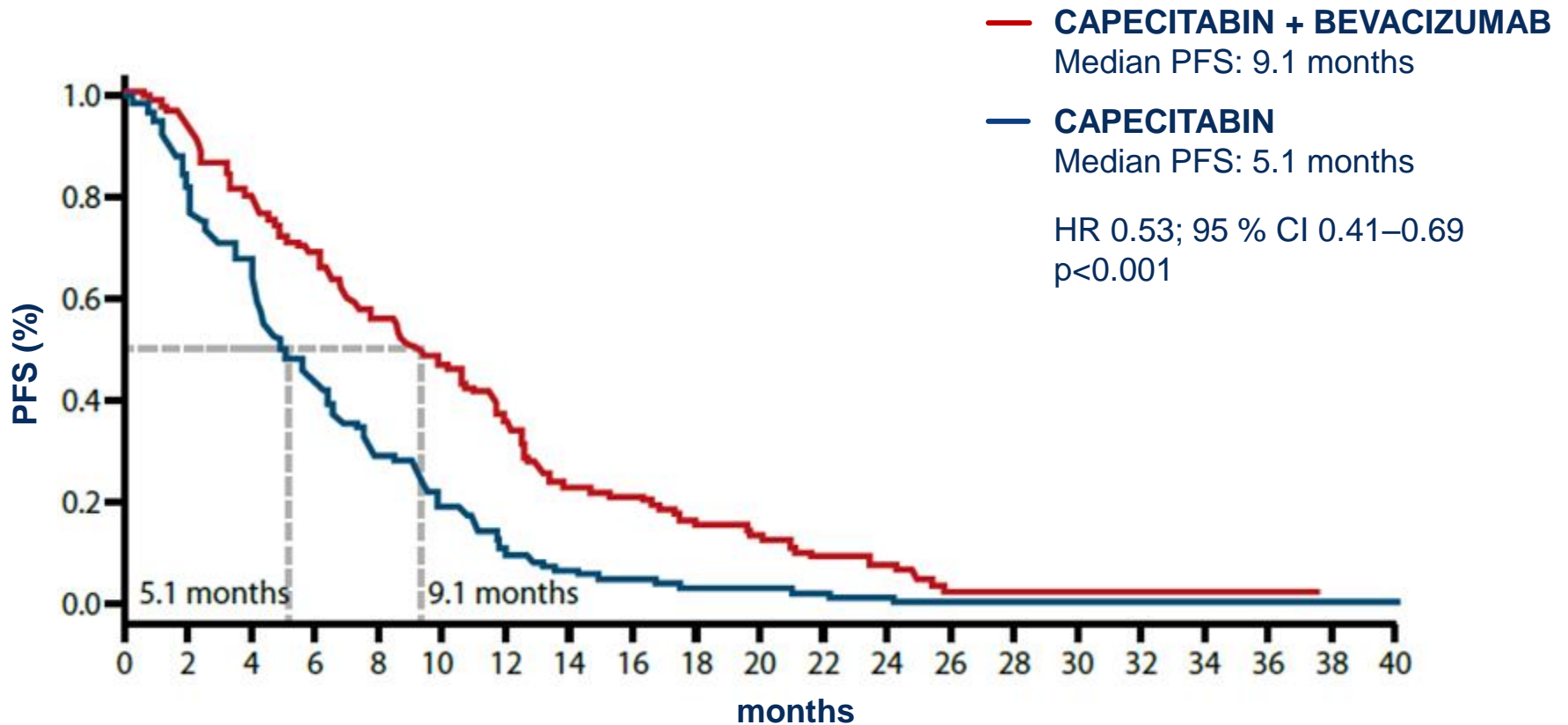
FOLFOXIRI plus anti-EGFR?

	N	mFOLFOXIRI + panitumumab (%)	FOLFOXIRI (%)	Odds ratio	95%-CI	P
Full analysis set	96	87.3	60.6	4.469	1.614 – 12.376	0.004
- DCR	96	95.2	90.9	2.000	0.381 – 10.511	0.41
Cohort 1	65	81.4	59.1	3.029	0.963 – 9.523	0.07
Cohort 2	31	100.0	63.3	24.6	1.1778 – 513.8	0.01
Left	78	90.6	68.0	4.518	1.298 – 15.718	0.02
Right	18	70.0	37.5	3.889	0.543 – 27.886	0.34
RAS/BRAF wt	60	86.0	64.7	3.364	0.902 – 12.549	0.08
BRAF mut	16	85.7	22.2	21.000	1.504 – 293.25	0.04

AVEX-Studie: Randomisiert, Phase III – Design



AVEX-Studie: Randomisiert, Phase III – Progressionsfreies Überleben



nach Cunningham D et al. Lancet Oncol 2013; 14:1077-85.

