

[Dieses Dokument ist ausschließlich
medizinischem Fachpersonal vorbehalten.]

Lonsurf®: Innovative Salvage-Option beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Ergebnisse eines Expertenmeetings in Wien

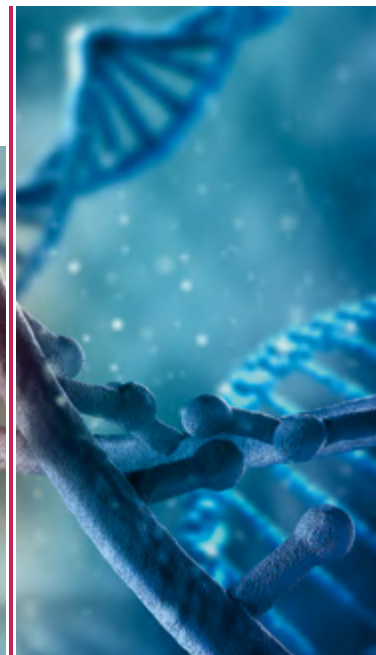
Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Werner Scheithauer, Wien

Teilnehmer: Prim. Dr. Johannes Andel, Steyr; OA Priv.-Doz. Dr. Martina Baur, Wien; Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Armin Gerger, Graz; Priv.-Doz. Dr. Birgit Grünberger, Wiener Neustadt; Priv.-Doz. Dr. Hannes Kaufmann, Wien; Prim. Univ.-Doz. Dr. Peter Krippel, Fürstenfeld; Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerald Prager, Wien; OA Priv.-Doz. Dr. Holger Rumpold, Linz; Ass.-Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser, Graz; OA Dr. Gernot Wahl, Linz; Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll, Zams

Seit 25. 04. 2016 steht mit Lonsurf® (TAS-102) beim therapierefraktären metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) eine weitere Salvage-Option zusätzlich zu Regorafenib zur Verfügung. Die Zulassung gilt als Single-Agent für die Behandlung von Patienten, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. (1)

Wirkmechanismus & Pharmakokinetik

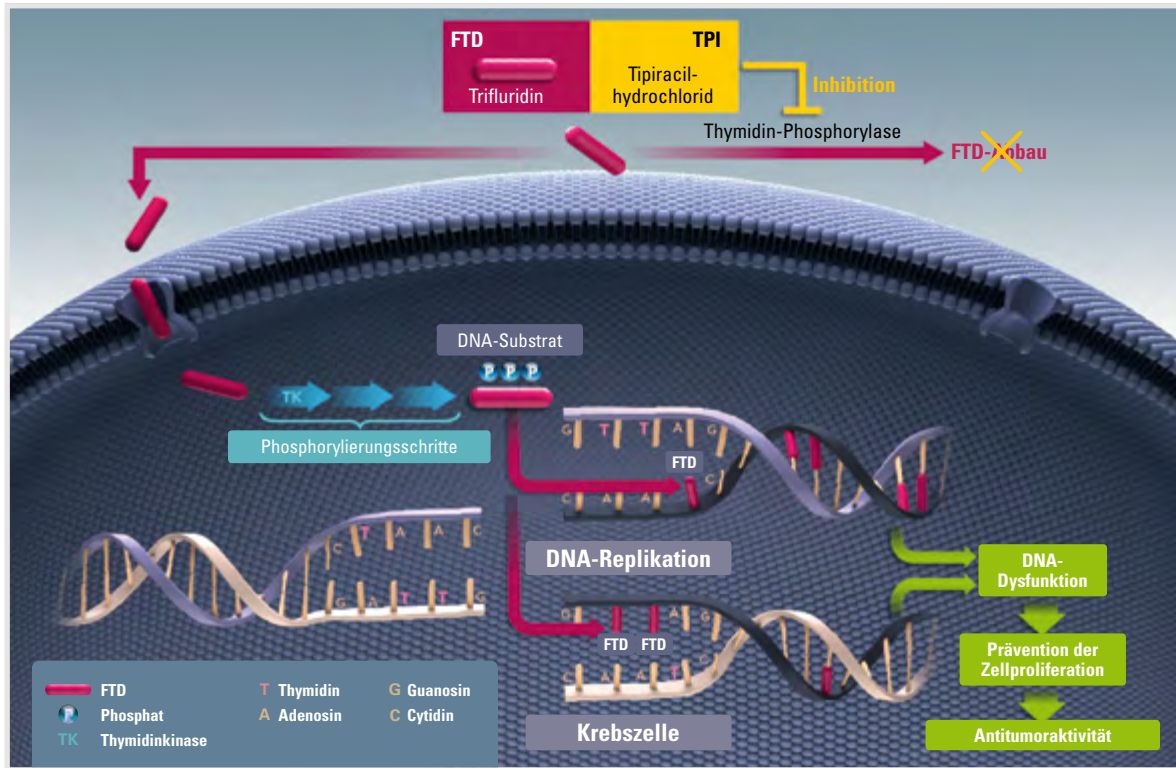
Lonsurf® ist ein neues orales Medikament, das aus zwei Komponenten besteht: Trifluridin (FTD), einem antineoplastisch wirksamen, Thymidin-basierten Nucleosid-analogon, und dem Thymidin-Phosphorylasehemmer Tipiracil (TPI) (1,2). FTD entfaltet seine Effekte, indem es nach der Aufnahme in die Krebszelle in die DNA ein-



SHUTTERSTOCK

gebaut wird; die Folge ist eine Dysfunktion der DNA und dadurch vermittelt eine Hemmung der Zellproliferation (**Abb.1**). (3) Im Gegensatz dazu wirken etwa 5-FU-basierte Fluoropyrimidine nicht über die Induktion einer DNA-Dysfunktion, sondern über eine Inhibition der DNA-Synthese. Als Monosubstanz weist FTD im Organismus lediglich eine sehr geringe Bioverfügbarkeit auf, da es kontinuierlich durch die Thymidin-Phosphorylase abgebaut wird. TPI blockiert diesen Pathway und erhöht somit die Bioverfügbarkeit von FTD substantiell.

