

## Neue HCC-Therapien: Ist Atezolizumab + Bevacizumab jetzt immer Erstlinie?

Priv. Doz. Dr. Ursula Ehmer

Die Kombinationstherapie mit Atezolizumab und Bevacizumab ist die neue Erstlinientherapie in der systemischen Therapie des Hepatozellulären Karzinoms (HCC). Erstmals hält damit eine Kombinationstherapie basierend auf einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) in Kombination mit einem VEGF (*vascular endothelial growth factor*)-Antikörper, Einzug in die HCC-Therapie.

Über lange Jahre hatte sich in der systemischen Erstlinientherapie des HCCs keine Substanz gegen den Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib durchsetzen können. Mit Lenvatinib erwies sich 2018 erstmalig ein Medikament als gleichwertig zu Sorafenib in der Erstlinientherapie bezüglich des Gesamtüberlebens<sup>1</sup>. Sowohl bei Sorafenib als auch bei Lenvatinib handelt es sich um Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren, die ein entsprechendes Nebenwirkungsprofil aufweisen. Unter anderem Fatigue, Appetit- und Gewichtsverlust, Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhoen können für die Patienten sehr belastend sein, während sich ein medikationsbedingt erhöhter Blutdruck in der Regel gut kontrollieren lässt. Auch in der Zweit- und Drittlinie des HCCs sind weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Regorafenib<sup>2</sup> oder Cabozantinib<sup>3</sup> etabliert, jeweils mit einer vergleichbar eingeschränkten Verträglichkeit und einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil. Geringe substanzspezifische Unterschiede ergeben sich dabei durch eine unterschiedliche Spezifität der Medikamente gegenüber den einzelnen Tyrosinkinasen.

Immuncheckpoint-Inhibitoren stellen eine neue Substanzklasse in der onkologischen Therapie dar. Über eine antikörpervermittelte Hemmung wichtiger Immuncheckpointmoleküle wie dem Rezeptor PD-1 oder seinen Liganden PD-L1 wird eine Aktivierung des Immunsystems mit einer Abwehrreaktion gegenüber Tumorzellen getriggert. Zu den Nebenwirkungen der ICI gehören verschiedene Autoimmunphänomene, wie zum Beispiel Hautreaktionen oder eine autoimmun vermittelte Hepatitis, die durch eine unspezifische Aktivierung des Immunsystems ausgelöst werden. Diese Nebenwirkungen können teils schwer verlaufen, abhängig von der Ausprägung ist eine Pausierung der ICI-Therapie oder eine Steroidgabe erforderlich. In schweren Fällen kann auch eine Gabe von Infliximab erforderlich sein.

In der Therapie des HCCs zeigte eine Monotherapie mit den PD-1-Inhibitoren Nivolumab (Erstlinie gegenüber Sorafenib) und Pembrolizumab (Zweitlinie gegenüber Placebo) bezüglich der gewählten Studienendpunkte jedoch keine Verbesserung im Vergleich zur Standardtherapie.

Mit der Kombinationstherapie aus dem Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab konnte nun nicht nur ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Sorafenib in der Erstlinientherapie des HCCs nachgewiesen werden, sondern auch eine deutlich bessere Therapieverträglichkeit<sup>4</sup>.