2nd-Line Therapieoptionen für wt KRAS/NRAS mCRC: Anti-EGFR AK

2nd-Line Therapieoptionen für mCRC: Randomisierte Studien für anti-EGFR AK

Studie	Vorbehandlung	Regime	N Pat.	ORR	OR (P-Wert)	PFS	HR PFS (P)	OS	HR OS (P)
EPIC* [1161]	Fluoropyrimidin + Oxaliplatin	FOLFIRI + Cet	648	16,4	NR	4,0	0,692	10,7	0,975
		FOLFIRI	650	4,2	(<0,0001)	2,6	(<0,0001)	10,0	(0,71)
181** [1162]	Fluoropyrimidin-basierte Therapie (66 % Oxaliplatin 19 % Bev)	FOLFIRI + Pani	303	35		5,9	0,73	14,5	0,85
		FOLFIRI	294	10	(<0,001)	3,9	(0,004)	12,5	(0,12)

*unselektierte Patienten, **KRAS-Wildtyp, Cet: Cetuximab, Bev: Bevacizumab, OR: Odds Ratio, ORR: objektive Responderate, PFS: progressionsfreies Überleben, OS: Gesamtüberleben.

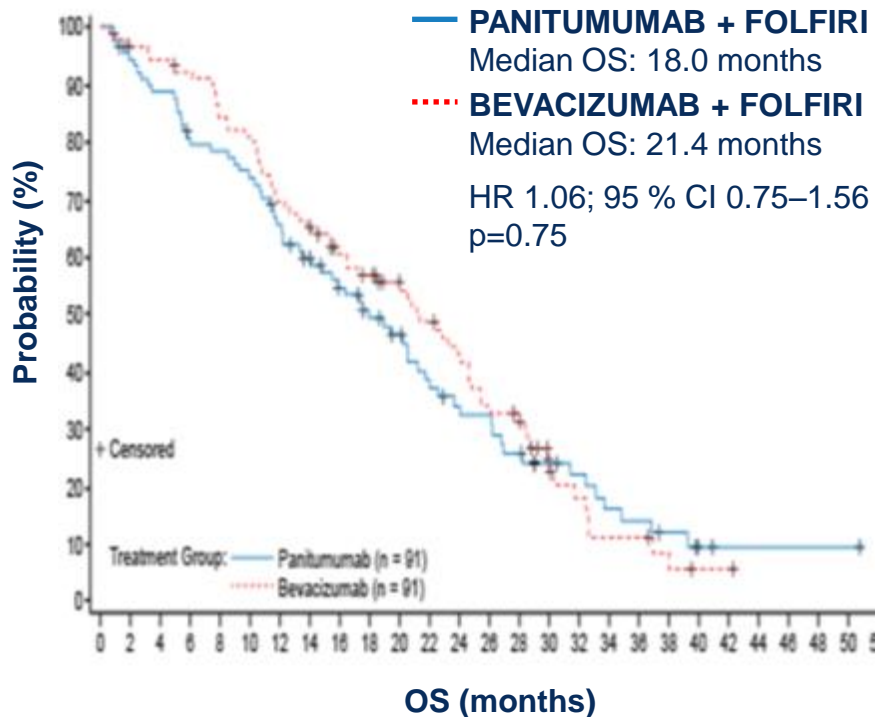
2nd-Line Therapieoptionen für RASwt mCRC: Randomisierte Studien für anti-EGFR AK oder anti-VEGF

Trial	Treatment	No. Pts	ORR, %	Median PFS, mo	Median OS, mo
SPIRITT (KRAS WT) ¹	Panitumumab + FOLFIRI	91	32	7.7	18.0
	Bevacizumab + FOLFIRI	91	19	9.2 (p=0.97)	21.4 (p=0.75)
PRODIGE-18 (KRAS WT) ²	Cetuximab + chemo*	65	32	5.7	11.4
	Bevacizumab + chemo*	65	25	7.5 (p=0.07)	19.3 (p=0.07)

