

# Forschung & Entwicklung

## Schubförmige multiple Sklerose



### Ozanimod versus Interferon beta-1a: zwei multizentrische, randomisierte Phase-III-Studien

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) und schubförmigem Verlauf ist eine orale Therapie mit dem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator Ozanimod wirksamer als eine wöchentliche intramuskuläre Therapie mit 30 µg Interferon beta-1a. Das ist das Ergebnis zweier randomisierter Phase-III-Studien.**

Für die Schubprophylaxe der schubförmigen multiplen Sklerose steht in der Zwischenzeit eine Vielzahl von therapeutischen Optionen zur Verfügung. Die erste nachgewiesene, wirksame und zugelassene Therapie war die intramuskuläre Gabe von Interferon beta-1a. In der Folgezeit wurden dann nichtselektive Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren wie Fingolimod entwickelt.

Diese Substanzen verhindern die Freisetzung von Lymphozyten aus Lymphknoten. Fingolimod reduziert die Schubrate bei schubförmiger MS und die Zahl neuer Entmarkungsherde in der zerebralen Bildgebung [1]. Fingolimod kann allerdings bei der ersten Behandlung zu einer Bradykardie führen, weshalb die Therapie unter ärztlicher Überwachung eingeleitet werden muss. Siponimod ist ein

selektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator, der mit den Subklassen 1 und 5 des Rezeptors interagiert. Diese Substanz ist für die Therapie der sekundär-progredienten multiplen Sklerose zugelassen [2]. Ozanimod ist ein weiterer oral applizierter Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator, der ebenfalls an den Rezeptor-Subklassen 1 und 5 angreift. Die Wirksamkeit der Substanz bei der schubförmigen multiplen Sklerose wurde jetzt in zwei randomisierten Studien untersucht.

#### Patienten und Methodik

##### SUNBEAM

Die SUNBEAM-Studie war eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie, die an 152 MS-Zentren weltweit durchgeführt wurde (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten mit MS im Alter zwischen 18 und 55 Jahren. Die Behinderung gemessen mit dem EDSS (Expanded disability status scale) musste zwischen 0,5 und 5,0 liegen. Die Patienten mussten mindestens einen Schub in den letzten zwei Jahren erlitten haben und innerhalb der letzten 12 Monate einen Gadolinium-aufnehmenden Herd in der zerebralen Bildgebung aufweisen. Sie wurden randomisiert und erhielten über ein Jahr 1-mal täglich 1 mg oder 0,5 mg Ozanimod oder 1-mal wöchentlich 30 µg Interferon beta-1a intramuskulär. Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Schubrate der multiplen Sklerose.

##### RADIANCE

Die RADIANCE-Studie war eine 24-monatige, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, die an 147 MS-Zentren durchgeführt wurde.

Tab. 1. Studiendesign der SUNBEAM- und RADIANCE-Studie [ClinicalTrials.gov]

Studie	SUNBEAM	RADIANCE
Erkrankung	Schubförmige multiple Sklerose	
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod	
Studientyp/Design	Randomisiert, multizentrisch, doppelblind, interventionell, Phase III	
Patienten	1346	1320
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ozanimod 1-mal täglich p. o. 1 mg (n = 447) oder 0,5 mg (n = 451)</li> <li>■ INF beta-1a 30 µg, i. m. 1-mal wöchentlich (n = 448) Über 12 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ozanimod 1-mal täglich p. o. 1 mg (n = 433) oder 0,5 mg (n = 439)</li> <li>■ INF beta-1a 30 µg, i. m. 1-mal wöchentlich (n = 441) Über 24 Monate</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Jährliche Schubrate (ARR) über 12 bzw. 24 Monate	
Sponsor	Celgene	
Studienregister-Nr.	NCT 02294058	NCT 02047734

i. m.: Intramuskulär; INF: Interferon; p. o.: per os

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die MS-Patienten waren 18 bis 55 Jahre alt, hatten eine schubförmige MS und einen kernspintomographischen Befund, der mit der Diagnose MS vereinbar war. Die Patienten wurden ebenfalls zu oralen täglichen Dosen von 0,5 mg oder 1 mg Ozanimod randomisiert oder der wöchentlichen Gabe von 30 µg Interferon beta-1a. Hier war der primäre Endpunkt die jährliche Schubrate über 24 Monate (Tab. 1).

## Ergebnisse

### SUNBEAM

In die SUNBEAM-Studie wurden zwischen Dezember 2014 und November 2015 1346 Teilnehmer eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 36 Jahre alt und zwei Drittel waren Frauen. Die MS bestand im Mittel seit sieben Jahren und die Zahl der MS-Schübe in den vergangenen 12 Monaten lag bei 1,3 Schüben und für die vergangenen 24 Monate bei 1,7 Schüben. Ein Drittel der Patienten hatte bereits eine immunmodulatorische Therapie erhalten. Die Abbruchrate während der Studie betrug insgesamt 6,8 %. Die jährliche Schubrate betrug 0,35 für Interferon beta-1a, 0,18 für die hohe Dosis von Ozanimod und 0,24 für die niedrige Dosis von Ozanimod. Dies entspricht für die hohe Dosis von Ozanimod im Vergleich zu Interferon beta-1a einem Rate-Ratio von 0,52 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,41 – 0,66;  $p < 0,0001$ ). Für die niedrige Dosis betrug das Rate-Ratio 0,69 (95%-KI 0,55 – 0,86;  $p = 0,0013$ ). Insgesamt war die Abbruchrate wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen gering: Sie lag zwischen 1,5 % und 3,6 %. Nach der ersten Dosis wurde bei keinem Patienten unter Ozanimod eine signifikante Bradykardie oder ein AV-Block beobachtet. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen war über die drei Therapiegruppen ähnlich.

### RADIANCE

In die RADIANCE-Studie wurden zwischen Dezember 2013 und März 2015 1320 MS-Patienten mit schubförmiger MS eingeschlossen. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 35 Jahre und zwei Drittel waren Frauen. Der Wert auf der EDSS-Skala betrug im Mittel 2,5. Die Zahl der Schübe in den letzten 12 Monaten betrug 1,3 und in den vergangenen 24 Monaten 1,8. 87 % der Patienten schlossen die 24-monatige Behandlung ab. Die jährliche Schubrate betrug 0,17 für die hohe Dosis von Ozanimod, 0,22 für die niedrige Dosis von Ozanimod und 0,28 für Interferon beta-1a. Das Rate-Ratio versus Interferon beta-1a betrug für die hohe Dosis von Ozanimod 0,62 (95%-KI 0,51 – 0,77;  $p < 0,0001$ ) und für die niedrige Dosis von Ozanimod 0,79 (95%-KI 0,65 – 0,96;  $p < 0,0167$ ). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren mit 83 % in der Interferon-beta-1a-Gruppe häufiger als in den beiden Ozanimod-Gruppen (74 % bzw. 75 %). Die Häufigkeit von Infektionen und schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in allen Studienarmen ähnlich.



