

Metastasiertes Kolorektalkarzinom (wt-RAS)

Signifikant verlängertes Überleben unter First-Line-Therapie mit Panitumumab

In der Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mCRC) wird die Patientenselektion im Sinne einer personalisierten Therapie «verfeinert». Basierend auf den Resultaten der PRIME-Studie hat die europäische Zulassungsbehörde EMA per 25. Juli 2013 die Zulassung für Panitumumab (Vectibix®) über alle Therapielinien auf Tumoren mit nachgewiesenem RAS-wt (KRAS Exon 2, 3, 4; NRAS Exon 2, 3, 4) beschränkt. Die neuen Studiendaten zeigten für diese Patienten ein signifikant verlängertes OS und PFS in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX. Bei mutierten (mt)-RAS mCRC wird die Anwendung des EGFR-Hemmers dagegen nicht empfohlen.

Prof. Eduardo Diaz-Rubio, Madrid, Moderator des von Amgen Oncology organisierten Satellitensymposiums anlässlich des WCGI-Kongresses, erinnerte: «Beim mCRC ist heute nach diagnostischer Molekularanalyse des RAS-Status eine prädiktive Aussage zur Therapie möglich. Seit 2008 ist bekannt, dass bei wt-KRAS Exon 2 eine Anti-EGFR-Antikörpertherapie wirksam ist.»

Künftig relevant: KRAS- und NRAS-Mutationsstatus Exon 2, 3, 4

Prof. Jean-Yves Douillard, Nantes/Frankreich, erläuterte die neuesten Daten der Studien PRIME und PEAK. Für die Studie PRIME, welche die Kombination FOLFOX4 plus Panitumumab versus FOLFOX4 allein in der Erstlinientherapie bei 1183 Patienten mit mCRC untersuchte, liegen nun neue «reife» Resultate zum Gesamtüberleben (OS) vor, nachdem 82% der Patienten gestorben sind. Die Resultate aus Analysen zu drei Zeitpunkten zeigten übereinstimmend, dass bei mutiertem KRAS-Status die Zugabe der Anti-EGFR-Therapie «kontraproduktiv» ist. Die internationale, offene Phase-III-Stu-

Panitumumab (Vectibix®) ist gemäss «Arzneimittelkompendium» (Stand Juli 2013) in der Schweiz zugelassen zur Behandlung von Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit KRAS-Wildtyp in der Second-Line-Therapie in Kombination mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie oder als Monotherapie nach Versagen der Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapie.

die PRIME schloss 1183 Patienten mit mCRC ein, 60% (n = 656) hatten Tumoren mit wt-KRAS Exon 2. Im Jahr 2010 wurden erste Daten zum signifikant erhöhten PFS sowie zum Trend in Richtung des verbesserten medianen Gesamtüberlebens (OS) unter Panitumumab/FOLFOX bei wt-KRAS Exon 2 publiziert.

Bei der ASCO-Jahrestagung 2013 sowie dem WCGI-Jahreskongress 2013 wurde die zusätzliche, prospektiv geplante, retrospektiv durchgeführte Analyse der Studiendaten vorgestellt, welche weitere bis dahin potenzielle Biomarker – nun auch KRAS Exon 3 und 4 sowie NRAS Exon 2, 3, 4 und BRAF Exon 2 – einbezog.

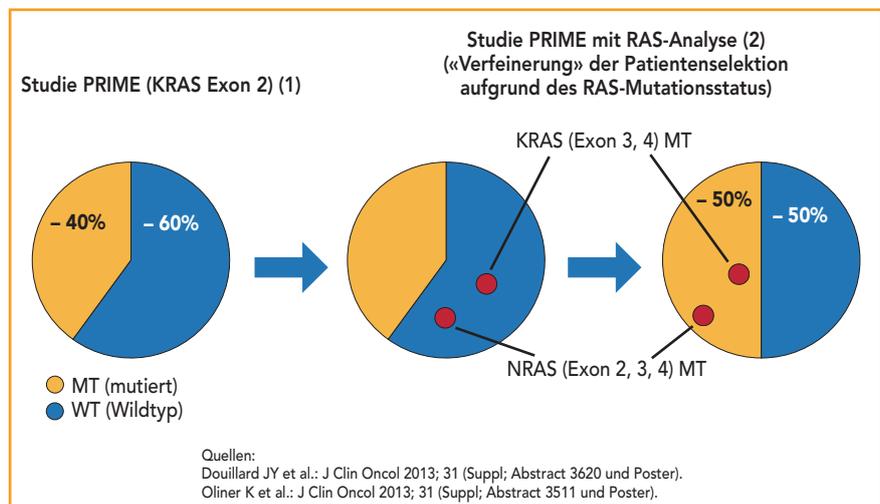
Gesamthaft waren hier 1060 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Die Präva-