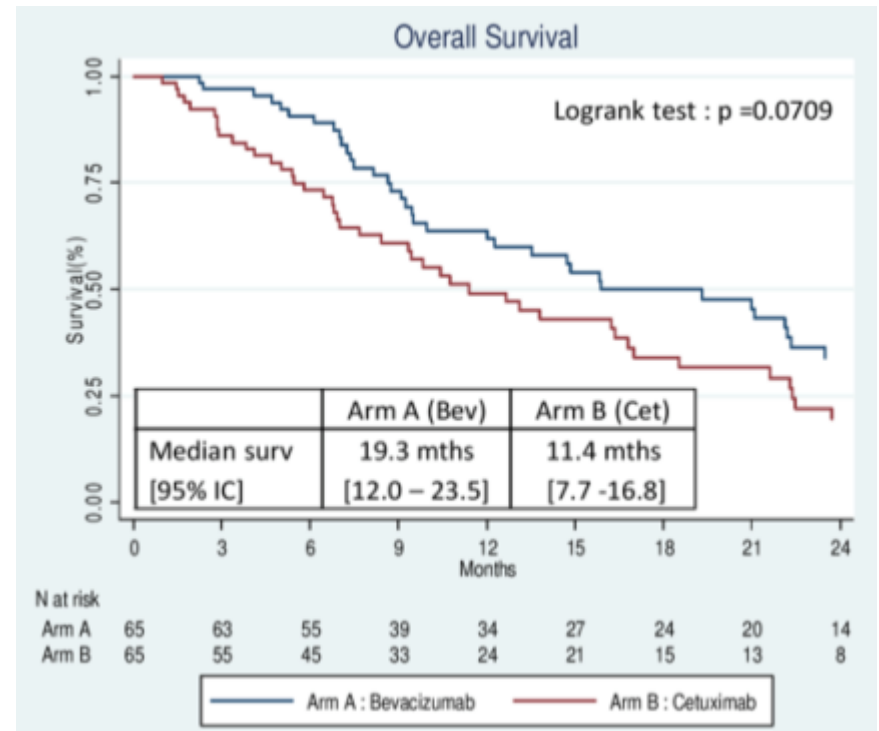
*mFOLFOX6 or FOLFIRI

Head-to-Head Phase-II-Studien: Anti-Angiogenese oder Wechsel auf EGFR-AK?

SPIRITT Phase-II-Studie (KRAS)¹



PRODIGE-18 Phase-II-Studie (KRAS)²



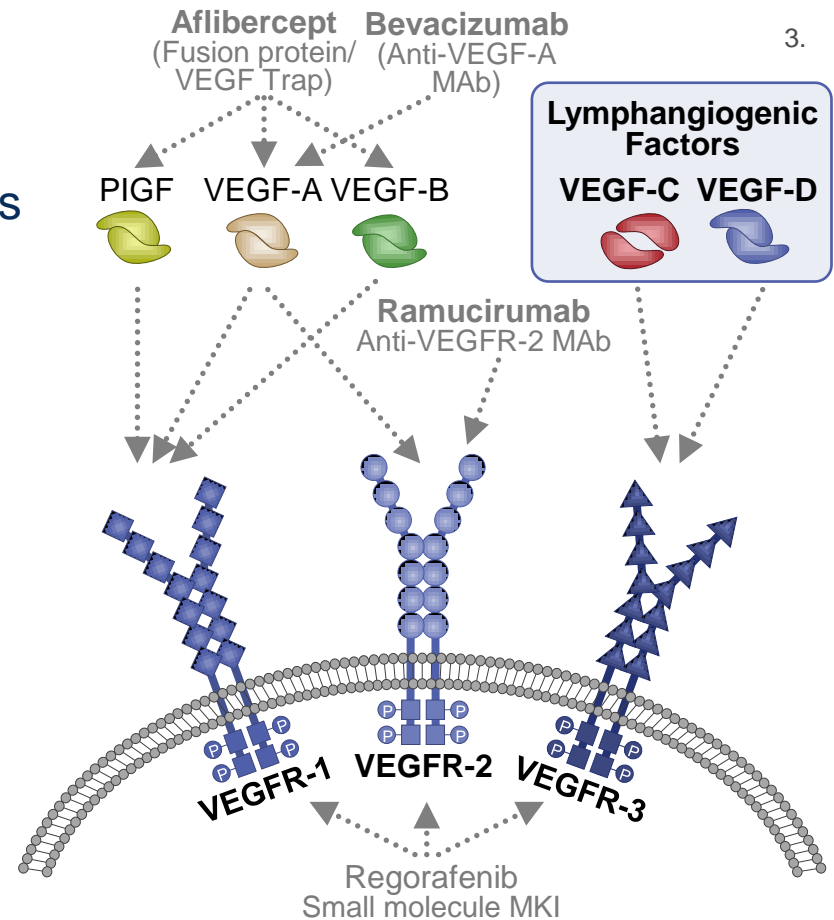
1. Hecht JR et al. Clin Colorectal Cancer. 2015; 14:72-80. 2. Hirt S et al., J Clin Oncol. 2016 ;34 (suppl; abstr 3514).