### Kommentar

Die beiden Studien haben ein übereinstimmendes Ergebnis, nämlich dass über einen Zeitraum von 12 bis 24 Monaten Ozanimod die Schubrate der MS in einem höheren Ausmaß verringert als die wöchentliche intramuskuläre Gabe von Interferon beta-1a. In Subgruppen-Analysen zeigte sich auch, dass die Zahl kontrastmittelaufnehmender Entzündungsherde in der Kernspintomographie am Ende der Studie bei den mit Ozanimod behandelten Patienten ebenfalls geringer war. Die Studien waren von der Patientenzahl und der Beobachtungszeit allerdings nicht ausreichend, um einen Unterschied in der Behinderung durch die MS zu

zeigen. Insgesamt war die Zahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen gering. Nur vier Patienten entwickelten eine Bradykardie mit einer Frequenz von unter 45 Schlägen pro Minute. Die spannende Frage wird sein, wie sich Ozanimod in das Feld der immunmodulatorischen Therapien der multiplen Sklerose einordnet. Vergleichsstudien mit Fingolimod oder Siponimod sind sehr unwahrscheinlich.

Eine insgesamt 24-monatige Beobachtungszeit ist zu kurz, um sehr seltene, aber schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie opportunistische Infektionen, eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) oder andere seltene Nebenwirkungen zu erfassen. Ozanimod wirkt am Sphingosin-1-Phosphat-Subrezeptortyp 1 und 5. Eine weitere Substanz, Ponesimod, wirkt ausschließlich am Rezeptor-Subtyp 1. Die Studien zu dieser Substanz sind abgeschlossen und werden in Kürze publiziert. Dann wird sich zeigen, ob sich Unterschiede in Wirksamkeit und Nebenwirkungen ergeben.

### Quellen

- Cohen JA, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:1021–33.
- Comi G, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:1009–20.

### Literatur

1. Kappos L, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387–401.
2. Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391:1263–73.

Neuroimmunologie



## Inebilizumab zur Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Der gegen CD19 gerichtete monoklonale Antikörper Inebilizumab ist in der Schubprophylaxe der NMSOD signifikant wirksamer als Placebo, so das Ergebnis einer in der Fachzeitschrift Lancet veröffentlichten Studie.**

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) ist eine schwere, autoimmun vermittelte inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems mit einer Prävalenz von zwei bis vier Fällen pro 100 000 Personen. Leitsymptome sind rezidivierende Optikusneuritiden und Myelitiden. Seltener kommt es auch zu Läsionen des Diencephalons, des Hirnstamms oder der Hirnhemisphären. Die Erkrankung verläuft schubförmig und führt im Lauf der Zeit zu irreparablen neurologischen Ausfällen. Die NMOSD unterscheidet sich klinisch, in der zerebralen Bildgebung und neuroimmunologisch von der multiplen Sklerose. Bei 60 bis 80 % der Patienten mit NMOSD wird ein Antikörper gegen den Aquaporin-4-Wasserkanal auf Astrozyten identifiziert. Neuroimmunologische Untersuchungen zeigten, dass die Erkrankung überwiegend über B-Zellen vermittelt wird.

Derzeit gibt es keine zugelassenen Therapien für die NMOSD-Erkrankung, die auf randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien beruhen. Pragmatisch erfolgt die Therapie entweder mit Corticosteroiden oder Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Rituximab. Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das Antigen CD19 auf B-Zellen bindet.

Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus sollte die Substanz bei der NMOSD wirksam sein.

### Patienten und Methodik

Es handelte sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie an 99 Spezialambulanzen in 25 Ländern (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer nachgewiesenen NMOSD-Erkrankung und einem Behinderungsgrad auf der Extended Disability Status-Scale (EDSS) von 8,0 oder weniger und mindestens einer klinischen Manifestation im vergangenen Jahr oder zwei Schüben in den vergangenen zwei Jahren. Die Patienten wurden im Verhältnis 3 : 1 randomisiert und erhielten entweder 300 mg Inebilizumab intravenös oder Placebo. Die Therapie erfolgte an den Tagen 1 und 15. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur nächsten klinischen Verschlechterung der Erkrankung.

### Ergebnisse

Zwischen Januar 2015 und September 2018 wurden 230 Teilnehmer in die Studie eingeschlossenen. 174 Teilnehmer erhielten Inebilizumab und 56 Placebo. Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt, 94 % waren Frauen. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 2,7 Jahre. 42 % der Patienten

Tab. 1. Studiendesign [ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMSOD)
Studienziel	Wirksamkeit von Inebilizumab in der NMSOD-Schubprophylaxe
Studientyp/Design	Randomisiert, multizentrisch, Placebo-kontrolliert, doppelblind mit Open-Label-Phase, interventionell, Phase III
Patienten	230
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inebilizumab 300 mg intravenös (n = 174)</li> <li>■ Placebo (n = 56)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Zeit bis zur klinischen Verschlechterung der Erkrankung
Sponsor	MedImmune LLC
Studienregister-Nr.	NCT 02200770

hatten eine Optikusneuritis, 60 % eine Myelitis und 9 % Hirnstammsymptome. 42 % der Patienten waren mit Corticosteroiden behandelt worden und 7 % mit Rituximab.

Die Studie wurde vom Sicherheitskomitee der Studie wegen einer überlegenen Wirksamkeit von Inebilizumab vorzeitig abgebrochen. In der aktiven Behandlungsgruppe hatten 21 von 174 Teilnehmern, die Inebilizumab erhielten (12 %), einen neuen Krankheitsschub, verglichen mit 22 von 56 Teilnehmern (39 %), die Placebo erhielten (Odds-Ratio 0,272; 95%-Konfidenzintervall 0,150 – 0,496; p < 0,0001). Der Behinderungsgrad war am Ende der Studie zwischen den beiden Therapiegruppen nicht unterschiedlich. In der Inebilizumab-Gruppe fanden sich weniger neue Entzündungsherde in der Kernspintomographie als in der Placebo-Gruppe. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten in beiden Populationen bei 72 % bzw. 73 % der Patienten auf. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen

waren Harnwegsinfektionen und eine Nasopharyngitis. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei 8 von 174 Teilnehmern in der Inebilizumab-Gruppe und 5 von 56 Teilnehmern in der Placebo-Gruppe auf. Zwei Patienten verstarben in der Open-Label-Phase der Studie. Beide Patienten hatten ursprünglich Inebilizumab erhalten.



### Kommentar

Neben Eculizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Komplement C5 [1], steht jetzt eine weitere Substanz zur Behandlung der NMOSD-Erkrankung zur Verfügung. Die Wirksamkeit von Inebilizumab war so eindeutig, dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde.

Insgesamt ist aber eine Beobachtungszeit von 12 Monaten zu kurz, um mögliche Langzeitnebenwirkungen wie opportunistische Infektionen, maligne Tumoren oder andere schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erfassen. Der Löwenanteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Aquaporin4-IgG-seropositive Patienten. 17 Patienten waren Antikörpernegativ. Diese Zahl ist zu gering, um zu klären, ob Inebilizumab in dieser Patientenpopulation wirksam ist. Eine wichtige Frage wird sein, wie hoch die Behandlungskosten sein werden. Die jährlichen Behandlungskosten von Eculizumab liegen bei mehr als 600 000 Euro. Erwartungsgemäß gibt es bisher keine Ver-

gleichsstudien der beiden Substanzen mit Rituximab, das wirksam ist und deutlich preiswerter als die neuen Antikörper.