Abb.1: Wirkmechanismus von Trifluridin und Tipiracil (4)



Dem pharmakokinetischen Profil zufolge zeigt die Plasmakonzentration von FTD während des ersten Zyklus einen maximalen Anstieg; in den darauffolgenden Zyklen findet keine weitere Akkumulation statt (4). Dieser Peak korreliert mit dem Timing der Neutropenie, die als vorrangige Toxizität beobachtet wird. TPI akkumuliert dagegen nicht. FTD wird in erster Linie hepatisch eliminiert, während die Ausscheidung von TPI hauptsächlich renal erfolgt. In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid die Aktivität von humanen Cytochrom P450-Isoenzymen nicht inhibieren (1).

Studiendaten

Eine randomisierte, in Japan durchgeführte Phase-II-Studie prüfte Lonsurf® als Monotherapie beim vorbehandelten mCRC (5). Die vielversprechenden Ergebnisse dieser Untersuchung bildeten die Basis für die globale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie RECURSE.

Die RECURSE-Studie wurde an 114 Zentren in 13 Ländern durchgeführt und schloss ebenfalls mCRC-Patienten ein, die zwei oder mehr Vortherapien erhalten hatten. (6) Es bestand Refraktärität oder Intoleranz gegenüber Fluoropyrimidinen, Irinotecan, Oxaliplatin

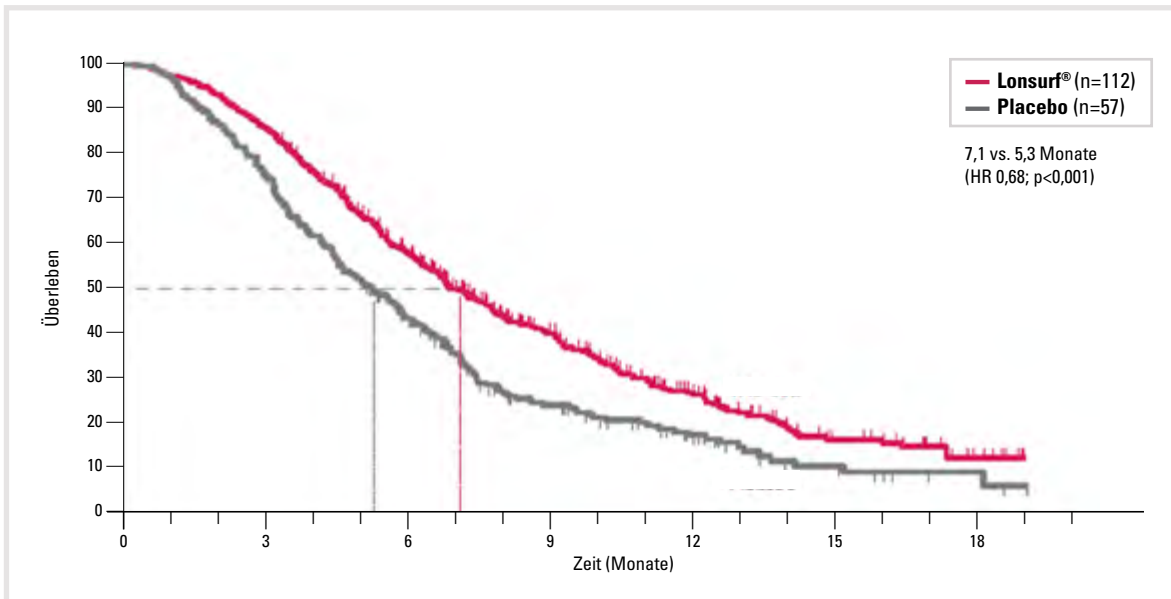
und Bevacizumab sowie (bei Vorliegen eines KRAS-Wildtyps) Anti-EGFR-Substanzen. 534 Patienten wurden mit Lonsurf® 35mg/m² zweimal täglich an den Tagen 1 bis 5 und 8 bis 12 alle vier Wochen plus Best Supportive Care (BSC) behandelt, während 266 Patienten Placebo plus BSC erhielten.