In der in diesem Jahr veröffentlichten Phase III-Studie IMbrave150 wurde die Kombination Atezolizumab + Bevacizumab in der Erstlinie mit Sorafenib verglichen. Insgesamt wurden 501 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 336 Patienten in den Therapiearm mit Atezolizumab + Bevacizumab und 165 Patienten in den Therapiearm mit Sorafenib. Alle Patienten hatten eine gute Leberfunktion (Child A) und waren in einem guten oder sehr guten Allgemeinzustand (ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 oder 1). Das HCC war bei knapp 50% der Patienten HBV-, bei 20% HCV-assoziiert, eine nicht-virale Genese lag bei ca. 30% der Patienten vor. Über 80% der Patienten wiesen eine metastasierte Erkrankung und/oder eine Makrogefäßinvasion des Tumors auf (HCC-Stadium BCLC C). Das Gesamtüberleben in der Atezolizumab/Bevacizumab-Gruppe war nach 12 Monaten mit 67,2% (95%-KI: 61,3-73,1%) signifikant höher als in der Sorafenib-Gruppe mit 54,6% (95%-KI: 45,2-64,0%). Das mediane Gesamtüberleben in der Kombinationsgruppe war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung nicht erreicht, bei Sorafenib lag es mit 13,2 Monaten im erwarteten Bereich. Ein Vorteil für Atezolizumab + Bevacizumab zeigte sich auch hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens mit 6,8 Monaten im Vergleich zu 4,3 Monaten bei Sorafenib. Neben der Verbesserung von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben zeigte sich bei der Kombination auch eine deutliche Besserung in Bezug auf die Lebensqualität. Während unter Sorafenib bereits nach im Median 3,6 Monaten eine Verschlechterung der Lebensqualität berichtet wurde, war dies bei der Kombinationstherapie erst nach im Median 11,2 Monaten der Fall<sup>4</sup>. Zudem traten belastende Nebenwirkungen wie Schwäche, Appetitverlust, Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom unter Atezolizumab + Bevacizumab deutlich seltener auf als unter Sorafenib.

Trotz der sehr vielversprechenden Daten zu Überleben und der insgesamt besseren Verträglichkeit von Atezolizumab + Bevacizumab in Bezug auf die Lebensqualität und den Allgemeinzustand gibt es auch hier eine Kehrseite: Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (*serious adverse events*, SAE) war mit 38,0% unter der Kombinationstherapie höher als unter Sorafenib mit 30,8%. Interessanterweise war die Rate der schweren unerwünschten Ereignisse, die als Therapie-

assoziiert gewertet wurden, in der Atezolizumab/Bevacizumab-Gruppe mit 17,0% nicht wesentlich höher als in der Sorafenib-Gruppe mit 15,4%. Letztendlich musste aber in 15,5% der Fälle die Therapie mit Atezolizumab und/oder Bevacizumab abgebrochen werden, dagegen war nur in 10,3% der Fälle ein Absetzen von Sorafenib erforderlich. Eine Auswahl der in der IMbrave150-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse – die nicht notwendigerweise aufgrund der Therapie, sondern, wie z. B. Gewichtsverlust, auch im Rahmen der Tumorerkrankung auftreten können – findet sich in der Abbildung 1.

### Kontraindikationen und Nebenwirkungen – was gibt es zu beachten?

Abhängig vom Wirkungsmechanismus treten bei allen HCC-Therapeutika substanzspezifische Nebenwirkungen auf. Für die Immuncheckpoint-Inhibitoren sind dies in erster Linie Autoimmun-Phänomene bis hin zu lebensbedrohlichen Reaktionen. Zwar sind die Effekte bei einem PD-L1 (*Programmed Cell Death Ligand 1*)-Antikörper wie Atezolizumab geringer ausgeprägt als zum Beispiel bei der Kombinationstherapie von PD-L1- und CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated*

*Protein 4*)-Antikörpern, eine relevante Toxizität kann aber auch hier bei einem Teil der Patienten auftreten – zumal durch den VEGF-Antikörper Bevacizumab die Aktivierung der Immunantwort verstärkt werden soll<sup>5</sup>. In der Regel können Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen gut durch Therapiepausen oder eine hochdosierte Steroidtherapie behandelt werden. Bei schweren Verläufen ist gegebenenfalls eine intensivierte Immunsuppression mit MMF (Mycophenolat-Mofetil), Tacrolimus oder Infliximab erforderlich. Die ESMO (*European Society for Medical Oncology*)-Leitlinie zum Management Immuntherapie-assoziiierter Nebenwirkungen bietet eine gute Zusammenstellung für den klinischen Alltag<sup>6</sup>.