2nd-Line Therapieoptionen für mCRC: Anti-VEGF

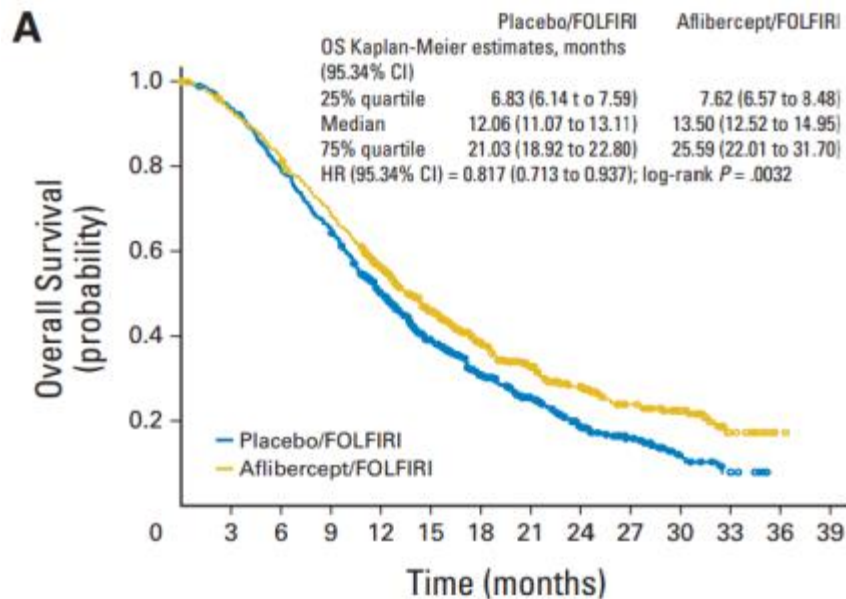
Anti VEGF Therapien im Überblick (mCRC)

Aflibercept Wirkmechanismus

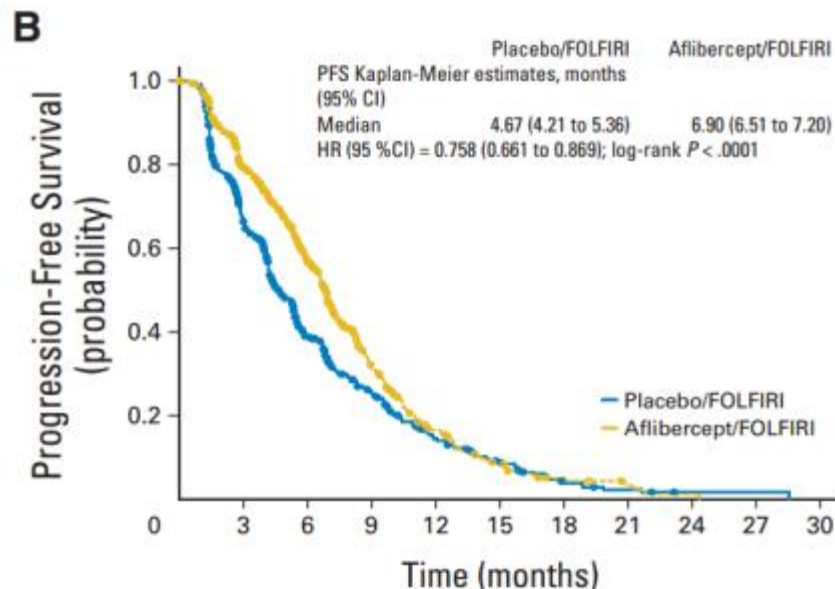
- Aflibercept ist ein anti-angiogenetisches Fusionsprotein aus
 - Bindungsdomänen von VEGFR1 und VEGFR2
 - Fc Anteil des humanen Immunglobulins G¹
- Aflibercept bindet und blockiert VEGF-A, VEGF-B, und PIGF^{1,2}



Phase III VELOUR: 2nd-Line FOLFIRI ± Aflibercept Verlängerung von OS und PFS (ITT)