Effektivität der Therapie in RECURSE

Die Analyse ergab einen signifikanten Vorteil für Lonsurf® in Bezug auf das als primärer Endpunkt definierte OS (7,1 vs. 5,3 Monate; HR 0,68; p<0,001; **Abb.2**). Nach sechs Monaten waren 58% vs. 44% der Teilnehmer in den beiden Studienarmen am Leben, nach zwölf Monaten 27% vs. 18%. Laut Subgruppenanalyse fand sich ein OS-Benefit durch Lonsurf® in fast allen Populatio-

Tab.1: Ansprechraten in RECURSE (6)

Bestes Ansprechen (%)	Lonsurf® (n=502)	Placebo (n=258)
Komplette oder partielle Remission	1,6	0,4
Krankheitsstabilisierung	42,4	15,9
Krankheitskontrollrate	44,0	16,3
Krankheitsprogression	51,8	75,6

Abb.2: Überlebensvorteil durch Lonsurf® vs. Placebo in der RECOURSE-Studie (6)


nen (*KRAS*-Status, Zeit seit der ersten Metastasierung, geographische Region, Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, primäre Tumorklassifikation, Vortherapie mit Regorafenib). Nur die Gruppe der Patienten mit nur zwei Vortherapien erzielte keinen OS-Vorteil, wenngleich in diesem Kollektiv sehr wohl ein PFS-Benefit resultierte. Es dürfte sich um ein statistisches Artefakt handeln.

In der Gesamtgruppe belief sich das mediane PFS auf 2,0 vs. 1,7 Monate, wobei das Progressionsrisiko um die Hälfte reduziert werden konnte (HR 0,48; $p < 0,001$); alle Subgruppen profitierten von Lonsurf®. Zwar bedingte die Therapie nur sehr niedrige Raten an kompletten und partiellen Remissionen, im Hinblick auf die Krankheitskontrollrate wurde jedoch ein klarer Vorteil von Lonsurf® im Umfang von 44,0% vs. 16% ersichtlich ($p < 0,001$) (**Tab.1**).

Ende Jänner 2016 wurde am Gastrointestinal Cancers Symposium eine aktualisierte Überlebensanalyse der RECOURSE-Studie präsentiert, die gegenüber der primären Auswertung eine weitere Verbesserung demonstrierte. (7) Das mediane OS betrug nun 7,2 vs. 5,2 Monate (HR 0,69; $p < 0,0001$). Wie die Autoren festhalten, bekräftigen diese Ergebnisse den beobachteten Überlebensbenefit. In Bezug auf die aktualisierten Einjahresüberlebensraten übertraf die neue Therapie das Kontrollschema in diesem massiv vorbehandelten Kollektiv um mehr als 10% (27,1% vs. 16,6%).

Daten zu Verträglichkeit & Performance-Status

Die bei der primären Auswertung der Studie erstellte Sicherheitsanalyse bestätigte das bekannte Toxizitätsprofil mit einem Schwerpunkt im Bereich der hämatologischen und der gastrointestinalen Nebenwirkungen (**Tab.2**). (6) Ebenso wie in der Phase-II-Studie traten febrile Neutropenien sehr selten* auf (alle Grade: 4% vs. 0% im Placeboarm). Kardiale Ereignisse wurden mit <1% in beiden Gruppen ebenfalls nur in Ausnahmefällen verzeichnet.

Wie die Dokumentation des ECOG-Performance-Status vor Augen führt, bleibt die Fitness der Patienten unter Lonsurf® lange erhalten: Im Prüfarm war die Zeit bis zur Verschlechterung ($PS \geq 2$) signifikant länger als im Kontrollarm (5,7 vs. 4,0 Monate; HR 0,66; $p < 0,001$). Derzeit gibt es noch keine hinsichtlich Therapieeffekt prädiktiven Biomarker. Allerdings lässt eine beim ASCO 2016 präsentierte Subgruppenanalyse der RECOURSE-Studie vermuten, dass Patienten mit einer \geq Grad 3 Neutropenie von dieser Medikation am ehesten profitieren. Patienten bei denen Lonsurf® deswegen um ≥ 8 Tage (20%) bzw. 4 bis 8 Tage (36%) pausiert werden musste, hatten ein medianes Überleben von 17,3 bzw. 10,1 Monaten versus nur 4,9 Monaten bei Patienten ohne signifikante Neutropenie. Diese Daten korrelierten interessanterweise nicht mit der Pharmakokinetik der Substanz; weitere Untersuchungen sind am Laufen. (8)

* Häufigkeit laut Fachinformation siehe 4.8. FI Lonsurf®, April 2016

Erfahrungen mit Lonsurf® im Compassionate-Use-Programm

Im Rahmen des Compassionate-Use-Programms wurden in Österreich über 50 Patienten mit Lonsurf® behandelt, wovon rund die Hälfte an der Universitätsklinik für Innere Medizin I der Medizinischen Universität Wien in Betreuung stand. Das Durchschnittsalter aller behandelten Patienten betrug 61 Jahre, wobei 50% mindestens 65 Jahre alt waren. Bei jeweils etwa der Hälfte bestand ein *RAS*-Wildtyp bzw. eine *RAS*-Mutation. Alle Patienten hatten der Indikation entsprechend vorab Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan und eine Anti-VEGF-Therapie erhalten, in rund 50% war dem *RAS*-Status entsprechend eine Anti-EGFR-Therapie zur Anwendung gekommen. Bei 59% zählte auch Regorafenib zu den Vortherapien.

Sowohl das mediane PFS als auch der Anteil von Patienten, bei denen eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden konnte, bestätigten die Ergebnisse der RECURSE Studie. Aufgrund der geringen Zahl an Todesfällen liegt noch keine OS-Auswertung vor.