Durch den Wirkungsmechanismus mit Aktivierung des Immunsystems besteht für eine ICI-Therapie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen eine relative Kontraindikation, wobei hier natürlich die klinische Relevanz einer Exazerbation eine Rolle spielt. In mehreren kleineren retrospektiven Studien wurde die Sicherheit und das Ansprechen auf PD(L)-1-Inhibitoren bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen untersucht<sup>7</sup>, am häufigsten fanden sich hier Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis und Schilddrüsenerkrankung, bei denen

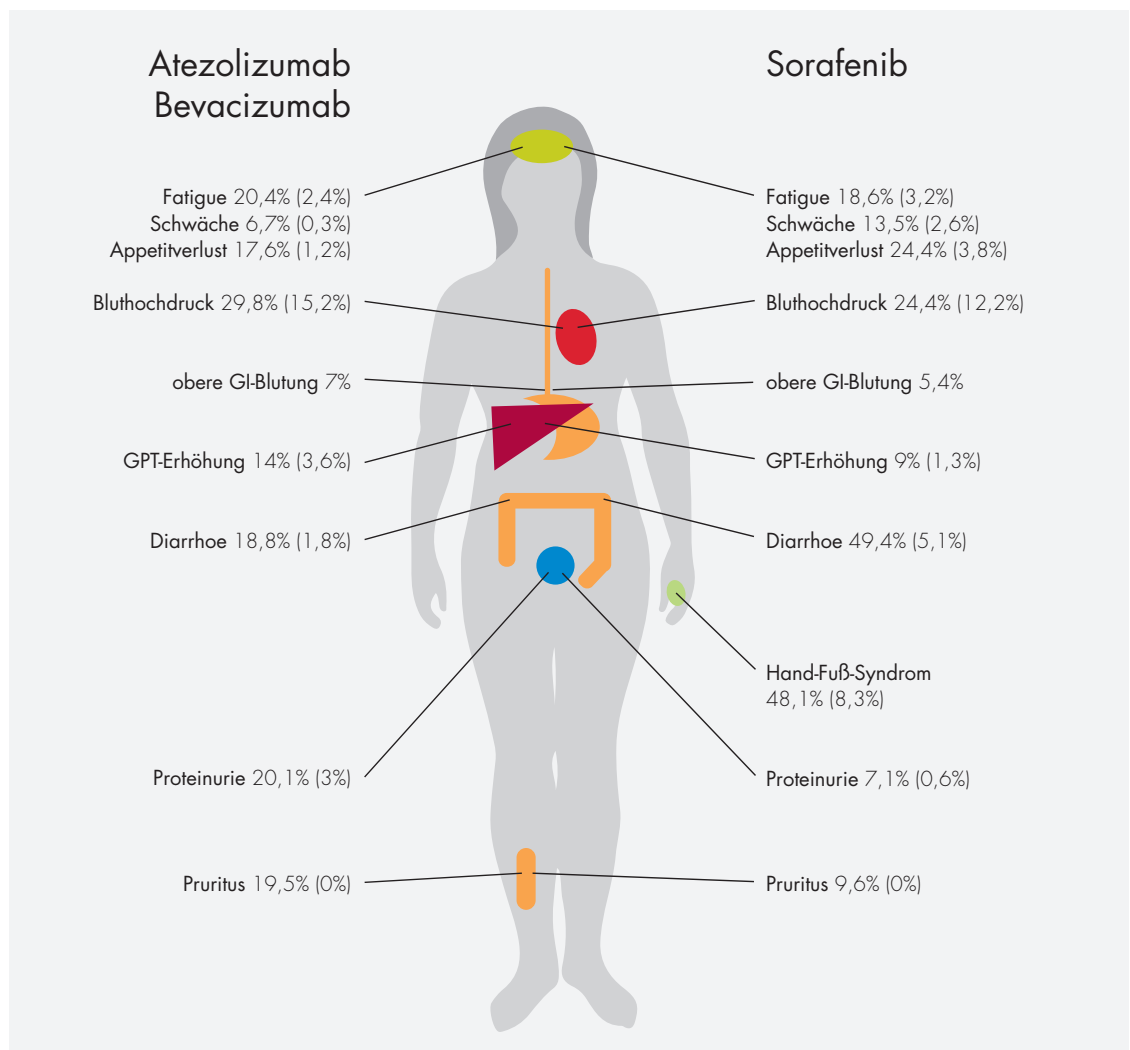


Abbildung 1: Häufigkeit ausgewählter unerwünschter Ereignisse bei der Kombinationstherapie aus Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zur Therapie mit Sorafenib (in Klammer Häufigkeit höhergradiger unerwünschter Ereignisse, Grad 3 und 4), nach<sup>4</sup>.