lenz der RAS-Mutationen in der Studie PRIME zeigt die *Abbildung*: Zirka 40% der mCRC-Patienten besitzen mt-RAS-Status. Von den rund 60% der Patienten mit wt-KRAS Exon 2 wiesen 16% Mutationen in KRAS Exonen 3, 4 beziehungsweise NRAS Exonen 2, 3 oder 4 auf.

Nach Patientenselektion: medianes OS um fast 6 Monate verlängert

Die aktualisierten Überlebensdaten in der Studie PRIME bei wt- und mt-RAS- sowie wt- und mt-BRAF-Tumoren sind in der *Tabelle* zusammengefasst (1). Beim definierten RAS-Mutationsstatus sind dabei KRAS Exon 2 bis 4 sowie NRAS Exon 2 bis 4 einbezogen, ferner wurde nach BRAF-Status unterschieden.

«Gesamthaft zeigt sich, dass durch die erweiterte RAS-Analyse das Nutzen-Risiko-Profil von Panitumumab/FOLFOX4 in der First-Line-Therapie verbessert wurde», kommentierte Prof. Marc Peeters, Leuven/Belgien, das Resultat der PRIME-Studie. Bei wt-RAS-Tumoren kam es unter der Studienkombination zu einer klinisch signifikanten Verbesserung des Überlebens: Das PFS wurde im Durchschnitt um 2,2 Monate und das OS um 5,8 Monate verlängert gegenüber dem Kontrollarm (FOLFOX4).



Prävalenz der RAS-Mutationen unter 1060 evaluierbaren Patienten in der Studie PRIME (2 Analysen).

Mutiertes BRAF hatte in der Studie keinen prädiktiven Wert. Andererseits gilt, dass der BRAF-Mutationsstatus mit schlechter Prognose einhergeht.

Prof. Douillard wie auch Prof. Peeters betonten, dass eine detaillierte RAS-Molekularanalyse für die Wahl der First-Line-Therapie bei mCRC inzwischen unabdingbar sei. Patienten mit mt-RAS-Status gelten als «no benefit subgroup» für eine Anti-EGFR-Antikörpertherapie.

Studie PEAK bestätigt die Therapiestrategie bei wt-RAS

Die Phase-II-Studie PEAK (2), welche bei mCRC-Patienten – analysiert bei KRAS-Exon 2-wt gemäss RAS-Mutationsstatus – die Erstlinientherapie FOLFOX6 plus Panitumumab versus FOLFOX6 plus Bevacizumab untersuchte, untermauerte den Überlebensvorteil durch die Zugabe von Panitumumab gegenüber Bevacizumab bei Patienten mit wt-RAS-Tumoren. So wurde das PFS im Median von 9,5 auf 13,1 Monate verlängert, das OS betrug 29,0 Monate im Bevacizumab-Arm und war im Panitumumab-Arm noch nicht erreicht worden.

Die unerwünschten Begleitwirkungen entsprachen in beiden Studien – PEAK und PRIME – den Erwartungen aus früheren Untersuchungen.

■ Bärbel Hirrle

Quelle:

«Personalised treatment strategies for GI cancer: delivering the promise?» Satellitensymposium, organisiert von Amgen Oncology anlässlich des ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGI), Barcelona 2013.

Referenzen:

1. Oliner, K et al.: Evaluation of KRAS, NRAS and BRAF mutations in PRIME: Panitumumab with FOLFOX4 as first line treatment in metastatic colorectal cancer (MCRC). *Annals of Oncology* 2013; 24, suppl 4. #O-0031.
2. Rivera, F et al.: KRAS/NRAS mutations in PEAK: a randomized phase 2 study of 1st-line treatment with FOLFOX6 + Panitumumab or bevacizumab for wild-type mCRC. *Annals of Oncology* 2013; 24, suppl 4. #O-0013.