Neutropenie aller Schweregrade und Fatigue gefolgt von Übelkeit und Anämie bildeten die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. Bei den schweren Nebenwirkungen dominierte die Neutropenie, deren Management aus onkologischer Sicht keine klinisch relevante Herausforderung darstellt. Zur Manifestation einer febrilen Neutropenie kam es ebenso wie in den klinischen Studien nur äußerst selten; konkret war ein einziger Patient betroffen. Fatigue, Übelkeit und Diarrhoe beschränkten sich im gesamten Kollektiv auf leichte Ausprägungsformen. Die Toxizitäten beeinflussten die Lebensqualität nicht nachteilig; aufgrund der Krankheitsstabilisierung resultierte eher eine Verbesserung.

Nach der Beendigung der Gabe von Lonsurf® aufgrund von Progression nahm der Großteil der Patienten weitere Therapien in Anspruch. Hauptsächlich wurden Fluoropyrimidine in Kombination mit einer Anti-VEGF-

Strategie und Oxaliplatin (XELOX oder Capecitabin plus Bevacizumab) verabreicht.

Stellenwert der Therapie aus der Sicht der Experten

Die am AKH Wien gesammelten Erfahrungen verdeutlichen, dass Lonsurf® in einem stark vorbehandelten Kollektiv hohe Effektivität zeigt. Eine Krankheitskontrolle kann in nahezu 50% erzielt werden. Dabei ist die Wirksamkeit vom *RAS*-Mutationsstatus unabhängig. Therapeutische Effekte werden auch bei Vorliegen eines Rektumkarzinoms beobachtet. Ein weiterer Vorteil besteht in der guten Verträglichkeit, da die Therapie beispielsweise im Gegensatz zu Capecitabine typischerweise nur leicht beherrschbare Nebenwirkungen nach sich zieht, die – etwa im Unterschied zum Hand-Fuß-Syndrom, schwerer Diarrhoe oder schwerer Fatigue – zu keiner substantiellen subjektiven Beeinträchtigung führen. Dies ermöglicht zudem lange Follow-up-Intervalle, von denen Ärzte und Patienten gleichermaßen profitieren. Einmal monatliche Kontrollen reichen im Allgemeinen aus, wenn nach dem ersten Zyklus keine Dosismodifikationen indiziert sind.

Einer höhergradigen Neutropenie kann im klinischen Alltag mit den empfohlenen Dosisreduktionen begegnet werden. Im ersten Schritt erfolgt die Reduktion auf 30mg/m², im zweiten auf 25mg/m². Mit dieser Maßnahme erweist sich die Zytopenie als gut einschätzbar und beherrschbar. Blutbildkontrollen sind vor Beginn jedes Zyklus durchzuführen.

Herausforderungen könnten sich in der Praxis aus der akkuraten Einhaltung des Einnahmeschemas (Tage 1 bis 5 und 8 bis 12 alle vier Wochen) ergeben, da die Patienten mehrere Blister korrekt handhaben müssen. Speziell im Setting von Dosisänderungen sind genaue Instruktionen anzuraten. Entsprechendes Informationsmaterial (Dosierungskarten, Tagebücher) für Ärzte/Pflegepersonal und Patienten wird bereitgestellt werden.

Tab.2: Vergleich der Nebenwirkungen von besonderem Interesse zwischen dem Lonsurf®-Arm und dem Placebo-Arm (6)

	Lonsurf® (n=533)			Placebo (n=265)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Febrile Neutropenie	3,8	2,8	0,9	0	0	0
Stomatitis	7,9	0,4	0	6,0	0	0
Hand-Fuß-Syndrom	2,3	0	0	2,3	0	0
Alopezie	6,8	0	0	1,1	0	0
Proteinurie	4,1	0	0	1,9	0	0
Kardiale ischämische Ereignisse	0,4	0,2	0	0,4	0	0,4
Thromboembolische Ereignisse	3,9	1,7	0,2	2,3	1,1	0,4
Pulmonalembolie	1,7	1,3	0,2	0	0	0

Wie die Daten zeigen, können Patienten auch nach Ende der Einnahme von Lonsurf® aufgrund von Progression häufig weitere Therapien erhalten, da sich ihr Allgemeinzustand meist nicht verschlechtert hat. Daher sollte die Therapie mit Lonsurf® idealerweise eingeleitet werden, während der Patient sich noch in einem guten Performance-Status befindet. Die Möglichkeit der Fortführung der Therapie bedeutet darüber hinaus für alle Beteiligten die Aufrechterhaltung der Hoffnung auf ein neuerliches Eindämmen der Progression. In den aktuellen ESMO-Konsensusguidelines zum Management des mCRC wird Lonsurf® bereits als bevorzugte Drittlinietherapie unter bestimmten Bedingungen angeführt (Tab.3). (9)

**Zukunftsperspektive:
Testung in früheren Behandlungslinien**

Das globale Entwicklungsprogramm zu Lonsurf® evaluiert die Therapie derzeit in verschiedenen mCRC-Settings. Eine Phase-II-Studie vergleicht Lonsurf®/Bevacizumab mit Capecitabin/Bevacizumab als Erstlinienoption. In der Zweitliniensituation laufen zwei Phase-I-Studien. Die eine testet Lonsurf® in Kombination mit Oxaliplatin/Bevacizumab, die andere Lonsurf® plus CPT-11/Bevacizumab. In Abhängigkeit von den Ergebnissen wird eine Phase-III-Studie mit CPT-11 oder Oxaliplatin bzw. beiden Substanzen als Kombinationspartner von Lonsurf® konzipiert werden.