### Quelle

Cree BAC, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMENTUM): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet 2019;394:1352–63.

### Literatur

1. Pittock SJ, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019;381:614–25.



### Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unser Redakteur Dr. Stefan Fischer bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



# Therapiehinweise

## Schlaganfall-Prävention



### Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern: DOAK versus Warfarin

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern und akutem ischämischen Insult sind direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) mit einem besseren Langzeit-Outcome assoziiert als Warfarin. Dies ist das Ergebnis einer Kohortenstudie mit Daten der US-amerikanischen Medicare-Datenbank.**

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle und spielt eine besonders wichtige Rolle bei Patienten, die bereits eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder ein ischämischen Insult erlitten haben. Vier große randomisierte Studien haben in der Untergruppe von Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern, die einen ischämischen Insult erlitten hatten, gezeigt, dass DOAK in der Sekundärprävention erneuter Schlaganfälle bezüglich ischämischer Schlaganfälle genauso wirksam sind wie Warfarin und ein deutlich geringeres Risiko für intrakranielle und intrazerebrale Blutungen aufweisen [1]. Ob dies im klinischen Alltag auch für ältere Patienten gilt, wurde jetzt in einer großen Datenbank in den Vereinigten Staaten untersucht.

#### Patienten und Methodik

Die in der Studie untersuchte Kohorte waren Patienten im Alter > 65 Jahren, die Vorhofflimmern hatten und zum Zeitpunkt ihres ischämischen Insults

nicht antikoaguliert waren (Tab. 1). Die Datenerhebung stützt sich auf das Get-with-the-Guidelines-Register und erfolgte zwischen Oktober 2011 und Dezember 2014. Die Endpunkte der Studie wurden aus der Medicare-Datenbank erhoben. Dies erklärt, warum nur Patienten im Alter > 65 Jahre eingeschlossen wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war die „home time“, ein Parameter, der angibt, an wie viel Tagen in der Beobachtungszeit der entsprechende Patient zu Hause war, nicht verstorben und nicht in einem Pflegeheim untergebracht war. Weitere Endpunkte waren kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse und Blutungskomplikationen. Der Vergleich zwischen Patienten, die DOAK erhielten, und den Patienten, die Warfarin erhielten, erfolgte mit einem Propensity Score-Matching.

#### Ergebnisse

Zwischen Oktober 2011 und Dezember 2014 wurden 93 314 Patienten identifiziert, die einen ischämischen

Tab. 1. Studiendesign [Xian et al. 2019]

Erkrankung	Schlaganfallprävention
Studienziel	Langzeit-Outcome bei Patienten > 65 Jahren mit Vorhofflimmern und TIA oder ischämischen Insult mit DOAK versus Warfarin
Studientyp/ Design	Kohortenstudie mit Medicare-Daten
Patienten	11 662
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ DOAK (Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban; n = 4041)</li> <li>■ Warfarin (n = 7621)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	„Home time“
Sponsor	Firmenunabhängig

DOAK: direkte orale Antikoagulanzen; TIA: transitorische ischämische Attacke

Insult erlitten und Vorhofflimmern hatten. Für die Analyse standen 11 662 Patienten zur Verfügung, von denen 7621 Warfarin und 4041 ein NOAK erhielten. Die Patienten waren im Mittel 80 Jahre alt und 56 % waren Frauen. Die beiden Patientenpopulationen waren nach dem Propensity Score-Matching bezüglich der Begleiterkrankungen und Risikofaktoren ähnlich.

Der primäre Endpunkt „home time“ betrug während des ersten Jahres nach der Entlassung aus dem Krankenhaus im Mittel 287 Tage mit DOAK und 263 Tage mit Warfarin (adjustiertes Hazard-Ratio [HR] 15,6; 95%-Konfidenzintervall [KI] 9,0–22,1; p < 0,001). Schwerwiegende kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse fanden sich bei 1930 Patienten, die mit DOAK behandelt waren (34 %) und 4476 Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden

(40,4%; adjustiertes HR 0,89; 95%-KI 0,3 – 0,9;  $p < 0,01$ ). Die Gesamtsterblichkeit war um 12 % zugunsten der DOAK reduziert und tödliche Blutungen um 16 %. Ein Vorteil der DOAK ergab sich ebenfalls für zerebrale Blutungen mit einer Risikoreduktion von 31 %. Kein Unterschied fand sich bei ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien. Das Risiko gastrointestinaler Blutungen war unter DOAK höher als unter Warfarin mit einer Risikoerhöhung von 14 %. Die beiden Therapien hatten keinen Einfluss auf Pneumonien oder eine Sepsis. Diese beiden Parameter waren im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse erhoben worden.



### Kommentar

Die große Datenbankstudie aus den Vereinigten Staaten belegt im klinischen Alltag, was be-

reits in den randomisierten Studien beobachtet worden war, in denen DOAK mit Warfarin verglichen wurden. Sowohl in den randomisierten Studien als auch in der hier vorliegenden Datenanalyse hatten DOAK keinen Vorteil gegenüber Warfarin für die Prophylaxe erneuter ischämischer Insulte. Der Hauptvorteil der DOAK liegt in der hoch signifikanten Reduktion intrazerebraler Blutungen und anderer schwerwiegender Blutungskomplikationen. Allerdings ist das Risiko gastrointestinaler Blutungen unter DOAK leicht erhöht. Hier muss berücksichtigt werden, dass die Sterblichkeit von gastrointestinalen Blutungen unter einer Antikoagulation zwischen 2 und 3 % liegt, während sie bei intrazerebralen Blutungen zwischen 35 und 50 % beträgt. Die hier vorliegenden Daten unterstützen die Empfehlungen der europäischen

Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. In der Sekundärprävention des ischämischen Insults bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern sollten DOAK bevorzugt eingesetzt werden.

### Quelle

Xian Y, et al. Clinical effectiveness of direct oral anticoagulants vs warfarin in older patients with atrial fibrillation and ischemic stroke: Findings from the patient-centered research into outcomes stroke patients prefer and effectiveness research (PROSPER) study. *JAMA Neurol* 2019;76:1192–202.

### Literatur

1. Ntaios G, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2017;12:589–96.

## Rheumatologische Erkrankungen

### Erhöhtes Risiko für Infektionen und Krebs durch Interleukin-Inhibitoren?

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

**Zur Behandlung von rheumatologischen Erkrankungen sind verschiedene Interleukin(IL)-Inhibitoren zugelassen. Ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und opportunistische Infektionen scheint naheliegend, da die Blockade biologischer Signalwege durch IL-Inhibitoren zu einer Immunschwäche führen kann. Die Autoren der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit sehen diese Problematik nach Auswertung von 74 Studien bestätigt.**

Zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis, Psoriasis, ankylosierender Spondylitis oder entzündlichen Darmerkrankungen kommen verschiedene IL-Inhibitoren zum Einsatz. Von EMA (European Medicines Agency) und FDA

(Food and Drug Administration) sind IL-1-Inhibitoren (z. B. Anakinra, Rilonacept), IL-6-Inhibitoren (z. B. Tocilizumab, Sarilumab), IL-12/23-Inhibitoren (z. B. Ustekinumab) und IL-17-Inhibitoren (z. B. Ixekizumab, Secukinumab) zur Behandlung dieser Erkrankungen zugelassen. Trotz des

weit verbreiteten Einsatzes ist noch ungewiss, inwieweit eine Therapie mit IL-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen und Krebs verbunden sein kann. Aus diesem Grund führten die Autoren eine systematische Überprüfung und Metaanalyse der veröffentlichten Daten klinischer Studien durch. Das Ziel war, das Risiko schwerer Infektionen, opportunistischer Infektionen und Krebs bei Personen, die mit IL-Inhibitoren behandelt wurden, für jeden indizierten rheumatologischen Zustand zu bewerten.

