

Sprecher der Arbeitsgruppe
Prof. Dr. Dirk Arnold
Ärztlicher Direktor der
Klinik für Internistische Onkologie
Klinik für Tumorbiologie
Breisacher Str. 117, 79106 Freiburg
Tel.: (0761) 206 1800
Fax: (0761) 206 1899
arnold@aio-portal.de

Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Ärztlicher Direktor der
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
Tel: (0731) 50044501
Fax: (0731) 50044502
seufferlein@aio-portal.de

Leitgruppe
Prof. Dr. Dirk Arnold, Freiburg
Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ulm
PD Dr. Gunnar Folprecht, Dresden
Prof. Dr. Michael Geißler, Esslingen
PD Dr. Ulrich Graeven, Mönchengladbach
PD Dr. Susanna Hegewisch-Becker, Hamburg
Prof. Dr. Volker Heinemann, München
Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim
Dr. Stefan Kasper, Essen
Prof. Dr. Stefan Kubicka, Reutlingen
Dr. Lothar Müller, Leer
Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, Bochum
PD Dr. Sebastian Stintzing, München
Dr. Tanja Trarbach, Freiburg

AIO-Geschäftsstelle
AIO in der DKG e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
Tel.: (030) 322 93 29 33
Fax: (030) 322 93 29 43
aio@krebsgesellschaft.de
www.aio-portal.de

**Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Bedeutung
der „Maintenance“-Therapie
(Erhaltungstherapie nach Induktion):**

AIO-KRK-0207-Studie und andere (SAKK 41-06, CAIRO-3)

Berlin, 30. Juni 2013

Neben unserer soeben beim ASCO 2014 vorgestellten AIO-KRK-0207-Studie (Arnold et al., ASCO 19014, abstr. 3503) liegen nun auch die Resultate der ebenfalls dort vorgestellten finalen Auswertungen der CAIRO-3-Studie (Koopman et al., ASCO 2014, abstr. 3504) und der bereits im Vorjahr dort vorgestellten SAKK 41-06-Studie (Köberle et al, ASCO 2013, abstr. 3503) vor – und ermöglichen eine Bewertung verschiedener „Maintenance“-Strategien.

Allen 3 Studien ist gemeinsam, dass sie nach einer unterschiedlich langen Induktionstherapie (16 bis 24 Wochen) mit Fluoropyrimidinen (FP), Oxaliplatin und Bevacizumab, mit im Detail unterschiedlichen Designs, Patienten mit einer PR/CR oder SD randomisieren - entweder in eine deeskalierte aktive Behandlung oder in eine Therapiepause nach der Induktion, aber definierter Beobachtung. In der Schweizer SAKK-Studie erhielten die Patienten im aktiven Behandlungsarm Bevacizumab (7,5 mg/kg q 3 w), in der niederländischen CAIRO-3-Studie wurde im Vergleich zur Beobachtung die Gabe von durchgehend verabreichtem niedrig dosierten Capecitabin (625 mg/q² b.i.d.) in Kombination mit Bevacizumab (7,5 mg/kg q 3 w) untersucht. AIO-KRK-0207 hat einen Vergleich zwischen drei Armen durchgeführt: A) Fluoropyrimidin (hier in der vorher verwendeten Standarddosis) plus Bevacizumab, B) Bevacizumab mono (ebenfalls in Standarddosis), C) Beobachtung.

Alle primären Endpunkte wurden ab der Randomisation zu Beginn der Erhaltungsstrategie betrachtet. Bei CAIRO-3 und AIO-KRK-0207 war die Re-induktion Bestandteil des Protokolls und in diesen beiden Studien auch des primären Studienendpunkts (PFS-2 bzw. Time to Failure of Strategy, TFS). Die in beiden Studien de facto dann geringe Re-induktionsrate hat jedoch gezeigt, dass dieser Endpunkte aus heutiger Sicht zu „artifizial“ gewählt und zudem klinisch nicht relevant ist. Der Endpunkt der SAKK war die Zeit bis zur ersten Progression, was bei den beiden anderen Studien ein sekundärer Endpunkt war.