Tab.3: Systemische Therapie gemäß dem Zürcher Therapiealgorithmus für Patienten mit initial nicht resektabler Erkrankung (ausschließlich jener mit oligometastatischer Erkrankung) (9)

Kategorie	Fitte Patienten ^a						unfit ^a	
	Zytoreduktion (Tumor-Schrumpfung)			Krankheitskontrolle (Kontrolle der Progression)			können fit werden	unfit
Therapieziel							Palliation	
Molekulares Profil	RAS-Wt	RAS-Mt	BRAF-Mt	RAS-Wt	RAS-Mt	BRAF-Mt	alle	alle
Erstlinie								
Bevorzugte Wahl	CT-Duplet + EGFR-Antikörper ^{b,c}	CT-Duplet + Bevacizumab	FOLFOXIRI + Bevacizumab	CT-Duplet + Bevacizumab oder CT-Duplet + EGFR-Antikörper ^b	CT-Duplet + Bevacizumab	FOLFOXIRI +/- Bevacizumab	FP + Bevacizumab	BSC
Zweite Wahl	FOLFOXIRI +/- Bevacizumab	FOLFOXIRI + Bevacizumab	CT-Duplet + Bevacizumab	FP + Bevacizumab		CT-Duplet + Bevacizumab	CT-Douplet in reduzierter Dosis	-
Dritte Wahl	CT-Duplet + Bevacizumab	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI				bei RAS-Wt EGFR-Antikörpertherapie in Betracht ziehen	-
Erhaltung								
Bevorzugte Wahl	FP + Bevacizumab ^d	FP + Bevacizumab	FP + Bevacizumab	FP + Bevacizumab ^d	FP + Bevacizumab	FP + Bevacizumab	FP + Bevacizumab	-
Zweite Wahl	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	FP	-
Zweitlinie								
Bevorzugte Wahl	CT-Duplet + Bevacizumab	CT-Duplet + Bevacizumab	CT-Duplet + Bevacizumab	CT-Duplet + Bevacizumab oder CT-Duplet + EGFR-Antikörper	CT-Duplet + Bevacizumab	CT-Duplet + Bevacizumab		-
Zweite Wahl	CT-Duplet + EGFR-Antikörper ^{b,e} oder FOLFIRI + Afibercept/Ramucirumab	FOLFIRI + Afibercept/Ramucirumab	FOLFIRI + Afibercept/Ramucirumab	FOLFIRI + Afibercept/Ramucirumab	FOLFIRI + Afibercept/Ramucirumab	FOLFIRI + Afibercept/Ramucirumab		-
Drittlinie								
Bevorzugte Wahl	CT-Duplet + EGFR-Antikörper ^{b,e} oder Irinotecan + Cetuximab ^e	Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil	Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil	CT-Duplet + EGFR-Antikörper ^b oder Irinotecan + Cetuximab	Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil	Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil		-
Zweite Wahl	EGFR-Antikörper als Monotherapie ^e			EGFR-Antikörper als Monotherapie ^e				-
Dritte Wahl	Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil			Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil				-

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CT: Chemotherapie; FP: Fluoropyrimidin; Mt: mutiert; Wt: Wildtyp; ^aPatienten, die gemäß ihres Gesundheitszustandes – nicht bedingt durch die maligne Erkrankung – als fit bzw. unfit eingestuft werden; ^bEGFR-Antikörper: Cetuximab oder Panitumumab; ^cBei Patienten, bei denen eine rasche Reduktion der Tumorlast aufgrund von drohenden klinischen Komplikationen, drohender Organdysfunktion oder ausgeprägten krankheitsbedingten Symptomen erforderlich ist, kann eine vergleichbare Strategie angedacht werden, wengleich der Konsens hinsichtlich der bevorzugten Therapie schwächer war. Für jene Patienten, die eine RAS-Wildtyp-Erkrankung aufweisen, stellt eine zytotoxisches Duplet plus einem EGFR-Antikörper die bevorzugte Option dar, wengleich ein zytotoxisches Duplet + Bevacizumab eine gleichwertig valide Alternative ist. Ein zytotoxisches Triplett +/- Bevacizumab kann eine Alternative für selektionierte, sehr fitte und motivierte Patienten darstellen; ^dFür Patienten, bei denen ein Bevacizumab-haltiges Regime gestartet wurde. Nach einer Cetuximab-haltigen Kombination Einlegen einer Pause oder Wechsel auf ein weniger intensives Schema; ^eFalls noch nicht mit einem EGFR-Antikörper vorbehandelt

experten-statements



„Mit Lonsurf® steht uns ein weitere wirksame Therapieoption für stark vorbehandelte Patienten zur Verfügung. Das günstige Nebenwirkungsprofil erleichtert den Einsatz für Ärzte und Patienten. Möglicherweise kann zukünftig durch Kombination mit anderen Substanzen eine weitere Verbesserung im Outcome erzielt werden.“