### Datengewinnung

Die systematische Übersichtsarbeit wurde gemäß der PRISMA-Erklärung (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) gemeldet. Zwei Prüfer extrahierten unabhängig voneinander Studiendaten und bewerteten das Risiko von

Tab. 1. Design der Übersichtsarbeit

Erkrankung	Rheumatologische Erkrankungen
Studienziel	Beurteilung, ob Patienten, deren rheumatologische Erkrankung mit IL-Inhibitoren behandelt wurde, ein erhöhtes Risiko haben, an schweren Infektionen, opportunistischen Infektionen oder Krebs zu erkranken.
Studientyp	Systematischer Review
Eingeschlossene Studien	Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, bei denen IL-Inhibitor-Therapien bei rheumatischen Erkrankungen bewertet und Sicherheitsdaten gemeldet wurden.
Hauptendpunkte	Anzahl an schweren Infektionen, opportunistischen Infektionen und Krebserkrankungen

Verzerrungen und die Gewissheit der Evidenz. Eine Metaanalyse mit festen Effekten wurde durchgeführt, um Odds-Ratios (OR) für schwerwiegende Infektionen, opportunistische Infektionen und Krebserkrankungen bei IL-Hemmern gegenüber Placebo zusammenzufassen (Tab. 1).

**Erhöhtes Risiko für Infektionen und Krebs durch IL-Inhibitoren**

In dieser Metaanalyse wurden die Daten von 29 214 Patienten aus 74 Studien ausgewertet. Diese umfassten 24 236 Patienten mit schweren

Infektionen, 9998 mit opportunistischen Infektionen und 21 065 mit Krebs (Die Anzahl an Patienten für jeden Endpunkt war überlappend). Patienten, die einen IL-Inhibitor erhielten, hatten ein höheres Risiko für

- schwere Infektionen (Odds-Ratio [OR] 1,97; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,58–2,44;  $p < 0,001$ ; hohe Gewissheit),
- opportunistische Infektionen (OR 2,35; 95%-KI 1,09–5,05;  $p = 0,03$ ; moderate Gewissheit) und
- Krebs (OR 1,52; 95%-KI 1,05–2,19;  $p = 0,03$ ; moderate Gewissheit).

**Fazit der Studienautoren**

Das Risiko schwerer Infektionen, opportunistischer Infektionen und Krebs scheint bei Personen mit rheumatologischen Erkrankungen, die mit IL-Inhibitoren behandelt wurden, höher zu sein als bei jenen, die mit Placebo behandelt wurden. Es könnte mit dem Risiko vergleichbar sein, das bei anderen Biologika auftritt, die zur Behandlung dieser Erkrankungen eingesetzt werden. Das erhöhte Krebs-Risiko sollte noch durch Praxisdaten bestätigt werden, zum Beispiel durch epidemiologische Langzeitstudien.

**Quelle**

Jawad B, et al. Risk of infections and cancer in patients with rheumatologic diseases receiving interleukin inhibitors. JAMA Network Open 2019;2:e1 913 102.



**Arzneimitteltherapie – Vorschau**

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Leitlinie: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor

Infektionen nach Lungentransplantation

## Niraparib und Veliparib in der Therapie des neu diagnostizierten Ovarialkarzinoms

Maximilian Günther, Bonn

**Poly-ADP-Ribose-Polymerase-(PARP-)Inhibitoren werden zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom eingesetzt. In den vorliegenden randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zu Niraparib und Veliparib zeigen beide Wirkstoffe, dass ihr Einsatz bei einem neu diagnostizierten Ovarialkarzinom unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus von Vorteil ist. Veliparib kam dabei auch in der Initialtherapie zum Einsatz.**

Die Standardtherapie für Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom besteht aus einer zytoreduktiven Operation und einer Chemotherapie mit Platin- und Taxan-Derivaten. Trotz erfolgreicher Initialtherapie erleiden bis zu 85 % der Patientinnen ein Rezidiv. Olaparib kann zur Erhaltungsthe-

rapie nach der Erstlinienchemotherapie eingesetzt werden – allerdings nur bei Patientinnen mit BRCA-Mutation (Abb. 1).

Der Effekt von Niraparib (Zejula®) und Veliparib wurde in den Studien PRIMA und VELIA untersucht. Niraparib wurde in der Erhaltungstherapie, Veliparib auch in der Initialtherapie eingesetzt. Die Eckdaten der Studien sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei der Auswertung der Subgruppen unterschieden die Autoren, ob eine BRCA-Mutation vorlag oder ob generell die Fähigkeit zur homologen Rekombination gestört war (HRD) (Kasten).

### Ergebnisse

In der PRIMA-Studie zeigte sich in der gesamten Studienpopulation durch die Erhaltungstherapie mit Niraparib mit 13,8 Monaten in Vergleich zu 8,2 Monaten unter Placebo ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) (Hazard-Ratio [HR] 0,62; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,50–0,76;  $p < 0,001$ ). Der Effekt war in der Kohorte der Patientinnen mit HRD noch stärker ausgeprägt (HR 0,43; 95%-KI 0,31–0,59;  $p < 0,001$ ). In einer Interimsanalyse deutet sich für den Niraparib-Arm ein besseres Gesamtüberleben (OS) an.

### Subgruppen

#### BRCA

Das Gen ist für einen Reparaturmechanismus bei Doppelstrangbrüchen verantwortlich. Bei einer Mutation ist die homologe Rekombination in der Regel gestört.

#### HRD (homologous-recombination deficiency)

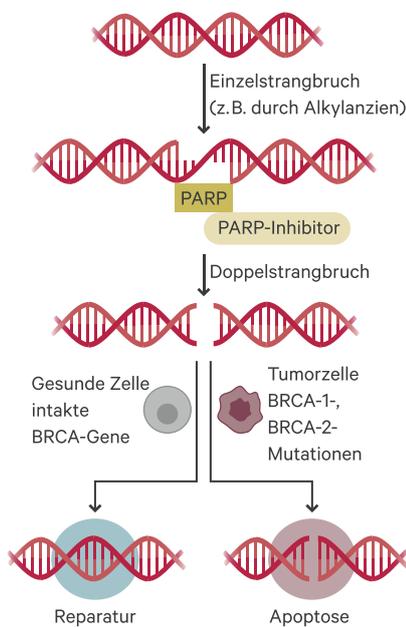
Die Fähigkeit der Zelle zur homologen Rekombination ist gestört. Das kann durch eine BRCA-Mutation ausgelöst worden sein oder andere Gründe haben.

