

Fortschritt in der Erstlinientherapie des mCRC

Erbix[®]: Gesteigerte Wirksamkeit in der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren

Erbix[®] (Cetuximab) zeigt in der Erstlinienbehandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) eine gesteigerte Wirksamkeit bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren. Das belegen die aktuellen Analysen zweier großer, randomisierter Studien, die am 1. Juni 2008 während der Plenarsitzung der 44. Jahrestagung der American Society for Clinical Oncology (ASCO) präsentiert wurden. Die Ergebnisse etablieren Erbix als zukünftige Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren.

Die Analysen der großen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie **CRYSTAL^a** und der Phase-II-Studie **OPUS^b** ergaben, dass Erbix in Kombination mit Standardchemotherapien bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren in der Erstlinientherapie eine signifikant gesteigerte Wirksamkeit zeigt im Vergleich zu Patienten, deren Tumor eine KRAS-Mutation aufweist. So waren bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren, verglichen mit Patienten mit einer KRAS-Mutation ihres Tumors, die Ansprechraten signifikant erhöht und das Risiko einer Tumorprogression signifikant reduziert.^{1,2}

Die aktuelle Auswertung der **CRYSTAL-Studie**, in deren Rahmen die Wirksamkeit von Erbix in Kombination mit dem Standardchemotherapieregime FOLFIRI bei 540 Patienten untersucht wurde, zeigte, dass die Hinzunahme von Erbix bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren zu folgenden Ergebnissen führte:¹

- Signifikante Erhöhung der Ansprechraten auf 59 % im Vergleich zu 43 % unter FOLFIRI allein (p = 0,0025)
- Reduktion des Progressionsrisikos um 32 % (HR = 0,68; p = 0,017), was sich auch in einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu Patienten unter einer alleinigen FOLFIRI Therapie zeigt.

Die Auswertung der großen randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie **OPUS**, die die Wirksamkeit von Erbix in Kombination mit dem Oxaliplatin-basierten Standardchemotherapieregime FOLFOX bei 134 Patienten untersuchte, zeigte ebenfalls einen gesteigerten Nutzen von Erbix bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren. Hier führte die Hinzunahme von Erbix zu:²

- einer signifikanten Erhöhung der Ansprechraten auf 61 % im Vergleich zu 37 % bei Patienten unter FOLFOX allein (p = 0,011)
- einer Reduktion des Progressionsrisikos um 43 % (HR = 0,57; p = 0,02), die sich auch in einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu alleiniger FOLFOX-Therapie widerspiegelte.

„Diese Ergebnisse sind besonders vielversprechend: Es sind die ersten Daten zu Biomarkern aus großen Studien in der Erstlinientherapie, die eindeutig die gesteigerte Wirksamkeit von Erbix in Kombination mit Standardchemotherapien bei Patienten mit Wildtyp-Tumoren belegen“, erläuterte Professor Eric Van Cutsem, Studienleiter der **CRYSTAL-Studie** und Professor für Medizin und Onkologie des Gastrointestinaltraktes am Universitätsklinikum Gasthuisberg in Leuven, Belgien. „Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patienten nach einem Jahr noch am Leben und progressionsfrei sind, hat sich im Vergleich zu den Patienten, die ausschließlich eine Irinotecan-basierte Chemotherapie erhielten, fast verdoppelt. Das ist ein echter Fortschritt in der Erstlinientherapie des mCRC.“

Der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Erbix zur Standardchemotherapie wurde in der **CRYSTAL-** und in der **OPUS-Studie** bereits in der Gesamtpopulation gezeigt und diese Ergebnisse wurden im vergangenen Jahr auf der ASCO-Jahrestagung vorgestellt.^{3,4} Seitdem wiesen die Ergebnisse mehrerer kleinerer Studien darauf hin, dass der KRAS-Status eines Tumors einen Einfluss auf den therapeutischen Nutzen von Erbix in der Behandlung von mCRC Patienten hat.^{5,6,7} Die aktuell vorgestellten Daten bestätigen, dass Erbix in Kombination mit

Standardchemotherapien bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren in der Erstlinienbehandlung eine gesteigerte Wirksamkeit besitzt. Diese gesteigerte Wirksamkeit spiegelt sich in bemerkenswert hohen Ansprechraten wider, die bei diesen Patienten zu einem besonders guten Therapieerfolg führen.^{1,2}

„Diese Ergebnisse bringen uns einen großen Schritt in der Entwicklung maßgeschneiderter Therapien voran. Die Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus eines Patienten sollte von nun an standardmäßig zur diagnostischen Praxis gehören, da der Test diejenigen Patienten identifizieren kann, die am besten von einer Therapie mit Erbitux profitieren“, kommentierte Professor Carsten Bokemeyer, Studienleiter der OPUS-Studie vom Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg.

„In beiden Studien konnten durch eine Erbitux-Therapie in Kombination mit Standardchemotherapie konsistent hohe Ansprechraten von 60 % und eine eindrucksvolle Reduktion des Progressionsrisikos um bis zu 43 % bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren erreicht werden“, ergänzte Dr. Wolfgang Wein, Executive Vice President, Onkologie bei der Merck KGaA. „Damit bestätigt sich erneut die außerordentliche Qualität von Erbitux im Speziellen und des Onkologie-Programms von Merck im Allgemeinen.“

Kürzlich erhielt Merck eine positive Stellungnahme des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), dem wissenschaftlichen Komitee der EMEA (European Medicines Agency), für **Erbitux zur Behandlung von Patienten mit EGFR-(epidermal growth factor receptor)-exprimierendem, metastasiertem kolorektalen KRAS-Wildtyp-Karzinom in Kombination mit Chemotherapie** und als Monotherapie für Patienten, die auf eine vorangegangene Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapie nicht angesprochen hatten und die eine Intoleranz gegen Irinotecan aufweisen.

Das KRAS-Gen kodiert ein Protein in der EGFR-Signalkaskade. In „normalen“, nicht mutierten oder sogenannten Tumoren mit KRAS-Wildtyp ist das KRAS-Protein strengstens reguliert und wird nur als Reaktion auf eine bestimmte Stimulation, wie zum Beispiel EGFR-Aktivierung, in Gang gesetzt. Dies ermöglicht eine effektive Blockade des nachgeschalteten Signalwegs durch den Anti-EGFR-Antikörper Erbitux. KRAS-Wildtyp-Tumoren treten bei bis zu 65 Prozent aller Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom auf.¹ In Tumoren mit KRAS-Mutation hingegen ist das KRAS-Protein permanent „angeschaltet“. Deshalb besteht die Möglichkeit, dass die inhibitorische Wirkung von Erbitux auf die nachgeschalteten Signalwege weniger effizient ist und der Tumor weiterwachsen, sich ausbreiten und metastasieren könnte.

^a **CRYSTAL**: Cetuximab combined with Irinotecan in first line therapy for metastatic colorectal cancer

^b **OPUS**: Oxaliplatin and cetuximab in first-line treatment of mCRC

Literatur

1. Van Cutsem E, et al. ASCO 2008; Abstract No: 2.
2. Bokemeyer C, et al. ASCO 2008; Abstract No: 4000.
3. Van Cutsem E, et al. ASCO 2007; Abstract No: 4000.
4. Bokemeyer C, et al. ASCO 2007; Abstract No: 4035.
5. De Roock W, et al. Ann Oncol 2007;Nov 12 Epub.
6. Lievre A, et al. J Clin Onc 2008;26(3):374-379.
7. Tabernero J, et al. ASCO GI 2008;Abstract No: 435.

Quelle:

Plenary Session der 44. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO),
Chicago, 1. Juni 2008