Erstlinie	Sorafenib	Lenvatinib	Atezolizumab/ Bevacizumab <sup>1</sup>
Zweitlinie	Regorafenib <sup>2</sup> Cabozantinib Ramucirumab <sup>3</sup>	Sorafenib	Sorafenib
Drittlinie	Cabozantinib	Cabozantinib	Cabozantinib
Weitere	Kassenanfrage off-label use	Kassenanfrage off-label use	Kassenanfrage off-label use

Tabelle 1: HCC-Therapien nach Therapielinie – <sup>1</sup>Zulassung seit 2. November 2020; <sup>2</sup>nur bei guter Verträglichkeit von Sorafenib; <sup>3</sup>nur bei AFP > 400ng/ml

auch bei Exazerbation nicht mit lebensbedrohlichen Konsequenzen zu rechnen war. Unter ICI-Therapie wurden bei einem Viertel bis der Hälfte der Patienten Verschlechterungen oder Reaktivierungen der Autoimmunerkrankung beschrieben, allerdings kamen sowohl höhergradige Exazerbationen als auch Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen höheren Grades nur bei ca. 10% der Patienten vor und konnten in der Regel durch eine immunsuppressive Therapie gut behandelt werden. Im Verlauf musste jedoch aufgrund von Nebenwirkungen bzw. einer Exazerbation der Autoimmunerkrankung bei bis zu 14% der Patienten die Immuntherapie dauerhaft beendet werden. Insgesamt scheint bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen ein gering erhöhtes Risiko für Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen zu bestehen, das Therapieansprechen ist jedoch nicht wesentlich verändert<sup>7</sup>. Aufgrund der möglicherweise schweren Komplikationen muss je nach betroffenem Organ der Autoimmunerkrankung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Therapiebeginn erfolgen.

Ebenso wie Autoimmunerkrankungen stellt eine Organtransplantation eine Kontraindikation für Immuncheckpoint-Inhibitoren dar. Zwar gibt es mehrere Fälle mit erfolgreicher ICI-Therapie nach Transplantation, jedoch sind ebenfalls Fälle mit fulminanten Abstoßungen und letalem Verlauf bekannt<sup>8</sup>. Aufgrund der geringen Anzahl therapierter Patienten kann keine Abschätzung über das Abstoßungsrisiko gemacht werden, bei potenziell letalem Verlauf und vorhandenen Therapiealternativen verbietet sich jedoch die Therapie transplantierter Patienten mit Atezolizumab + Bevacizumab in der Erstlinie. Das HCC-Rezidiv nach Lebertransplantation bleibt somit eine eindeutige Indikation für Tyrosinkinase-Inhibitoren. Erst bei Fehlen weiterer Therapiealternativen können ICI diskutiert werden, wobei zur Monotherapie mit PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab die meisten Daten vorliegen<sup>8</sup>. Unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung können Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten nach Nierentransplantation diskutiert werden, da im Falle eines Organverlustes eine Nierenersatztherapie zur Verfügung steht – auch hier handelt es sich aber um eine Reservetherapie bei Versagen oder Unverträglichkeit von Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Aufgrund des bekannt erhöhten Risikos von gastrointestinalen Blutungen unter Bevacizumab<sup>9</sup> erfolgte bei

allen Patienten der IMbrave150-Studie eine Gastroskopie. Bei Behandlungsbeginn lagen bei 26% der Patienten Ösophagus- oder Fundusvarizen vor, von denen zwischen 11% und 15% vor Therapie behandelt wurden. Trotz dieses Vorgehens kam es unter der Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab in 7% der Fälle zu oberen gastrointestinalen Blutungen, unter Sorafenib nur in 5,4% der Fälle. Ein sorgfältiges gastrokopisches Screening – falls erforderlich mit Varizenbehandlung zur Blutungsprophylaxe – ist daher vor und gegebenenfalls auch unter Therapie essenziell.