In der VELIA-Studie war das PFS der Patientinnen, die initial eine kombinierte Veliparib-Chemotherapie und eine Veliparib-Erhaltungstherapie erhielten, mit 23,5 Monaten im Vergleich zu 17,3 Monaten signifikant höher als in der Kontrollgruppe (HR 0,68; 95%-KI 0,56–0,83;  $p < 0,001$ ). Der Effekt für die Subgruppen der Patientinnen mit HRD (HR 0,57; 95%-KI 0,43–0,76;  $p < 0,001$ ) und BRCA-Mutation (HR 0,44; 95%-KI 0,28–0,68;  $p < 0,001$ ) war noch stärker ausgeprägt. Daten zum OS lagen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vor. In der Gruppe der Patientinnen, die nur initial eine Veliparib-Chemotherapie erhielten, konnte das PFS nicht verlängert werden.

Zu beobachtende unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studien insbesondere Zytopenien, sowie Nausea und Fatigue in der VELIA-Studie.

### Diskussion

Nach Meinung der Autoren ist eine Erhaltungstherapie mit Niraparib für alle Patientinnen mit einem fortgeschrittenen neu diagnostizierten Ovarialkarzinom von Vorteil – nicht nur für die Subpopulation mit einer BRCA-Mutation. Veliparib wurde zusätzlich zur Erhaltungstherapie als



**Abb. 1.** PARP-Enzyme sind für die Reparatur von Einzelstrangbrüchen verantwortlich. PARP-Inhibitoren binden an PARP und verhindern die Dissoziation von der DNA. Es kommt zu Doppelstrangbrüchen. Zellen mit einer BRCA-Mutation können diese schlechter reparieren (mod. nach [1])

Tab. 1. Studiendesigns [nach González-Martín et al. und Coleman et al.]

Studie	PRIMA	VELIA
Erkrankung	Ovarialkarzinom	
Studienziel	Effektivität von Niraparib in der Erhaltungstherapie	Effektivität von Veliparib in Kombination mit Erstlinienchemotherapie und als Erhaltungstherapie
Studientyp	Interventionsstudie	
Studienphase	Phase III	
Studiendesign	International, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert	
Eingeschlossene Patienten	733 Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung (FIGO-Grad III oder IV) und Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie	1140 Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung (FIGO-Grad III oder IV)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Niraparib (n = 487)</li> <li>■ Placebo (n = 246)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Veliparib-Initial- und -Erhaltungstherapie (Veliparib + Chemotherapie + Veliparib-Erhaltung, n = 382)</li> <li>■ Veliparib-Initialtherapie (Veliparib + Chemotherapie + Placebo-Erhaltung, n = 383)</li> <li>■ Kontrollgruppe (Placebo + Chemotherapie + Placebo-Erhaltung, n = 375)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS)	PFS der Gruppe mit Veliparib-Initial- und Erhaltungstherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe
Sekundäre Endpunkte	Gesamtüberleben (OS), Dauer bis zur ersten Folgetherapie, PFS 2 (Progression unter Folgetherapie), Patientenberichtete Endpunkte	OS der Gruppe mit Veliparib-Initial- und Erhaltungstherapie, PFS und OS der Gruppe mit Veliparib-Initialtherapie, Patientenberichtete Endpunkte
Sponsoren	GlaxoSmithKline	AbbVie
Studienregisternummer	NCT 02655016 (ClinicalTrials.gov)	NCT 02470585 (ClinicalTrials.gov)

Initialtherapie eingesetzt und verlängerte auch das PFS der gesamten Studienpopulation. Der Effekt scheint auf die Erhaltungstherapie zurückzuführen zu sein, da das PFS in der Gruppe mit alleiniger initialer Veliparib-Chemotherapie nicht verlängert werden konnte. Der relative Beitrag der Erhaltungstherapie zum PFS kann mangels einer entsprechenden Studiengruppe nicht bestimmt werden.

**Quellen**

González-Martín A, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.  
 Coleman RL et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1909707.

**Literatur**

1. Neubeck M. Olaparib hemmt DNA-Reparaturmechanismen *Neue Arzneimittel* 2015;62:74.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

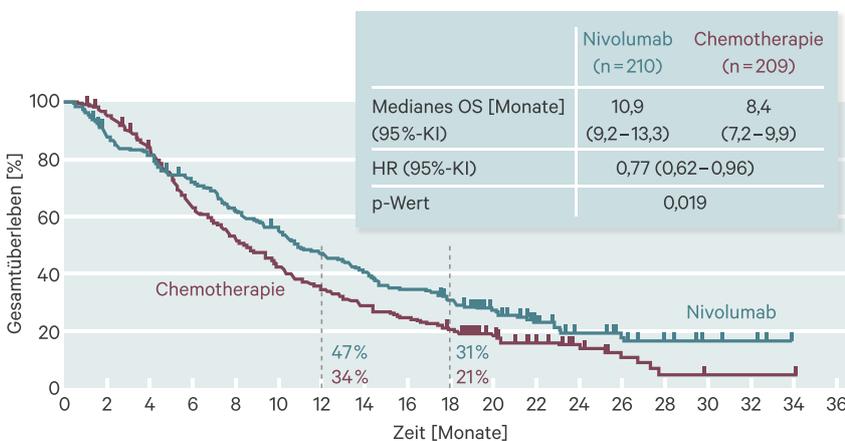
### Immuntherapie besser als Chemotherapie

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

**Nivolumab hat als erster Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit vorbehandelten Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus im Vergleich zur Chemotherapie eine klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens bewiesen. Außerdem waren unter Nivolumab Sicherheit, Verträglichkeit und die Lebensqualität besser. Das zeigten die finalen Ergebnisse der Phase-III-Studie ATTRACTION-3, die im September 2019 während des europäischen Krebskongresses im Presidential Symposium in Barcelona vorgestellt wurden.**

**M**etastasierte Ösophaguskarzinome haben eine schlechte Prognose mit einer Fünfjahresüberlebensrate von weniger als 8%. Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (ESCC) ist histologisch weltweit mit etwa 90% der häufigste Subtyp. Derzeitige Chemotherapie-Optionen für die Zweitlinientherapie führen zu einem mäßigen Langzeitüberleben und weisen eine hohe Toxizität auf.

Bei Patienten mit ESCC konnte der PD-1-Inhibitor Nivolumab in der Phase-II-Studie ATTRACTION-1 schon eine vielversprechende Antitumorwirkung bei einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil zeigen [4]. Das war der Anlass für die Phase-III-Studie ATTRACTION-3, in der Patienten mit ESCC in der Zweitlinientherapie entweder mit Nivolumab oder einer Chemotherapie behandelt wurden.



