

*Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC)***EMA-Empfehlung für die Erstlinie bei Wildtyp-KRAS-Tumoren**

**Biomarkeranalysen unter Therapien mit Panitumumab (Vectibix®) bei metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) stellen erneut die Bedeutung der Patientenselektion ins Zentrum. Aufgrund neuer Studienresultate bei Wildtyp-KRAS-Tumoren befürwortet die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) die Ausweitung der Zulassung auf die Erstlinientherapie\*.**

Wie Prof. Jean-Yves Douillard, Nantes/Frankreich, auf der Medienkonferenz\*\* herausstellte, hat die Zugabe einer Anti-EGFR-Therapie (Panitumumab, Cetuximab) bei Patienten mit mCRC und KRAS-Wildtyp-Tumoren (wt-KRAS) die Gesamtüberlebensrate gegenüber älteren Chemotherapien auf zwei Jahre verlängert. Eine solche Wirkung wurde bei Patienten mit mutiertem KRAS-Onkogen (mt-KRAS) dagegen nicht erzielt. Erkannt wurde, dass durch die Blockierung des EGFR-Signalweges verschiedene Wege der Tumorpheriferation gestoppt werden. Bei mutiertem KRAS kann die übergeordnete EGFR-Blockade dagegen nicht greifen. Der KRAS-Status hat also Vorhersagewert für die Wirkung der Anti-EGFR-Therapie bei mCRC. Somit wird die KRAS-Testung vor Therapiebeginn heute dringend empfohlen. Douillard wies auf wichtige Studien hin, die im Folgenden zusammengefasst sind.

### **Zentrale Studien bei wt-KRAS-Tumoren in der Erstlinie**

Mehrere Phase-III-Vergleichsstudien haben bei Patienten mit wt-KRAS-mCRC eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Zugabe von Panitumumab (PAN) zur Standardchemotherapie respektive einer

«best supportiv care» (BSC) dokumentiert. Die Studie 20020408 ergab schon 2007, dass im Vergleich zu BSC die PAN-Monotherapie das PFS fast verdoppelte.

#### **Erst- und ...**

In der neueren Studie PRIME (20050203) profitierten die Patienten von der Kombination FOLFOX4 plus PAN (vs. alleinige Chemotherapie) mit einem signifikant verlängerten PFS (9,6 vs. 8,0 Monate,  $p = 0,0234$ ; HR = 0,80) in der Erstlinientherapie. Ebenfalls wurde ein starker Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) in der Studiengruppe beobachtet. Die Autoren gehen davon aus, dass der Unterschied bezüglich des OS noch markanter ist, weil die Gabe einer Anti-EGFR-Therapie nach der Krankheitsprogression auch im Kontrollarm die Resultate beim OS abgeschwächt hat.

Beim diesjährigen ESMO/ECCO-Kongress wurden die Resultate dieser Folgetherapie nach der Krankheitsprogression vorgestellt (1). Die Wirkung für die wt-KRAS-Tumoren wurde nach drei statistischen Methoden geschätzt. Danach ergab sich übereinstimmend bei einem errechneten medianen OS von 23,9 Monaten (vs. 19,7 Mo.), dass unter der Erstlinientherapie mit alleiniger Chemotherapie früher und häufiger als unter der PAN-Kombination eine Anti-EGFR-Folgetherapie erforderlich ist. Die mediane Dauer bis zur Folgetherapie mit einer Anti-EGFR-Antikörpertherapie betrug 10,8 Monate (vs. 17,9) jeweils bezüglich PAN/FOLFOX4 vs. FOLFOX4.

Eine weitere, dieses Jahr präsentierte ex-

ploratorische Studienanalyse (2) zeigte die Rolle einer Hypomagnesiämie, einer Nebenwirkung, die mit der EGFR-Hemmung assoziiert ist, auf die Therapiewirkungen in den Kollektiven bei wt-KRAS- und mt-KRAS-Tumoren. Von den knapp 600 Patienten, die PAN/FOLFOX 4 erhielten, entwickelten gut die Hälfte Hypomagnesiämie (wt- und mt-KRAS-Tumoren: 52 vs. 51%). Die Analyse zeigte, dass Patienten mit wt-KRAS-Tumoren, die unter PAN Hypomagnesiämie entwickelten, ein erhöhtes PFS, OS und eine erhöhte Gesamtansprechrate besaßen. Weitere Untersuchungen sollen die Interaktionen klären.

#### **... Zweitlinientherapien**

In der ebenfalls 2010 publizierten Studie 200501181 («181») wurde PAN plus FOLFIRI versus FOLFIRI allein in der Zweitlinientherapie untersucht. Erstmals wurde prospektiv in einer Phase-III-Studie der KRAS-Status als Biomarker bestimmt. 55% hatten einen wt-KRAS-Tumor, bei 45% war KRAS mutiert. Bei den Patienten mit wt-KRAS-Tumoren kam es durch die PAN-Zugabe zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 3,9 auf 5,9 Monate ( $p = 0,004$ ; HR = 0,73). Das Gesamtüberleben verbesserte sich von 12,5 auf 14,5 Monate.