### Verbessertes Ansprechen bei allen Patienten?

Interessante Unterschiede im Therapieansprechen ergeben sich bei den Subgruppenanalysen: Eine HCC-Entwicklung auf dem Boden einer viralen Hepatitis zeigt bezüglich des Ansprechens und Gesamtüberlebens einen Vorteil für Atezolizumab + Bevacizumab. Anders sieht es allerdings bei den nicht-viral bedingten Tumoren aus: hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Sorafenib und der neuen Kombinationstherapie. Leider wird in der Mehrzahl der Studien zur HCC-Therapie keine Aufschlüsselung der nicht-viralen Zirrhose- oder HCC-Genese vorgenommen. Die Frage, ob es hier Unterschiede bei den beiden relevantesten Ätiologien – der ethyloxischen Leberzirrhose und der nicht-alkoholischen Steatohepatitis – gibt, kann somit zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Nichtsdestotrotz sollte auch bei nicht-viraler Genese des HCCs die verbesserte Lebensqualität unter Therapie mit Atezolizumab + Bevacizumab in Betracht gezogen werden, aber auch die oben beschriebene höhere Rate von schweren Nebenwirkungen.

### Therapie bei eingeschränkter Leberfunktion?

Aus der Therapie mit Sorafenib bei Patienten mit Leberzirrhose wissen wir, dass eine eingeschränkte Leberfunktion mit einem schlechteren Therapieansprechen und einer höheren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen assoziiert ist<sup>10</sup>. In der Regel wird daher eine systemische Tumorthherapie beim HCC ab dem Stadium Child-Pugh B8 nicht mehr durchgeführt. Im Stadium Child-Pugh C besteht kein Überlebensvorteil mehr durch eine HCC-Therapie, sodass in den Leitlinien „best supportive care“ empfohlen wird<sup>11, 12</sup>.

Es ist aber bisher nicht untersucht, ob diese Einschränkungen auch für die Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab bestehen. Phase II-Daten aus der Therapie mit Nivolumab bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B weisen aber darauf hin, dass unerwünschte Ereignisse unter ICI-Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion häufiger vorkommen. In der Studienkohorte traten bei 17 von 18 Patienten höhergradige unerwünschte Ereignisse auf. Ein objektives Ansprechen wurde in 17% der Fälle beobachtet, insgesamt lag das mediane progressionsfreie Überleben lediglich bei 1,6 Monaten<sup>13</sup>. Auch wenn bei der Kombinationstherapie mit Atezolizumab und Bevacizumab möglicherweise eine höhere Ansprechrate vorliegen könnte, muss hier auch mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen gerechnet werden. Insbesondere das Risiko für eine gastrointestinale Blutung muss bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und portalem Hypertonus beachtet werden, ebenso wie die Möglichkeit einer raschen Verschlechterung der Leberfunktion im Falle eines Blutungsereignisses. Letztendlich kann bei Auftreten von Immuntherapie-assoziierten Nebenwirkungen eine gegebenenfalls erforderliche hochdosierte Steroidtherapie bei eingeschränkter Leberfunktion weitere Komplikationen nach sich ziehen.

### Last but not least – Zweitlinie nach Atezolizumab und Bevacizumab und zukünftige Entwicklungen

Während Sorafenib selbst eine breite Zulassung aufweist („Behandlung des Leberzellkarzinoms“), ist die Zulassung weiterer systemischer HCC-Therapien auf die Anwendung in einer bestimmten Therapielinie beschränkt. In der Zweit- und Drittlinie ist bei allen weiteren bisher zugelassenen HCC-Medikamenten eine Vortherapie mit Sorafenib vorgegeben, im Falle der Zweitlinientherapie von Regorafenib muss Sorafenib gemäß eingeschlossenem Patientenkollektiv der Zulassungsstudie zusätzlich noch gut vertragen worden sein<sup>2</sup>. Anhand der aktuellen Zulassungsbeschränkungen bleibt somit nach Atezolizumab/Bevacizumab (ebenso wie auch nach der Erstlinientherapie mit Lenvatinib) in der Zweitlinie nur die Therapie mit Sorafenib. Im weiteren Verlauf kann dann wieder auf Cabozantinib zurückgegriffen werden, welches als einziges HCC-Therapeutikum eine Zulassung für die Drittlinie aufweist. Sollte eine Viertlinientherapie erreicht werden, bleibt in allen Fällen nur die Mög-