**Abb. 1.** Nivolumab führt im Vergleich zur Chemotherapie zu einer 2,5-monatigen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (OS) mit einer 23%igen Reduktion des Sterberisikos [nach Byoung Chul Cho, Südkorea; ESMO 2019, Barcelona] HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben

**Tab. 1.** Studiendesign ATTRACTION-3 [nach 2]

Erkrankung	Fortgeschrittenes, nicht resezierbares oder rezidivierendes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
Studientyp/Design	Randomisiert, open Label, Phase III
Patienten	419 randomisiert
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nivolumab</li> <li>■ Docetaxel</li> <li>■ Paclitaxel</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben
Sponsor	Ono Pharmaceutical
Studienregisternummer	NCT 02569242 (ClinicalTrials.gov)

### Die ATTRACTION-3-Studie

In diese nicht verblindete Studie [2] waren Patienten mit fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder rezidivierenden ESCC aufgenommen worden, die nach einer Fluoropyrimidin-/Platin-haltigen Chemotherapie rückfällig geworden oder dagegen intolerant waren (Tab. 1). Sie wurden 1:1 randomisiert und erhielten dann bis zum Progress oder nicht zu tolerierender Toxizität entweder

- alle zwei Wochen 240 mg Nivolumab i. v. oder
- 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel i. v. alle drei Wochen oder
- wöchentlich 100 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel mit jeweils einer Woche Pause nach sechs Zyklen.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Andere Endpunkte waren Zeit bis zur Progression, Ansprechraten, Dauer des Ansprechens, Sicherheit und Lebensqualität.

Die Koordinatoren randomisierten 419 Patienten, von denen 417 mindestens eine Dosis des jeweils geplanten Arzneimittels bekamen.

## Mit Nivolumab länger leben mit besserer Lebensqualität

Nach einem minimalen Follow-up von 17,6 Monaten zeigte Nivolumab im Vergleich zur Chemotherapie eine statistisch signifikante Verlängerung des OS (Abb. 1). Bei allen vorher stratifizierten Subgruppen war das OS jeweils besser im Nivolumab-Arm, inklusive der Tumor-PD-L1-Expression (PD-L1  $\geq 1\%$ , Hazard-Ratio [HR] 0,69; PD-L1  $< 1\%$ , HR 0,84).

Was das progressionsfreie Überleben betraf, so wies eine HR von 1,08 auf keinen bedeutsamen Unterschied zwischen Nivolumab und Chemotherapie (CT) hin. Auch die Ansprechraten waren ähnlich (ORR 19 % vs. 22 % [Nivolumab vs. CT];  $p = 0,63$ ). Dafür zeigte die Ansprechdauer (6,9

vs. 3,9 Monate) wieder einen deutlich Vorteil für Nivolumab.

Außerdem fiel das Nebenwirkungsprofil deutlich besser für Nivolumab aus. Explorative Analysen zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität von Nivolumab vs. CT, bestimmt mit EQ-5D-3L VAS.

Gleichzeitig mit dem ESMO-Kongress wurde die Studie in *The Lancet Oncology* publiziert [3].

### Fazit

Wenn es auch beim Vergleich von PFS und ORR keine Unterscheide zwischen den beiden Studienarmen gab, so zeigte sich doch aufgrund des verlängerten OS, der besseren Lebensqualität und der verringerten Toxizität eine Verbesserung des klini-

schen Benefits, wenn diese Patienten mit Nivolumab statt mit Chemotherapie behandelt werden, fasste Diskutant Ian Chau, UK, in Barcelona zusammen [1].

### Literatur

1. Chau I. Advancing frontiers in (previously) under-researched GI cancers. Invited discussant LBA10\_PR and LBA11. ESMO 2019, Barcelona.
2. Cho BC, et al. Nivolumab versus chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma: The ATTRACTION-3 study. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v851-934.
3. Kato K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:P1506-17.
4. Kudo T, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:631-9.

## Sarkom

### Neue Daten zu Ripretinib, Regorafenib, Sunitinib und Nivolumab

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Sarkome sind relativ seltene Tumoren, sie können an den Weichgeweben oder am Knochen auftreten. Neue beim ESMO-Kongress 2019 in Barcelona präsentierte Studienergebnisse wurden in einer Highlight-Sitzung zum Abschluss des Kongresses zusammengefasst.

#### GIST: INVICTUS-Studie mit Ripretinib

In der INVICTUS-Studie wurde der KIT-Switch-Control-Inhibitor Ripretinib (Abb. 1) bei intensiv vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) untersucht [1]. Ripretinib hemmt KIT- und PDGFRA-mutierte Kinasen. In der randomisierten Phase-III-Studie erhielten 120 Patienten 2:1 randomisiert

- Ripretinib oder
- Placebo.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren die Ansprechrate und das Gesamtüberleben.



Abb. 1. KIT-Switch-Control-Inhibitor Ripretinib (Firma Deciphera)

Der primäre Endpunkt wurde erreicht, das PFS verlängerte sich signifikant von 1,0 Monaten unter Placebo auf 6,3 Monate unter Ripretinib (Hazard-Ratio [HR] 0,15;  $p < 0,0001$ ). Nach sechs Monaten waren 51 % der Patienten unter Ripretinib und 3,2 % unter Placebo ohne erneute Progression. Auch beim sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) kam es durch Ripretinib zu einer deutlichen Senkung des Risikos um 64 % mit einem medianen OS von 15,1 Monaten unter Verum und 6,6 Monaten unter Placebo. Nach einem Jahr lebten in der Ripretinib-Gruppe noch 65,4 % der Patienten, in der Placebo-Gruppe 25,9 %.

Unter Ripretinib kam es bei 51 % der Patienten zu einer Alopezie, ein Hand-Fuß-Syndrom trat bei 21 % der Patienten auf.

Ripretinib stellt damit einen potenziellen neuen Therapiestandard für stark vorbehandelte Patienten mit GIST dar.

## Regorafenib beim Chondrosarkom

Das metastasierte Chondrosarkom ist derzeit schwer zu behandeln, es ist nur wenig empfindlich auf eine Chemotherapie. Multikinasehemmer mit antiangiogener Wirkung haben jedoch Aktivitäten gezeigt. In der Phase-II-Studie REGOBONE wurde der orale Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib (Stivarga®) bei verschiedenen Knochensarkomen eingesetzt. In Barcelona präsentierten die Untersucher die Daten zum Chondrosarkom [2].

In die Studie wurden Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Chondrosarkom nach einer oder zwei Vortherapien aufgenommen und randomisiert mit

- Regorafenib plus Best Supportive Care (BSC) (n = 24) oder
- Placebo plus BSC (n = 16) behandelt.

Nach zwölf Wochen waren im Regorafenib-Arm 13 Patienten (54,2 %) und im Placebo-Arm sechs Patienten (37,5 %) ohne erneute Progression. Das mediane PFS wurde mit Regorafenib von 8 auf 19,4 Wochen verlängert. Trotz einer geringeren PFS-Rate als erwartet, signalisierte diese Studie, dass Regorafenib bei Patienten mit rezidierten Chondrosarkomen einen Nutzen haben könnte.

## TAPPAS-Studie beim Angiosarkom

In der Phase-III-Studie TAPPAS wurde bei Patienten mit Angiosar-

komen die Kombination aus dem Angiogenesehemmer Pazopanib (Votrient®) und dem Endoglin-Hemmer TRC105 untersucht. Endoglin ist ein essenzieller Angiogenese-Rezeptor, der auf Angiosarkom-Zellen exprimiert und durch VEGF-Hemmer hochreguliert wird [3]. 129 Patienten mit nicht resezierbarem Angiosarkom und maximal zwei Vorbehandlungen ohne VEGF-Inhibitor erhielten randomisiert

- Pazopanib oder
- Pazopanib plus TRC105.