Prim. Dr. Johannes Andel

Abteilung für Innere Medizin II, LKH Steyr



„Mit der Zulassung von Lonsurf® haben Patienten eine neue Therapiemöglichkeit dazugewonnen. Die Patienten leben durch Lonsurf® zwei Monate unter Erhaltung der Lebensqualität länger. Die Therapie ist äußerst gut verträglich und wird peroral eingenommen. Lonsurf® stellt einen wichtigen Baustein in der Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms dar.“

OA Priv.-Doz. Dr. Martina Baur

3. Medizinische Abteilung mit Onkologie, SMZ-Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien



„Lonsurf® erweitert die therapeutischen Behandlungsoptionen für Patienten mit mCRC. Sowohl in RECURSE als auch in der klinischen Praxis zeigt sich ein gutes Verträglichkeitsprofil.“

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Armin Gerger

Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Graz



„Lonsurf® ist ein weiterer wichtiger Schritt nach vorne in der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. Ein großer Vorteil für die Patienten, die bereits einige Therapielinien hinter sich haben, ist die orale Applikation sowie das gute Nebenwirkungsprofil. Aufgrund dessen ist es auch bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand einsetzbar.“

Priv.-Doz. Dr. Birgit Grünberger

Abteilung für Onkologie, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt



„Die unter Lonsurf® auftretenden Nebenwirkungen wie Neutropenie können wir mit unserer Expertise als Hämatonkologen gut beherrschen. Toxizitäten anderer Therapien, etwa Fatigue, lassen sich dagegen in viel geringerem Ausmaß beeinflussen.“

Priv.-Doz. Dr. Hannes Kaufmann

4. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien



„Mit Lonsurf® steht uns nun ein weiteres orales Chemotherapeutikum bei Patienten mit multipelsten Vortherapien zur Verfügung. Das Medikament ist grundsätzlich sehr gut verträglich, abgesehen von den doch häufiger auftretenden, jedoch gut managebaren Neutropenien. Ein Vorteil neben der oralen Applikation und dadurch sicherlich verbundenen geringeren stationären Aufenthalten besteht neben dem ca. 2 monatigen Overall Survival Gewinn in der guten Verträglichkeit. Interessant werden zukünftig auch Studien in Kombination mit anderen Therapeutika in dieser sowie in anderen Indikationen sein.“

Prim. Univ.-Doz. Dr. Peter Krippel

Abteilung für Innere Medizin, LKH Fürstenfeld



„Die Verträglichkeit von Lonsurf® ist sehr gut. Die Patienten schätzen es, im Gegensatz zu vorangegangenen Therapien, kein Hand-Fuß-Syndrom, keine schwere Diarrhoe und keinen Haarverlust mehr zu erleiden. Aus meiner Erfahrung kann man auch Patienten mit einem herabgesetzten ECOG-Performance-Status von 2 behandeln.“

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerald Prager

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien



„In dieser Krankheitsphase steht aus meiner Sicht die Lebensqualität an vorderster Stelle. Dafür eine Therapie mit evidenzbasierter Effektivität und der demonstrierten und im Alltag erfahrenen guten Verträglichkeit zu haben, ist ein wesentlicher Fortschritt. Hinzu kommt die perorale Einnahme, was die Autonomie der Patienten erhöht.“

OA Priv.-Doz. Dr. Holger Rumpold

Intern I, Zentrum für Tumorerkrankungen, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz



„Ein Vorteil der Therapie besteht darin, dass nur einmal monatliche Kontrollen notwendig sind, wenn sich im ersten Zyklus eine gute Verträglichkeit gezeigt hat. Unter einer Behandlung mit Regorafenib oder einer Infusionschemotherapie muss man die Patienten im Vergleich dazu in diesem Stadium der Erkrankung häufiger einbestellen.“

Ass.-Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser

Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Graz



„In RECOURSE wurde unter Lonsurf® ein exzellenter Outcome festgestellt, für die Patienten ist das gute Verträglichkeitsprofil subjektiv sehr günstig. Die Vorteile der Substanz überwiegen die Nachteile. Möglicherweise kann man die Therapie durch Kombinationen und den Einsatz in früheren Linien noch weiter verbessern. Lonsurf® hat das therapeutische Armamentarium beim mCRC bereichert.“

Univ.-Prof. Dr. Werner Scheithauer

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien



„Lonsurf® stellt eine weitere therapeutische Option mit überschaubarer gut tolerabler Toxizität bei vorbehandelten Patienten mit mCRC dar – dies ist vor allem für unsere Patienten, aber auch für die behandelnden Ärzte sehr wertvoll.“

OA Dr. Gernot Wahl

Interne 3, Kepler Universitätsklinikum Linz



„Die Daten überzeugen mich. Es zeigt sich eine niedrige Rate an febrilen Neutropenien, und das Neutropenie Management stellt in der Regel kein Problem dar. Besonders beeindruckt die Wirkung bei einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv. Mit Spannung können Daten aus Kombinationen in früheren Therapielinien erwartet werden.“

Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll

Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus St. Vinzenz, Zams

REFERENZEN: (1) Fachinformation Lonsurf® (2) Princeton, NJ: Taiho Oncology, Inc.; 9/2015 (3) Lenz HJ et al., Cancer Treat Rev 2015; 41(9):777-783 (4) Data on File. Taiho Oncology, Inc. Iobal Lonsurf® IB Version G 5.0 (5) Yoshino T et al., Lancet Oncol 2012; 13(10):993-1001 (6) Mayer R et al., N Engl J Med 2015; 372:1909-1919 (7) Mayer R et al., J Clin Oncol 2016; 34 (suppl 4S; abstr 634) (8) Ohtsu A et al., J Clin Oncol 34, 2016; abstr.3556 (9) Van Cutsem E et al., Ann Oncol 2016; 27:1386-1422