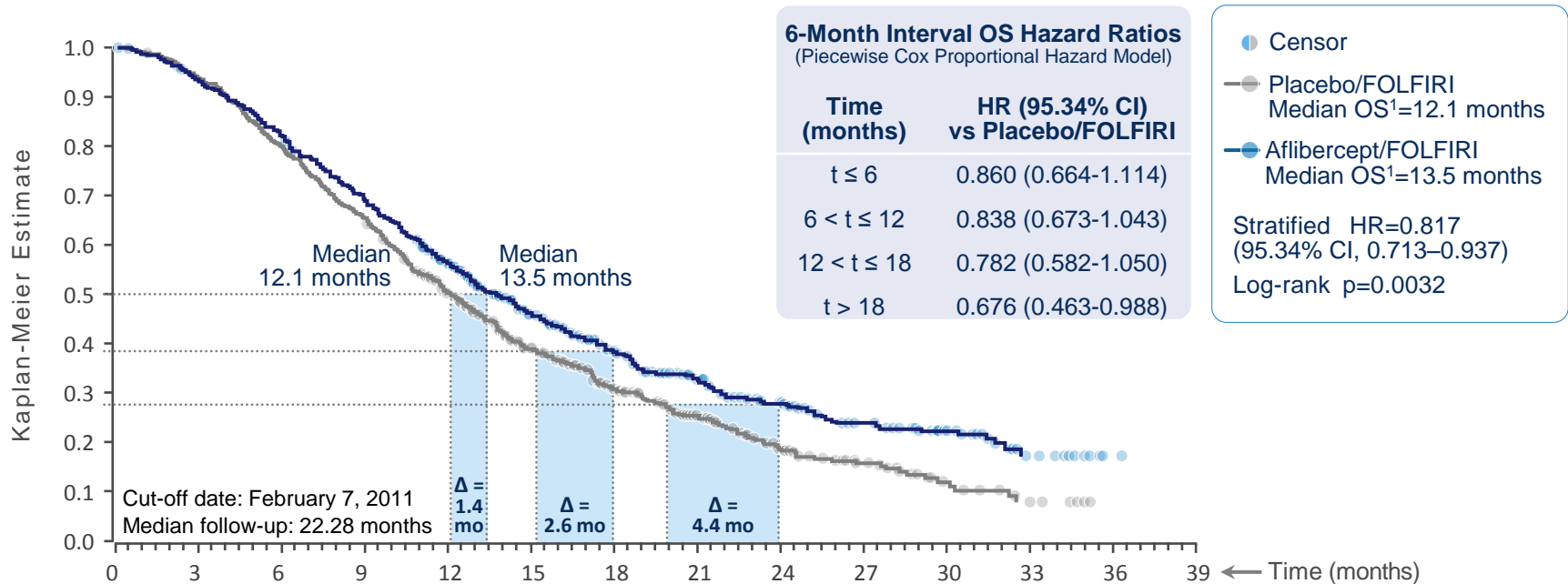


OS: HR 0.82, $p < 0.0032$
Median: 12.06 vs. 13.50 mo



PFS: HR 0.76, $p < 0.001$
Median: 4.67 vs. 6.90 mo

Phase III VELOUR: 2nd-Line FOLFIRI ± Aflibercept Verlängerung von OS und PFS (ITT)



NUMBER AT RISK	614	573	485	401	286	193	131	87	51	31	14		Placebo/FOLFIRI
	612	566	498	416	311	216	148	104	75	49	33		Aflibercept/FOLFIRI
SURVIVAL PROBABILITY ²			79.1%		50.3%		30.9%		18.7%		12.0%		Placebo/FOLFIRI
		81.9%		56.1%		38.5%		28.0%		22.3%			Aflibercept/FOLFIRI

Aflibercept demonstriert einen statistisch und klinisch signifikanten Überlebensbenefit in der Zweitlinientherapie

Mo = months.

Patientenpopulationen in Phase III Studien beim mCRC

VELOUR (ITT ohne ARR)¹

FOLFOX +/- Antikörper

P

FOLFIRI +/- AFLIBERCEPT

RAISE²

FOLFOX +
BEVACIZUMAB

P

FOLFIRI +/- RAMUCIRUMAB

TML^{*,3}

Progress ab 3 Monaten

Chemo + BEVACIZUMAB

P

Chemowechsel +/-
BEVACIZUMAB

* In der TML-Studie wurden zusätzlich Patienten ausgeschlossen, die in den ersten 3 Monaten der 1st-Line-Therapie mit FOLFOX + Bevacizumab progredient wurden oder die in den ersten 3 Monaten nach der letzten Bevacizumab-Gabe progredient wurden.

2nd-Line Irinotecan-basierte Anti-VEGF Therapien

Ph III Studien

	TML ¹		VELOUR ²		RAISE ³	
	Bev + CT (n=410)	CT (n=409)	Aflib + FOLFIRI (n=612)	Plac + FOLFIRI (n=614)	Ramu + FOLFIRI (n=536)	Plac + FOLFIRI (n=536)
Bev before?	all		30%		all	
mOS, months	11.2	9.8	13.5	12.1	13.3	11.7
	HR=0.81 p=0.0062		HR=0.82 p=0.0032		HR=0.84 p=0.022	
mPFS, months	5.7	4.1	6.9	4.7	5.7	4.4
	HR=0.68 p<0.0001		HR=0.76 p=0.00007		HR=0.79 p=0.0005	
ORR, %	5.4	3.9	19.8	11.1	13.4	12.5
	ns		p=0.0001		ns	

1. Bennouna J et al. Lancet Oncol 2013; 14(1):29-37. 2. Van Cutsem E et al J Clin Oncol 2012; 30:3499-3506. 3. Tabernero J et al. Lancet Oncol 2015; 16:499-508.