Die Kombination war schlechter verträglich mit vermehrten Kopfschmerzen, Anämie und Nasenbluten im Vergleich zur Pazopanib-Monotherapie. Das PFS unterschied sich zwischen den beiden Armen nicht mit 4,3 Monaten unter Pazopanib und 4,2 Monaten unter Pazopanib plus TRC105. Auch in allen anderen Wirksamkeitsendpunkten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Endoglin ist möglicherweise doch keine zentrale Zielstruktur beim Angiosarkom. Die Behandlung dieser Erkrankung ist also nach wie vor ein „unmet need“.

## IMMUNOSARC: Sunitinib plus Nivolumab bei Weichgewebe- und Knochensarkomen

In der Phase-II-Studie IMMUNOSARC wurde die Kombination des Angiogenesehemmers Sunitinib (Sutent®) mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab (Opdivo®) bei Patienten mit Weichgewebesarkomen untersucht

[4]. Nach einer Induktionstherapie mit Sunitinib erhielten die Patienten Sunitinib plus Nivolumab bis zur Progression oder Intoleranz. *Primärer Endpunkt* war die PFS-Rate nach sechs Monaten. Sie betrug 50 %. Das mediane PFS lag bei 5,9 Monaten. Damit erreichte die Kombination höhere PFS-Raten als eine Monotherapie mit Nivolumab oder Sunitinib.

## Quellen

1. Von Mehren M, et al. INVICTUS: A phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of ripretinib as  $\geq$  4th-line therapy in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have received treatment with prior anticancer therapies (NCT03353753). ESMO 2019 Annual Meeting, 27. September bis 1. Oktober 2019, Barcelona, LBA87.
2. Duffaud F, et al. Results of the randomized, placebo-controlled phase II study evaluating the efficacy and safety of regorafenib in patients with locally advanced or metastatic relapsed chondrosarcoma, on behalf of the French Sarcoma Group and UNICANCER. ESMO 2019 Annual Meeting, 27. September bis 1. Oktober 2019, Barcelona, LBA88.
3. Jones RL, et al. Results of the TAPPAS trial: An adaptive enrichment phase 3 trial of TRC105 and pazopanib versus pazopanib alone in patients with advanced angiosarcoma. ESMO 2019 Annual Meeting, 27. September bis 1. Oktober 2019, Barcelona, 16670.
4. Martin-Broto J, et al. IMMUNOSARC: A collaborative Spanish (GEIS) and Italian (ISG) sarcoma groups phase I/II trial of sunitinib plus nivolumab in advanced soft tissue and bone sarcomas: Results of the phase II- soft-tissue sarcoma cohort. ESMO 2019 Annual Meeting, 27. September bis 1. Oktober 2019, Barcelona, 16690.

Fortgeschrittenes NSCLC

# Osimertinib als Erstlinientherapie verbessert Gesamtüberleben

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Eine Erstlinientherapie mit Osimertinib verlängert im Vergleich zu älteren Tyrosinkinase-Inhibitoren das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) signifikant. Dies ergab die Auswertung der Überlebensdaten der FLAURA-Studie, in der Patienten mit einem Ex19del/L858R-EGFR-mutierten NSCLC eingeschlossen worden waren. Die Ergebnisse wurden im Präidentensymposium beim ESMO-Kongress 2019 in Barcelona präsentiert.

Die von AstraZeneca finanzierte FLAURA-Studie war eine doppelblinde Phase-III-Studie. Die Koordinatoren hatten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aufgenommen, die eine EGFR-Exon-19-Deletion oder eine L858R-Mutation aufwiesen und bislang nicht systemisch behandelt worden waren (Tab. 1). Randomisiert waren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Osimertinib (Tagrisso®, 80 mg/Tag) (n = 279) und von einer Standardtherapie mit Gefitinib (Iressa®, 250 mg/Tag) oder Erlotinib (Tarceva®, 150 mg/Tag) (n = 277) ver-

glichen worden. Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Osimertinib verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) von 10,2 Monaten auf 18,9 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,46; p < 0,001) [2].

## Sekundärer Endpunkt Gesamtüberleben

Beim ESMO-Kongress wurden die Ergebnisse des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben vorgestellt [1]. Patienten, die mit Osimertinib behandelt worden waren, lebten im Median 38,6 Monate, die Patienten der Vergleichsgruppe 31,8 Monate

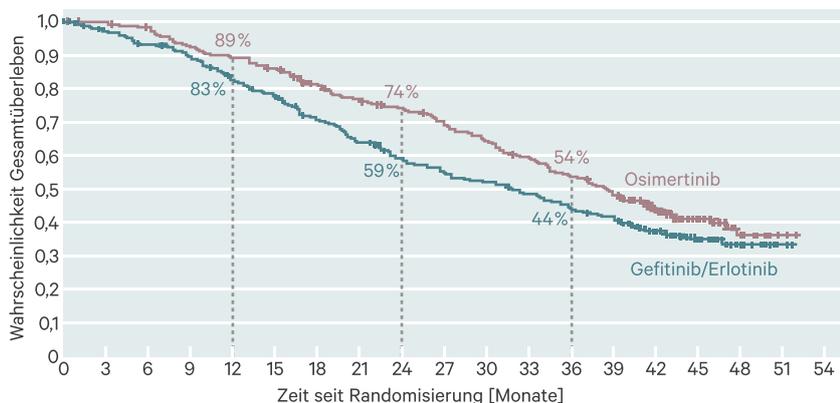


**Zusatzmaterial**  
Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de).

(HR 0,799; p = 0,0462). Mehr als die Hälfte der Patienten (54%) lebte noch nach drei Jahren in der Osimertinib-Gruppe, in der Vergleichsgruppe waren es 44% (Abb. 1). Der Effekt auf das Gesamtüberleben konnte in den meisten Subgruppen gesehen werden, nur Asiaten und Patienten mit EGFR-L858R-Mutationen profitierten nicht von Osimertinib im Vergleich zu Standard-Tyrosinkinase-Inhibitoren. In der Osimertinib-Gruppe dauerte es im Median 25,5 Monate, bis die Patienten mit einer weiteren Therapie behandelt wurden, in der Vergleichsgruppe 13,7 Monate (HR 0,478; p < 0,0001). Von den Patienten der Vergleichsgruppe erhielten 31% als erste nachfolgende Behandlung Osimertinib.

## Fazit der Autoren

Mit der FLAURA-Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass ein Tyrosinkinase-Inhibitor im Vergleich zu einem anderen Tyrosinkinase-Inhibitor das Überleben bei Patienten mit einem Lungenkarzinom verlängern kann. Die Analyse des Gesamtüberlebens in der FLAURA unterstützt die Rolle von Osimertinib als Therapiestandard für Patienten mit EGFR-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC.