IMPRESSUM: advice ist eine Publikation von MEDahead Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead. Chefredaktion: Dr. Judith Moser. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Servier Austria GmbH ermöglicht.

fazit für die klinische praxis

- Lonsurf® ist ein neuartiges orales Antitumor-Nukleosid, das sich aus Trifluridin und dem Thymidin-Phosphorylasehemmer Tipiracil zusammensetzt. Es wird über die Induktion einer Dysfunktion der DNA und einer Hemmung der Zellproliferation wirksam.
- In der Phase-III-Studie RECURSE erfuhren Patienten mit mindestens zwei Vortherapien unter Lonsurf® im Vergleich zu Placebo einen statistisch und klinisch relevanten OS-Benefit. Eine Überlegenheit zeigte sich darüber hinaus in Bezug auf PFS und Abwendung einer Tumorprogression.
- Lonsurf® kann mit einem günstigen Toxizitätsprofil aufwarten, das eine niedrige subjektive Belastung bedingt. Es werden hauptsächlich milde gastrointestinale Nebenwirkungen (1 % ≥ Grad 3) und Zytopenien beobachtet, wobei Neutropenien (auch höherer Schweregrade) im Vordergrund stehen, diese gehen jedoch nur sehr selten mit febrilen Zuständen einher. (1) Mithilfe von Dosisreduktionen lässt sich die Neutropenie laut Experten gut beherrschen.
- Dank der Verträglichkeit von Lonsurf® bleibt der Performance-Status der Patienten deutlich länger erhalten, wodurch auch eine Verabreichung weiterer Therapien nach der Beendigung der Behandlung möglich wird.
- Ebenso wie in den klinischen Untersuchungen hat Lonsurf® unter Real-World-Bedingungen im Rahmen des Compassionate-Use-Programms hohe Effektivität und Verträglichkeit bei vortherapierten Patienten gezeigt.
- Phase-I- und -II-Studien testen derzeit den Einsatz von Lonsurf® in der ersten und zweiten Therapielinie des mCRC.