TML, VELOUR, RAISE

ähnliches Outcome – unterschiedliche Studienpopulation

STUDY POPULATION / TRIAL DESIGN	TML ¹ (N=819)	VELOUR ² (N=1226)	RAISE ³ (N=1072)
Bevacizumab 1st-line	YES (100%)	YES (30%)	YES (100%)
Early progressors (1L PFS <3 mos)	Non eligible	Eligible	Eligible
Progression >3 mos after last dose 1L bev	Non eligible	Eligible	NA
Prior <3 mos consecutive bev	Non eligible	Eligible	NA
Non-measurable disease	Non eligible	Eligible	NA
Progressed within 6 mos after adj. FOLFOX	Non eligible	Eligible (10% pts)	Non-eligible
Placebo controlled	NO	YES	YES
Chemo regimen @ randomization	42% iri-based (16% FOLFIRI) 58% oxal-based (35% FOLFOX)	FOLFIRI (100%)	FOLFIRI
Evaluation of progression	Investigator	Central blinded ind. review	Investigator

NOTE: Historical cross-trial comparison is not appropriate. It is provided for illustrative purposes only.

1. Bennouna J et al. Lancet Oncol 2013; 14(1):29-37. 2. Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2012; 30:3499-3506. 3. Tabernero J et al. Lancet Oncol 2015; 16:499-508.

Daten aus dem klinischen Alltag

Real-Life Experience With Aflibercept

	QOLiTRAP ¹	Spanish NPP ²	GITuD ³	UK Study ⁴
Design	Non-interventional	Observational, retrospective	Retrospective	Retrospective
Inclusion	mCRC 2 nd line PS 0-2	mCRC 2 nd line PS 0-1	mCRC progression after 1 oxaliplatin-containing regimen PS 0-2	mCRC with prior combination 5-FU-oxaliplatin-based regimen
Number of patients	508	71	71	95
Regimen	Aflibercept + FOLFIRI	Aflibercept + FOLFIRI	Aflibercept + FOLFIRI	Aflibercept + 5-FU/irinotecan

GITuD=Gallego Research Group Digestive Tumors; PS=performance status.

**Real-life patient populations similar to
VELOUR⁵**

1. Hofheinz RD et al. ASCO GI. J Clin Oncol. 2016;34 (suppl 4S; abstr 681). 2. Feliu J et al. Clin Transl Oncol. 2017;19:498-507. 3. Fernández Montes et al. WCGI. Ann Oncol. 2016; 27 (suppl 2; ii49); 4. Flaum et al. WCGI Ann Oncol. 2016;27;P-061; 5. Van Cutsem E et al. J Clin Oncol. 2012;30:3499-506.

QoLiTrap-Studie: Nicht-interventionelle Studie in Deutschland, Österreich und der Schweiz – Design

Rekrutierung: 1500 Patienten bis 2019 (Deutschland, Österreich, Schweiz)

Patienten mit metastasiertem Kolon/Rektumkarzinom (mCRC)