Der Kongressbericht entstand mit finanzieller Unterstützung von Amgen Schweiz ohne Einflussnahme auf den Inhalt.

Tabelle:

Aktualisierte Überlebensdaten in der PRIME-Studie (1)

	Pmab + FOLFOX4 (n = 320)	FOLFOX4 (n = 321)	HR (95%-KI)	p-Wert
wt-RAS*, n	259	253		
- medianes OS (Monate), 95%-KI	26,0 (21,7-30,4)	20,2 (17,7-23,1)	0,78 (0,62-0,99)	0,04
- medianes PFS (Monate), 95%-KI	10,1 (9,3-12,0)	7,9 (7,2-9,3)	0,72 (0,58-0,90)	< 0,01
mt-RAS**, n	272	276		
- medianes OS (Monate), 95%-KI	15,6 (13,4-17,9)	19,2 (16,7-21,8)	1,25 (1,02-1,55)	0,04
- medianes PFS (Monate), 95%-KI	7,3 (6,3-7,9)	8,7 (7,6-9,4)	1,34 (1,07-1,60)	0,01
wt-RAS und wt-BRAF, n	228	218		
- medianes OS (Monate), 95%-KI	28,3 (23,7-noch nicht erreicht)	20,9 (18,4-23,8)	0,74 (0,57-0,96)	0,02
- medianes PFS (Monate), 95%-KI	10,8 (9,4-12,4)	9,2 (7,4-9,6)	0,68 (0,54-0,87)	< 0,01
wt-BRAF, n	24	29		
- medianes OS (Monate), 95%-KI	10,5 (6,4-18,9)	9,2 (8,0-15,7)	0,90 (0,46-1,75)	0,76
- medianes PFS (Monate), 95%-KI	6,1 (3,7-10,7)	5,4 (3,3-6,2)	0,58 (0,29-1,15)	0,12

*wt in KRAS und NRAS Exon 2, 3 und 4

**mt bei KRAS oder NRAS Exon 2, 3 und 4

In der Pipeline bei Magenkrebs

Rilotumumab zielt auf den HGF/MET-Signalweg

Bei fortgeschrittenem Magen-/Ösophaguskarzinom entwickelt sich mit dem voll humanen monoklonalen Antikörper Rilotumumab eine neue Therapieoption. Das Medikament wird derzeit in einer Phase-III-Studie versus Placebo geprüft.

Wie Prof. Michael Stahl, Essen/ Deutschland, erläuterte, bleibt trotz mehrerer untersuchter Chemotherapiekombinationen in der Erstlinie das mittlere Gesamtüberleben unter Chemotherapie bei rund 10 Monaten. Hoffnungen für ein verlängertes Überleben zeigten sich kürzlich - bei HER2-positiven Tumoren - mit der Zugabe von Trastuzumab, allerdings nur unter Studienbedingungen.

Doppelblinde Phase-III-Studie begonnen

Rilotumumab hemmt den sogenannten HGF/SF-MET-Signalweg. HGF/SF (= hepatocyte growth factor/scatter factor) ist der einzige bekannte Ligand am MET-Rezeptor, welcher bei 26 bis 74% der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom überexprimiert ist.

Eine exploratorische Phase-II-Studie untersuchte in der Erstlinie die Chemotherapiekombination ECX* plus Rilotumumab in zwei Dosierungen versus ECX plus Placebo. Die Analyse zeigte, dass die Rilotumumabzugabe bei Patienten mit hoher MET-Expression das mediane Gesamtüberleben von 5,7 auf 11,1 Monate verlängerte. Das positive Resultat führte zur internationalen, doppelblinden Phase-III-Studie RILOMET-1, welche die Therapien Rilotumumab + ECX, gefolgt von Rilotumumab, versus Placebo + ECX, gefolgt von Placebo, in der Erstlinie vergleicht.

hir

*Epirubicin, Cisplatin, Capecitabine