LONSURF/16'17/C1/Expmt./Sept'16

FACHKURZINFORMATION: ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **BEZEICHNUNG:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten; Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 15 mg Trifluridin und 6,14 mg Tipiracil (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält 90,735 mg Lactose Monohydrat. Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Trifluridin und 8,19 mg Tipiracil (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Filmtablette enthält 120,980 mg Lactose Monohydrat. **HILFSSTOFFE:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Stearinsäure; Filmüberzug: Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten: Hypromellose, Macrogol (8000), Titandioxid (E171), Magnesiumstearat; Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten: Hypromellose, Macrogol (8000), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs, Talkum. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Lonsurf wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG:** Die empfohlene Anfangsdosis Lonsurf bei Erwachsenen beträgt 35 mg/m²/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus gegeben, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (siehe Abschnitt 4.4) innerhalb 1 Stunde nach Beendigung von Frühstück bzw. Abendessen. Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche (KOF) berechnet (siehe Tabelle 1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Dosierung darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Dosierungsanpassung erforderlich sein. Maximal drei Dosisreduktionen bis zum Erreichen einer Minimaldosis von 20 mg/m² zweimal täglich sind erlaubt. Nach einer Dosisreduktion von Lonsurf darf diese nicht wieder erhöht werden. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **WARNHINWEISE:** **Knochenmarksuppression:** Um die Toxizität zu überwachen, muss ein Gesamtblutbild vor dem Beginn der Therapie und nach Bedarf erstellt werden, zumindest jedoch vor jedem Behandlungszyklus. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten < 1,5 x 10⁹/l ist, wenn die Thrombozytenzahl < 75 x 10⁹/l ist oder wenn der Patient eine noch bestehende Grad 3 oder 4 nicht-hämatologische, klinisch relevante Toxizität von vorausgegangenen Therapien aufweist. Da die meisten Fälle im Zusammenhang mit einer Knochenmarksuppression berichtet wurden, muss der Allgemeinzustand des Patienten engmaschig überwacht und, wenn klinisch angezeigt, geeignete Maßnahmen wie antimikrobielle Substanzen und ein Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) angewendet werden. **Gastrointestinale Toxizität:** Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und anderen gastrointestinalen Toxizitäten sollten sorgfältig überwacht werden und anti-emetische, anti-diarrhoische und andere Maßnahmen wie eine Flüssigkeits-/Elektrolyt-Ersatztherapie sollten, wenn klinisch angezeigt, angewendet werden. Änderungen der Dosis (Verzögerung und/oder Reduktion) sollten je nach Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). **Nierenfunktionsstörung:** Die Anwendung von Lonsurf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] < 30 ml/min bzw. bei erforderlicher Dialyse) wird nicht empfohlen. Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten häufiger hinsichtlich hämatologischer Toxizität kontrolliert werden. **Leberfunktionsstörung:** Die Anwendung von Lonsurf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (National Cancer Institute [NCI] Kriterien Gruppe C und D) wird nicht empfohlen. **Proteinurie:** Es wird empfohlen vor und während der Behandlung den Urin mittels Teststreifen bezüglich einer Proteinurie zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.8). **Lactose-Intoleranz:** Lonsurf enthält Lactose. **WECHSELWIRKUNGEN:** Vorsichtsmaßnahmen erforderlich: bei Anwendung von Arzneimitteln, die mit Nukleosid-Transportproteinen CNT1, ENT1 und ENT2 interagieren, bei OTC- oder MATE1-Inhibitoren, humanen Thymidin-Kinase-Substraten (z.B. Zidovudin), hormonellen Kontrazeptiva. **FERTILITÄT:** (siehe Abschnitt 4.6). **SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT:** nicht empfohlen. **EMPFÄNGNISVERHÜTUNG:** Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lonsurf und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN:** Ermüdung, Schwindel oder Unwohlsein können während der Behandlung auftreten. **NEBENWIRKUNGEN:** **Sehr häufig:** Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, vermindertes Appetit, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung. **Häufig:** Infektion der unteren Atemwege, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Lymphopenie, Monozytose, Hypoalbuminämie, Schlaflosigkeit, Geschmacksstörung, Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Flush, Dyspnoe, Husten, Abdominalschmerz, Obstipation, Stomatitis, Erkrankung des Mundraumes, Hyperbilirubinämie, Palmar-plantares Erythrodyasäthesie-syndrom, Hautausschlag, Alopezie, Pruritus, Trockene Haut, Proteinurie, Fieber, Ödem, Schleimhautentzündung, Unwohlsein, Leberenzyme erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewichtsabnahme. **Gelegentlich:** Septischer Schock, Infektiöse Enteritis, Lungeninfektion, Gallengangsentzündung, Grippe, Harnwegsinfektion, Zahnfleischinfektion, Herpes Zoster, Tinea pedis, Candidiasis, Bakterielle Infektion, Infektion, Krebschmerzen, Panzytopenie, Granulozytopenie, Monozytopenie, Erythropenie, Leukozytose, Dehydratation, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypophosphatämie, Hypernatriämie, Hyponatriämie, Hypokalziämie, Gicht, Angst, Neurotoxizität, Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Synkope, Parästhesie, Brennen, Lethargie, Sehschärfe vermindert, Verschwommenes Sehen, Diplopie, Katarakt, Konjunktivitis, Trockenes Auge, Vertigo, Ohrenbeschwerden, Angina pectoris, Arrhythmie, Palpitationen, Embolie, Hypertonie, Hypotonie, Lungenembolie, Pleuraerguss, Rhinorrhoe, Dysphonie, Schmerzen im Oropharynx, Epistaxis, Häorrhagische Enterokolitis, Gastrointestinalblutung, Akute Pankreatitis, Aszites, Ileus, Subileus, Kolitis, Gastritis, Refluxgastritis, Oesophagitis, Magenentleerung gestört, Bauch aufgetrieben, Analentzündung, Mundulzeration, Dyspepsie, Gastroösophageale Refluxkrankheit, Proktalgie, Polyp an der Wangenschleimhaut, Zahnfleischbluten, Glossitis, Parodontose, Zahnerkrankung, Brechreiz, Flatulenz, Mundgeruch, Hepatotoxizität, Gallenblasendilatation, Exfoliation der Haut, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Erythem, Akne, Hyperhidrosis, Blase, Nagelerkrankung, Gelenkschwellung, Arthralgie, Knochenschmerzen, Myalgie, Muskuloskeletaler Schmerz, Muskelschwäche, Muskelspasmen, Schmerz in den Extremitäten, Gefühl der Schwere, Nierenversagen, Nichtinfektiöse Zystitis, Störungen bei der Entleerung der Harnblase, Hämaturie, Leukozyturie, Menstruationsstörung, Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Schmerzen, Gefühl der Körpertemperaturänderung, Xerose, Kreatinin im Blut erhöht, Verlängerung des QT im EKG, International Normalized Ratio (INR) erhöht, Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Blutharnstoff erhöht, Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, Gesamtprotein erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht, Hämatokrit erniedrigt. **Erfahrungen nach der Marktzulassung:** Es gibt Berichte von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten in Japan. **ÜBERDOSIERUNG:** (siehe Abschnitt 4.9). **EIGENSCHAFTEN:** Lonsurf enthält das antineoplastische Thymidin-basierte Nukleosid-Analogon Trifluridin und den Thymidin-Phosphorylase (TPase)-Inhibitor Tipiracil-Hydrochlorid. Nach Aufnahme in Tumorzellen wird Trifluridin durch die Thymidin-Kinase phosphoryliert und nach weiterer Metabolisierung als ein Desoxyribonucleinsäure (DNA)-Substrat direkt in die DNA eingebaut. Hierdurch greift der Wirkstoff in DNA-Funktionen ein und verhindert die Zellproliferation. Trifluridin wird jedoch rasch durch TPase abgebaut und unterliegt nach oraler Einnahme einem hohen First-Pass-Effekt. Daher wird Trifluridin mit dem TPase-Inhibitor Tipiracil-Hydrochlorid kombiniert. **WIRKSTOFFGRUPPE:** Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, ATC-Code: L01BC59. **PACKUNGSGRÖSSEN:** Packungen zu 20, 40 oder 60 Filmtabletten. **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex Frankreich. www.servier.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand April 2016.