Progression

Erhebung von Lebensqualität und klinischen Daten

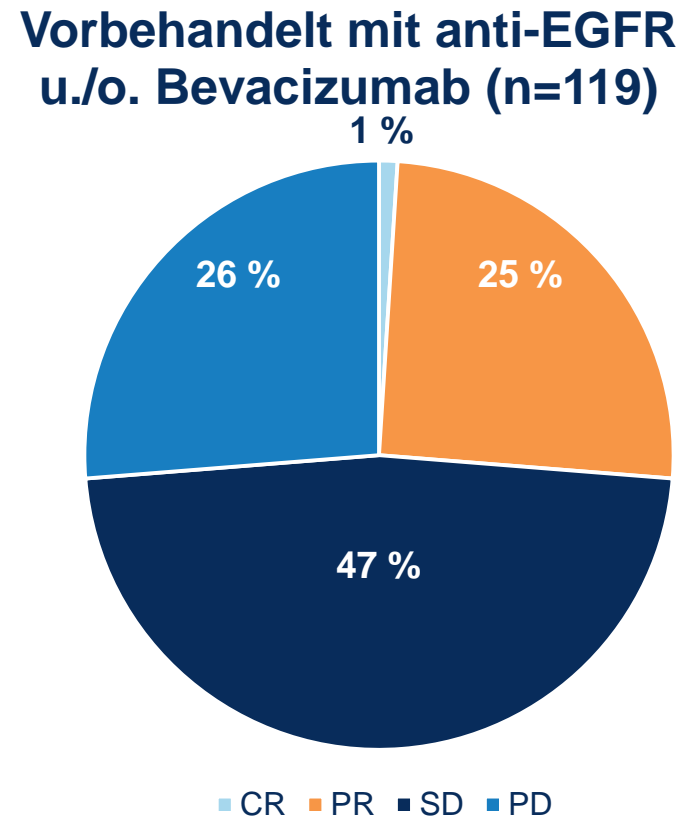
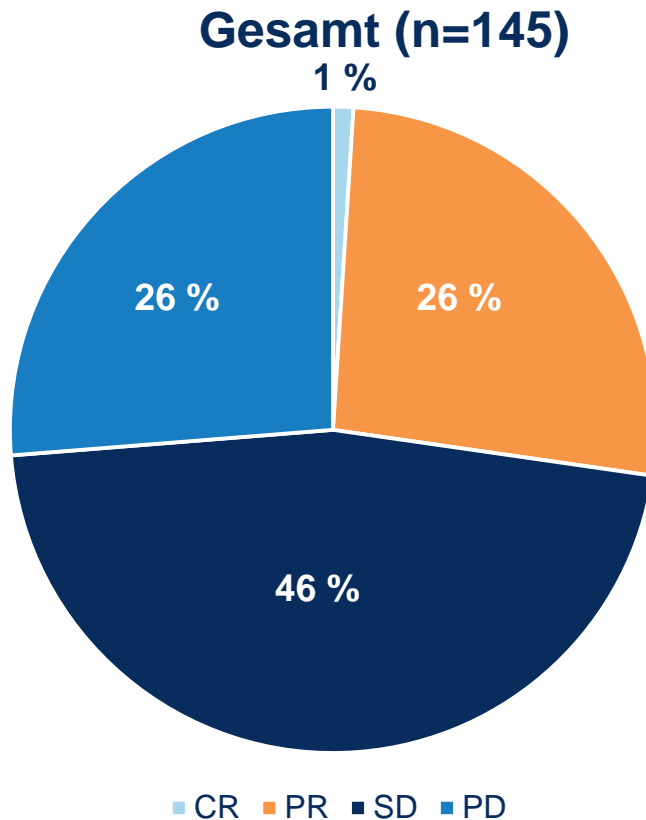
Chemotherapie mit
OXALIPLATIN

AFLIBERCEPT + FOLFIRI alle 2 Wochen

Primärer Endpunkt: krankheitsbezogene Lebensqualität (Bestimmung mittels EORTC QLQ-C30 vor der AFLIBERCEPT-Therapie und vor jedem Zyklus)