Trotz der Kritik an den primären Studienendpunkten PFS-2 bzw. TFS ist anzumerken, dass sich sowohl in der CAIRO-3- als auch der AIO-KRK-0207-Studie der aktive Behandlungsarm mit FP plus Beva signifikant besser als der nicht-Behandlungsarm gezeigt hat.

Wichtiger für die Betrachtung ist jedoch die Zeit bis zur ersten Tumorprogression (PFS, bzw. PFS-1), und dies war für die Fluoropyrimidin/Bevacizumab-haltigen Behandlungsarme in der CAIRO-3 (im Median 4.1 vs 8.5 Mon.; HR 0.41, $p < 0.001$) und der AIO-0207 (Median: 3.6 vs 6.2 Mon.; HR 0.49, $p < 0.001$) ebenfalls deutlich verlängert. Für Bevacizumab mono war der Vorteil gegenüber keiner aktiven Behandlung sowohl in der SAKK als auch in der AIO-0207-Studie weniger deutlich ausgeprägt, aber dennoch vorhanden (Median 2.9 vs 4.1 Mon., HR 0.74, $p = 0.47$ und 3.6 vs 4.8 Mon.; HR 0.64, $p < 0.01$). In der kombinierten Analyse aller „aktiven“ Arme ergibt sich ein signifikanter Vorteil im PFS, mit einer HR von 0.56 (siehe Folie).

In der Einzelbetrachtung hat weder die SAKK noch die CAIRO-3 einen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens gezeigt (HR 0.83 bzw. 0.89). Die Daten der AIO-KRK-0207-Studie weisen ebenfalls in diese Richtung, sind aufgrund der geringen Eventzahl diesbezüglich noch nicht voll belastbar.

Fazit und Konsequenzen für die Praxis:

- Durch eine aktive Erhaltungsstrategie nach FP/Oxaliplatin/Bev Induktion wird das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant verlängert. Inwieweit eine Verlängerung des PFS zur Verbesserung des OS beiträgt, ist schwer abschätzbar; einen überzeugender Hinweis aus den randomisierten Studien fehlt.
- In dieser Konstellation bleibt eine aktive Erhaltungstherapie mit FP/Bevacizumab Standardvorgehen. Dennoch kann bei Patienten, die eine Therapieunterbrechung wünschen oder wo diese sinnvoll erscheint, dies ohne signifikante Verschlechterung der Überlebenschancen erfolgen. Auf das signifikant kürzere PFS sollte hingewiesen werden. Engmaschige Verlaufskontrollen sind indiziert. (Kommende) Subgruppenanalysen aus den Studien können helfen, die hierfür besonders geeigneten Patienten zu identifizieren. Fluoropyrimidin/Bevacizumab ist effektiver als Bevacizumab mono, welches aktiver als keine Behandlung zu sein scheint. Dennoch stellt Bevacizumab mono als Erhaltungstherapie kein Standard dar.
- Eine unmittelbare Reinduktion nach erster Progression unter einer Maintenance-Therapie ist nur bei einer Minderheit der Patienten durchführbar. Dennoch sollte diese Therapieoption bei geeigneten Patienten im weiteren Gesamtverlauf unbedingt berücksichtigt werden.
- Die optimale Dauer einer Induktionstherapie ist nicht abschließend geklärt und sollte vom individuellen Verlauf abhängig gemacht werden.
- In allen Studien wurde eine Oxaliplatin-haltige Induktionstherapie eingesetzt. Somit bleibt unklar, ob diese Daten auf eine Irinotecan-haltige Induktion übertragbar wären.
- Die Rolle von „moderat intensiven“ Erhaltungstherapien bleibt auch in der Zukunft Gegenstand von intensiven Studienbemühungen. Unsere neuen Studienprojekte in der AIO (PANAMA und IMPALA) untersuchen hierzu maßgebliche Fragestellungen.

Mit einstimmigem Votum der AIO-KRK-Leitgruppe