lichkeit eines *off-label use*, hierfür ist in der Regel ein Kostenübernahmeantrag bei der Krankenkasse erforderlich. Eine Zusammenstellung der systemischen HCC-Therapien nach Therapielinie findet sich in der Tabelle 1.

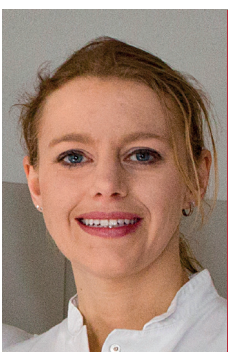
Auch nach den vielversprechenden Ergebnissen von Atezolizumab + Bevacizumab werden weitere Kombinationstherapien für das HCC in Phase III-Studien getestet. Neben Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombinationen wie Nivolumab + Ipilimumab oder Durvalumab + Tremelimumab haben auch Kombinationstherapien zwischen Tyrosinkinase-Inhibitoren und PD-(L)1-Inhibitoren, wie Lenvatinib + Pembrolizumab oder Cabozantinib + Atezolizumab, das Potential zu einer Verbesserung des Therapieansprechens – können wahrscheinlich aber auch mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen einhergehen<sup>14</sup>.

### Fazit

Die Kombinationstherapie mit Atezolizumab und Bevacizumab ist in mehrerer Hinsicht eine relevante Neuerung in der systemischen Erstlinien-Therapie des HCCs: zum einen zeigt erstmalig eine systemische Therapie eine signifikante Überlegenheit gegenüber Sorafenib in der Erstlinie sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch der Verträglichkeit, zum anderen werden mit der Kombinationstherapie endlich die Erwartungen erfüllt, die in die Immuncheckpoint-Inhibitoren beim HCC gesetzt wurden. Trotz insgesamt sehr guter Verträglichkeit der Therapie müssen bestimmte Kontraindikationen und Nebenwirkungen beachtet werden – vor allem Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen und gastrointestinale Blutungen. Ein sorgfältiges diagnostisches Monitoring vor und während der Therapie ist daher essenziell.

### Literatur

1. Kudo M. et al. Lancet, 2018. 391(10126): p. 1163-1173.
2. Bruix J. et al. Lancet, 2017. 389(10064): p. 56-66.
3. Abou-Alfa G.K. et al. N Engl J Med, 2018. 379(1): p. 54-63.
4. Finn R.S. et al. N Engl J Med, 2020. 382(20): p. 1894-1905.
5. Wallin J.J. et al. Nat Commun, 2016. 7: p. 12624.
6. Haanen J. et al. Ann Oncol, 2018. 29(Suppl 4): p. iv264-iv266.
7. Pinter M., Scheiner B. and Peck-Radosavljevic M. Gut, 2020 Aug 3.
8. Munker S. and De Toni E.N. United European Gastroenterol J, 2018. 6(7): p. 970-973.
9. Siegel A.B. et al. J Clin Oncol, 2008. 26(18): p. 2992-8.
10. Marrero J.A. et al. J Hepatol, 2016. 65(6): p. 1140-1147.
11. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol, 2018. 69(1): p. 182-236.
12. Vogel A. et al. Ann Oncol, 2018. 29(Supplement\_4): p. iv238-iv255.
13. Kambhampati S. et al. Cancer, 2019. 125(18): p. 3234-3241.
14. Roderburg C. et al. Hepat Oncol, 2020. 7(2): p. HEP20.



### Priv. Doz. Dr. Ursula Ehmer

Ursula.Ehmer@tum.de

Klinikum rechts der Isar/Technische Universität München