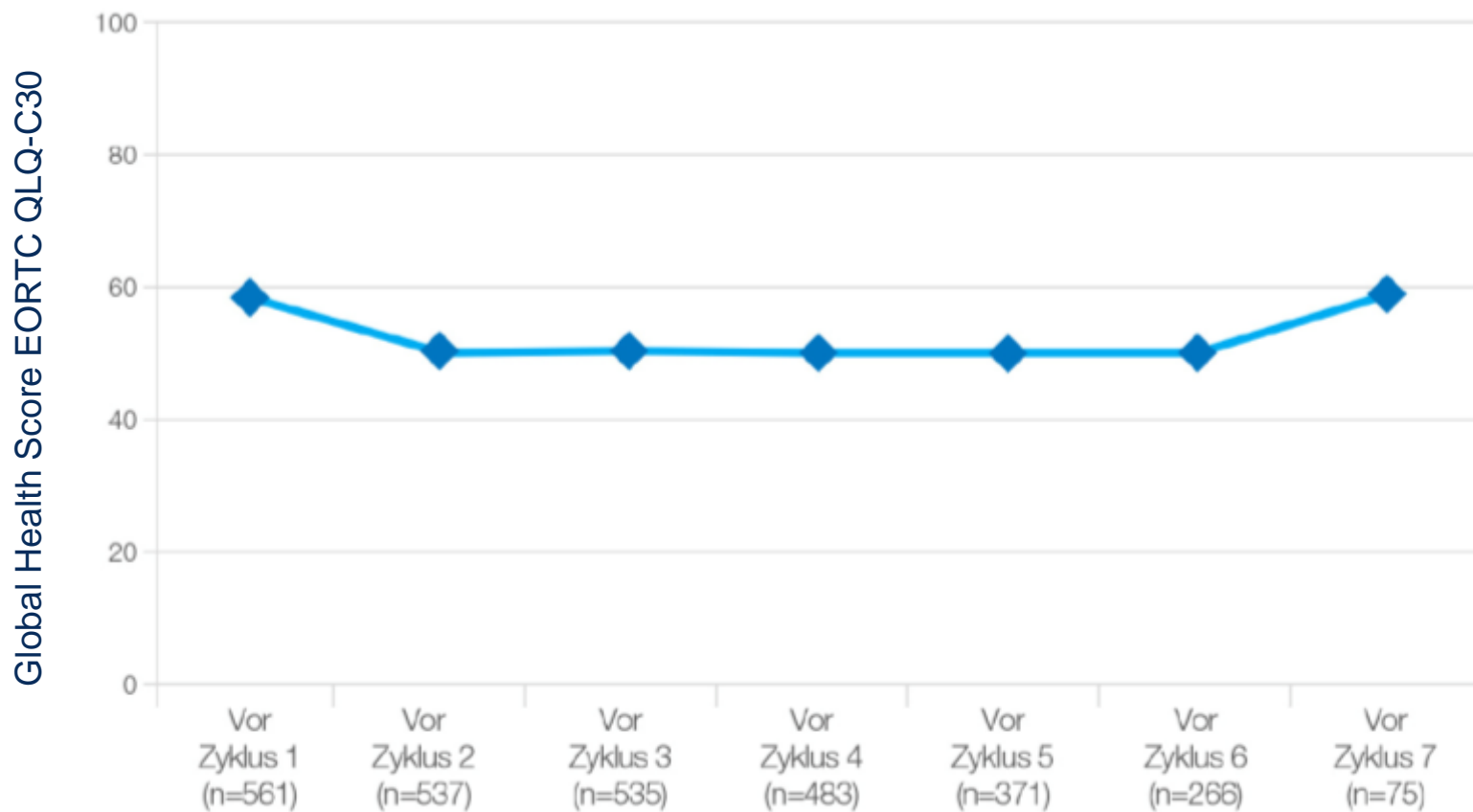
Sek. Endpunkte: Sicherheit, PFS, OS

QoLiTrap-Studie: Mit Aflibercept + FOLFIRI konnte eine gute Krankheitskontrolle erreicht werden



Krankheitskontrollrate = 73 %

QoLiTrap-Studie: Unter Aflibercept und FOLFIRI können die Patienten ihre Lebensqualität weitestgehend erhalten

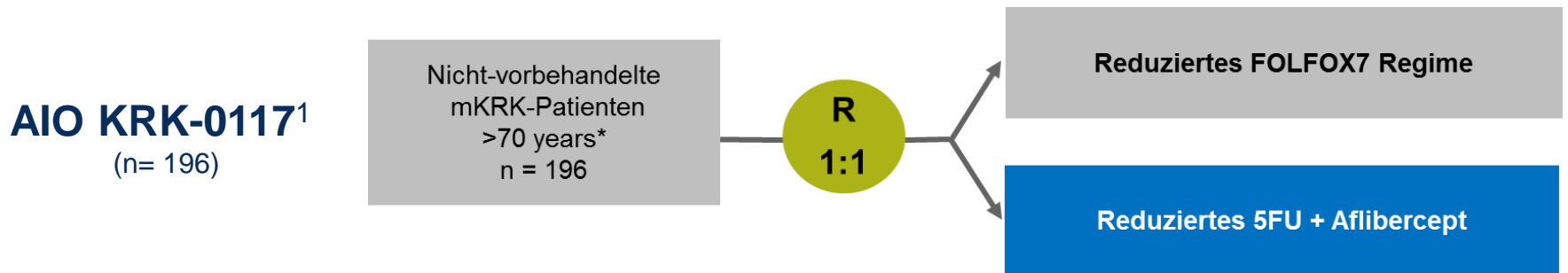


EORTC QLQ C30 = Patienten-Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität bei Krebspatienten

Aflibercept und KRK

laufende AIO-Studien

Metastasiertes KRK



Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom (T3)



1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03530267> [aufgerufen am 14.08.18]. 2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03043729> [aufgerufen am 14.08.18].

Zusammenfassung

- Alle drei beim mCRC zugelassenen Angiogenesehemmer verlängern signifikant das Gesamtüberleben in der Zweitlinientherapie^{1,2,3}
- Phase III Studien zu Aflibercept, Ramucirumab und Bevacizumab nicht direkt vergleichbar (Design und unterschiedliche Populationen)
- In Kombination mit FOLFIRI konnten für Aflibercept und Ramucirumab eindeutige Daten zu OS und PFS gezeigt werden^{1,2}
- Real life Daten unterstreichen den Stellenwert von Aflibercept in der 2nd line mit hoher Wirksamkeit und stabiler Lebensqualität⁴

1. Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2012; 30:3499-3506. 2. Tabernero J et al. Lancet Oncol 2015; 16:499-508.
3. Bennouna J et al. Lancet Oncol 2013; 14(1):29-37. 4. Scholten F et al. Oncol Res Treat. 2017; 40 (Suppl 3, Abstr. P578).