#### **PICCOLO**

Die grosse multizentrische Studie PICCOLO, die beim diesjährigen ESMO/ECCO-Kongress vorgestellt wurde (3), evaluierte den Therapieeffekt gemäss molekularer Stratifizierung. Zunächst 2007 als dreiarmlige Studie mit 1198 vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem CRC begonnen, die die Zugabe von PAN oder Ciclosporin zur Irinotecan-Monotherapie untersuchte, wurde sie ab 2008 nach Einführung der KRAS-Testung verändert: Neu aufgenommene Patienten mit identifizierten wt-KRAS-Tumoren wurden fortan zu Irinotecan versus Irinotecan plus PAN randomisiert. (Bei iden-

\* Panitumumab (Vectibix®) ist in der Schweiz sowie fast 40 weiteren Ländern als Monotherapie des EGFR-exprimierenden metastasierenden kolorektalen Karzinoms mit Wildtyp-KRAS-Gen nach Versagen der Standardchemotherapie zugelassen.

tifizierter KRAS-Mutation erfolgte Irinotecan versus Irinotecan/Ciclosporin-behandlung).

Obwohl die Verbesserung des OS unter Irinotecan/PAN keine statistische Signifikanz erreichte (HR = 0,91), waren das PFS (HR = 0,73) und die Ansprechrate (13 vs. 39%) markant verbessert, besonders unter Patienten mit wt-KRAS/BRAF-Tumoren. Explorative Analysen zeigten keinen Nutzen bei mt-KRAS-Tumoren (wt-KRAS-Tumoren: n = 460; wt-KRAS/BRAF-Tumoren: n = 348; mt-KRAS-Tumoren: n = 96; mt-BRAF-Tumoren: n = 63).

### Ausschluss der Anti-EGFR-Therapie bei mt-KRAS auf Kodon 12 und 13

Eine «Late-breaking-Präsentation» (4) bestätigte den prognostischen und prädiktiven Wert von KRAS-Mutationen auf Kodon 12 und 13 bei einer Anti-EGFR-Therapie beim mCRC. Alle drei Phase-III-Studien (Kombinationsstudien mit FOLFOLX bzw. FOLFIRI; Monotherapie vs. BSC) wurden hinsichtlich dieser Tumormerkmale der mCRC-Patienten untersucht. Es bestätigte sich, dass nur bei wt-KRAS mit PAN behandelt werden sollte und dass bei mt-KRAS eine Wirksamkeit unwahrscheinlich ist.

«Bezüglich des Sicherheitsprofils sahen wir in allen Studien nichts Überraschendes», sagte Prof. Douillard. «Zwar war die Nebenwirkungsrate unter den PAN-Kombinationen etwas erhöht. Diese Begleitwirkungen, meist akneähnliche Hautreaktionen (Rash) und Diarrhö, in der Regel Grad I und II, waren aber nie mit lebensgefährdenden Folgen verbunden und therapeutisch gut beherrschbar.» ▲

Bärbel Hirrlé

Rezidierte oder metastasierte Kopf-/Halstumore (R/M SCCHN):

### Therapiewirksamkeit: HPV-Status spielt prädiktive Rolle für Panitumumab

Bei HPV-negativen fortgeschrittenen Kopf-/Halstumoren verlängert die Panitumumab-Zugabe zur platinbasierten Chemotherapie das Gesamt- sowie das progressionsfreie Überleben. Die SPECTRUM-Studie ergab weiterhin, dass der positive Therapieeffekt nicht für HPV-positive Tumoren besteht.

Die randomisierte, multizentrische Studie bewertete Sicherheit und Wirksamkeit von Panitumumab (PAN) plus platinbasierter Chemotherapie (CT) versus CT allein als Firstline-Therapien bei Patienten mit rezidierten/metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses; R/M SCCHN.

657 Patienten wurden in die Therapie eingeschlossen, und ihr Tumor wurde nach HPV-Status zentral durch ein unabhängiges Labor bestimmt.

Die Auswertung ergab, dass im Kollektiv 83 Patienten (22%) HPV-positiv, 294 Patienten (78%) HPV-negativ waren.

#### Gesamtüberleben (OS)

Die ITT-Analyse zeigte ein medianes Gesamtüberleben bei allen Patienten von 11,1 versus 9,0 Monaten (Studiengruppe vs. CT-allein-Gruppe). Das mediane OS betrug

- ▲ bei HPV-positivem Status 10,9 (vs. 12,1) und
- ▲ bei HPV-negativem Status 11,8 (vs. 8,7) Monate.

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane PFS betrug bei allen Patienten 5,8 versus 4,6 Monate und

- ▲ bei HPV-positivem Status 5,5 (vs. 5,3) und
- ▲ bei HPV-negativem Status 6,3 (vs. 5,1) Monate.

Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 und mehr) traten unter der PAN-Kombination insgesamt häufiger als in der CT-allein-Gruppe auf, und zwar zu gleichen Anteilen (86 bzw. 87%) bei HPV-positivem und -negativem Status.

hir

Quelle:

Vermorken et al.: Safety and efficacy of panitumumab in HPV positive and HPV negative recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Europ J of Cancer (EJC)* 2011; 47: 13. 25LBA.

Referenzen (ESMO/ECCO-Jahresmeeting 2011):

1. Siena, S. et al. 6143 *European Journal of Cancer (EJC)* 2011; 47 (1), 6143.
2. Burkes, R et al. *EJC* 2011; 47 (Suppl. 1), 6095.
3. Seymour, MT et al. *EJC* 2011; 47 (Suppl. 1), 6007.
4. Peeters, M et al. *EJC* 2011; 47 (Suppl. 2), 33LAB.

Quellen:

\*\*Medienkonferenz Amgen Oncology «Update on targeted treatments for GI cancers». Satellitensymposium sponsored by Amgen. Stockholm, 26.9.2011.

Douillard, J.-P.: Therapeutic management of mCRC: personalized medicine and biomarkers. Baynes, R.: A glimpse into the future: the Amgen oncology pipeline.

Die Berichterstattung wurde von Amgen Switzerland finanziell unterstützt.