Patienten unter Risiko												
Osimertinib												
279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138
Gefitinib/Erlotinib												
277	263	252	239	219	206	182	165	148	138	131	121	110

Abb. 1. Sekundärer Endpunkt Gesamtüberleben in der FLAURA-Studie (nach [1])

## Quellen

- Ramalingam SS. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. ESMO 2019 Annual Meeting, 27. September bis 1. Oktober 2019, Barcelona, LBA5.
- Soria JC, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:113-25.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Zukunftstrends: Digitalisierte Medizin im neurologischen Alltag

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

**Apps, Big Data, Customized Medicine: Was wird in Zukunft den neurologischen Alltag bereichern? Das diskutierten Zukunftsforscher und Neurologen im September 2019 auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) im Rahmen des von der Firma Biogen veranstalteten Satellitensymposiums „Gestern war heute noch morgen“.**

„Haben Sie sich schon gefragt, was die Zukunft bringen wird?“, fragte der Neurologe *Sven Meuth, Münster*, die Besucher des Satellitensymposiums „Gestern war heute noch morgen“. Der Zukunftsforscher *Harry Gatterer, Wien*, gab in seinem Vortrag zu bedenken, dass das Problem mit der Digitalisierung der Welt sei, dass man denke, man könne *mehr* über die Zukunft wissen. In Wirklichkeit sei das Gegenteil der Fall. Je genauer man versuche, die Zukunft vorherzusagen, desto sicherer läge man daneben. Als Beispiel nannte Gatterer die Grippewelle-Vorhersage über Google-Suchbegriffe, die zwei Jahre in Folge erstaunlich gut funktionierte, im dritten Jahr jedoch gar nicht mehr passte.

### Eine Lösung ohne Problem?

Viele Innovationen passierten Gatterer zufolge in erster Linie, weil sie *möglich* und nicht, weil sie *notwendig* seien. Einen solchen Zugang könne man sich in einer Welt mit einem gigantischen Möglichkeitsraum jedoch nicht leisten. Der Mythos „Big Data“ sei geblieben, doch was mache man wirklich mit den gesammelten Daten?

Der Mediziner und Unternehmer *Tobias Gantner, Köln*, sieht die Möglichkeiten positiv, die große Datenmengen, Vernetzung und die

„Wisdom of Crowds“ bieten. Studienrekrutierungen über Twitter liefen heute schon deutlich schneller als über die Studienzentren. Mit „Virtual Reality“ lassen sich spielerisch medizinische und pharmazeutische Kenntnisse erlangen, mit 3D-Druckern personalisierte Arzneimitteldosierungen herstellen.

### Customized Medicine

3D-Druck-Systeme werden immer günstiger, sodass sie auch für personalisierte Arzneimittel interessant werden. Gantner sieht in den aus Biopolymeren gedruckten Einzelfertigungen gleich mehrere Vorteile. Zum einen müssten Patienten statt mehrerer Pillen nur eine einzelne Pille mit mehreren Wirkstoffen schlucken. Zum anderen sei es einfacher, personalisierte Dosierungen herzustellen. Bis ein solches System flächendeckend zur Realität werden könnte, dauert es jedoch. Die Hürden seien Gantner zufolge jedoch eher systemischer als technischer Natur – vor allem im Hinblick auf das Zulassungsprozedere für solche „customized medicines“.

### Digitalisierung ist im klinischen Alltag angekommen

Auch *Boris Kallmann, Bamberg*, und *Til Menge, Düsseldorf*, sehen sich als aktive Gestalter der Zukunft – vor

allem im Hinblick auf die sinnvolle Verwendung von Daten. Man benötige nicht *noch mehr*, sondern *gute* Daten, führte Kallmann aus.

Apps können schon heute den Alltag für Patienten (und Ärzte) erleichtern. Als Beispiel nannten die beiden Neurologen unter anderem die App „CogEval“ der Firma Biogen, mit der Patienten mit multipler Sklerose (MS) ihren aktuellen Zustand testen können. Der Arzt müsse seinen Patienten somit nicht mehr bei jedem Gespräch nach dem Progress der Erkrankung befragen, er könne dies direkt aus den Daten ablesen. Und „die Patienten haben Spaß daran“, so Kallmann.

Für die Versorgungspraxis werden zudem „Real-World“-Daten (RWD) immer wichtiger, darunter Registerdaten wie aus dem MS-Register oder Analysen von Abrechnungsdaten der Krankenkassen. Sie können die im Goldstandard „kontrollierte klinische Studie“ gewonnenen Daten nicht ersetzen, aber komplettieren. Viele Patienten seien laut Kallmann und Menge bereit, aktiv zu diesen Daten beizutragen.

### Je besser der Daten-Input, desto besser der Output

Mit einigen Regeln lassen sich qualitativ hochwertige RWD-Vergleichsanalysen gewährleisten: Behandlungsdetails und primäre Outcomes müssen angemessen erfasst und objektiv bestimmt, die primären Outcomes in der Behandlungs- und der Vergleichsgruppe auf identische Art und Weise gemessen, Störgrößen für Behandlungseffekte dokumentiert und im Studiendesign sowie in der Analyse berücksichtigt werden. Die Kontrolle erfolgt über statistische Methoden wie Propensity Score Matching.

Als Beispiel führten Menge und Kallmann Daten zu Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®) und Natalizumab (Tysabri®) an (s. auch **Kasten**).

### Langzeitdaten bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit bei multipler Sklerose

Langzeitdaten über zehn Jahre aus den Zulassungsstudien DEFINE und CONFIRM sowie der daran anschließenden Verlängerungsstudie ENDORSE zeigten die Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®). Etwa 50 % der Patienten blieben den gesamten

Beobachtungszeitraum schubfrei [1].

Mit dem „Tysabri® Observational Program“ konnte bei Langzeitpatienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS; mindestens acht Jahren Natalizumab-Therapie) unter Real-World-Bedingungen die anhaltende Wirksamkeit von Natalizumab gezeigt werden [4]. Das Programm läuft noch.

Registerdaten aus Schweden und Finnland und aus dem

europäischen (Peg)Interferon-Schwangerschaftsregister legen zudem nahe, dass eine Therapie mit (Peg)Interferon beta (z. B. Plegridy®, Avonex®) vor oder während einer Schwangerschaft keine negativen Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaft und die Entwicklung des Kindes haben. Konsistent damit waren Daten aus dem Plegridy® Observational Program mit 1200 Patienten mit RRMS [2, 3, 5].

### Fazit

Was genau die Zukunft für die medizinische Versorgung noch bringen wird, ist ungewiss. Doch dass die Digitalisierung im klinischen Alltag angekommen ist, ist unbestreitbar. Bestimmt befürchten einige Ärzte, durch mehr Datenerhebungen und -aufarbeitung mehr Arbeit zu haben. Aber Kallmann ist sicher, dass die Digitalisierung dem Behandler letztendlich mehr Zeit pro individuellem Patienten bringen wird.

### Quelle

Professor Dr. Dr. Sven Meuth, Münster, Harry Gatterer, Wien, Dr. Tobias Gantner, Köln, Dr. Boris Kallmann, Bamberg, Prof. Dr. Til Menge, Düsseldorf; Satellitensymposium „Gestern war heute noch morgen: Welche Zukunftstrends beeinflussen den neurologischen Alltag?“, veranstaltet von Biogen im Rahmen des 92. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Stuttgart, 27. September 2019.

### Literatur

1. Gold R, et al. ECTRIMS 2019;P1.397.
2. Hellwig K, et al. AAN2019;S49.005.
3. Salvetti M, et al. ECTRIMS 2019;P1.019.
4. Spelman T, et al. ECTRIMS 2019;P1.391.
5. Vattulainen P, et al. ECTRIMS 2019;P1.144.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!



### Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Dr. Maja Christ bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart