

Sprecher der Arbeitsgruppe
Prof. Dr. Dirk Arnold
Ärztlicher Direktor der
Klinik für Internistische Onkologie
Klinik für Tumorbiologie
Breisacher Str. 117, 79106 Freiburg
Tel.: (0761) 206 1800
Fax: (0761) 206 1899
arnold@aio-portal.de

Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Ärztlicher Direktor der
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
Tel: (0731) 50044501
Fax: (0731) 50044502
seufferlein@aio-portal.de

Leitgruppe
Prof. Dr. Dirk Arnold, Freiburg
Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ulm
PD Dr. Gunnar Folprecht, Dresden
Prof. Dr. Michael Geißler, Esslingen
PD Dr. Ulrich Graeven, Mönchengladbach
PD Dr. Susanna Hegewisch-Becker, Hamburg
Prof. Dr. Volker Heinemann, München
Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim
Dr. Stefan Kasper, Essen
Prof. Dr. Stefan Kubicka, Reutlingen
Dr. Lothar Müller, Leer
Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, Bochum
PD Dr. Sebastian Stintzing, München
Dr. Tanja Trarbach, Freiburg

AIO-Geschäftsstelle
AIO in der DKG e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
Tel.: (030) 322 93 29 33
Fax: (030) 322 93 29 43
aio@krebsgesellschaft.de
www.aio-portal.de

**Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Wahl der Erstlinientherapie
bei Patienten mit RAS Wildtyp:**

AIO-KRK-0306/FIRE-3-Studie und andere (aktuell: CALGB 80405, PEAK)

Berlin, 24.02.2015

Zusammenfassung der Datenlage

Im Rahmen der ASCO Jahrestagung 2014, des ESMO-Kongresses 2014 und zuletzt beim ASCO GI 2015 wurden Effektivitätsdaten zur CALGB 80405 Studie präsentiert (Venook et al., ASCO 2014; LBA #3; Lenz et al. und Venook et al., ESMO 2014).

Diese randomisierte Studie der amerikanischen Gruppen CALGB und SWOG verglich die Erstlinientherapie mit einer vom „Investigator“ zu wählenden Standard-Chemotherapie-Kombination mit Bevacizumab gegenüber der mit Cetuximab bei Patienten mit KRAS Wildtyp. Das ursprüngliche Studiendesign umfasste einen dritten Arm mit der Kombination der Chemotherapie mit beiden Antikörpern; dieser wurde vorzeitig (nach Einschluss von 533 Patienten) geschlossen.

Insgesamt wurden 2334 Patienten in die Studie rekrutiert. Beim ASCO 2014 wurde die Analyse der 1137 eingeschlossenen Patienten vorgestellt, die für den Vergleich hinsichtlich des primären Zielparameter, des Gesamtüberlebens (OS), vorgesehen waren. Diese Patienten, alle mit KRAS Wildtyp (Exon 2), hatten eine Chemotherapie, die nach Wahl des behandelnden Arztes entweder aus FOLFOX (73% der Patienten) oder FOLFIRI (27% der Patienten) bestand, erhalten. Die Fallzahlberechnung beruhte auf einem angenommenen Unterschied im OS mit einer HR von 1,25 bei einer Power von 90% und einem zweiseitigen α von 5%.

In der Intent-to-treat-Analyse wurde kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben dokumentiert (Cet vs. Bev: HR 0.925, $p=0,34$; medianes OS 29,9 vs. 29,0 Monate). Auch das PFS war in beiden Behandlungsarmen gleich (HR=1,04, $p=0,55$; medianes PFS 10,4 vs. 10,8 Monate) Die bisher präsentierten Daten zum Tumoransprechen sind von etwa zwei Dritteln der Patienten vorgelegt worden (Ansprechrate 69% (Cet) vs 54% (Bev), $p<0,01$; reseziert 82 vs 50 Patienten (14% vs 9%, $p<0,01$).

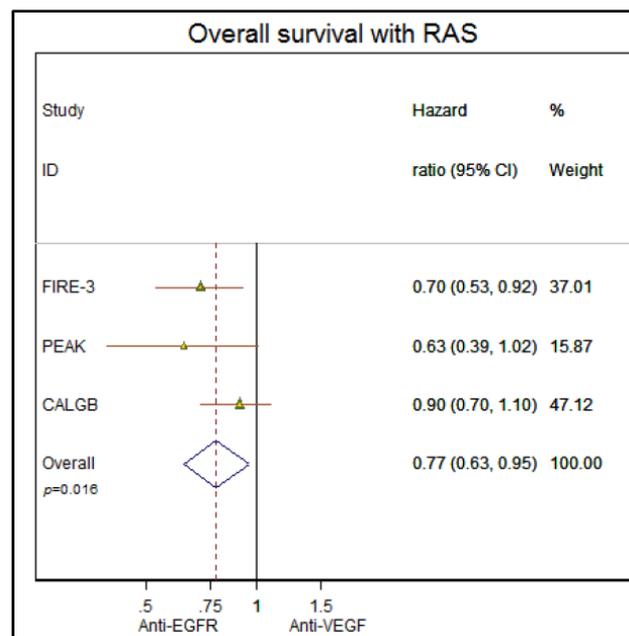
Eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der verschiedenen Chemotherapie-Kombinationen als Backbone zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsarmen. Bei

den 835 mit FOLFOX behandelten Patienten zeigte sich ein medianes Überleben im Cetuximab-Arm von 30,1 gegenüber 26,9 Monaten im Bevacizumab-Arm; die HR betrug 0,9 ($p=0,09$). Bei der deutlich kleineren Anzahl ($N=302$) der mit FOLFIRI behandelten Patienten lag das mediane Überleben im Bevacizumab-Arm bei 33,4 Monaten gegenüber 28,9 Monaten im Cetuximab-Arm ($HR\ 1,2; p=0,28$).

Im Rahmen des ESMO 2014 wurden Daten zu der für die tägliche Behandlungssituation relevanteren und dem europäischen Zulassungsstatus entsprechenden „expanded RAS“-Population präsentiert (Lenz ESMO 2014); diese berücksichtigte bislang 621 Patienten mit vorliegender Analyse hinsichtlich des Mutationsstatus in den KRAS- und NRAS-Exon 2, 3, 4) Bei den 526 RAS-Wildtyp-Patienten (entsprechend 46,2% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten) zeigten sich ebenfalls weder ein Unterschied im Gesamtüberleben (Bev vs. Cet.: $HR\ 0,9, p=0,40$; Mediane: 31,2 vs. 32,0 Monate) noch im PFS ($HR\ 1,1, p=0,31$; Mediane 11,3 vs. 11,4 Monate). Auch in den Subgruppenanalysen mit FOLFOX bzw. FOLFIRI behandelten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Interpretation:

Die vorliegende Auswertung der CALGB 80405 Studie zeigt eine in vielen Punkten noch unvollständige Datenlage; so liegen z.B. zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine vollständigen Daten zum Ansprechen vor, darüber hinaus fehlen die für die Beurteilung des Gesamtüberlebens wichtigen Angaben zur 2nd-line- und weiteren Folgetherapien. Auch zur Dosisdichte und Therapiedauer der einzelnen Substanzen liegen bisher keine Daten vor. Dies ist einerseits von Bedeutung, da nur 30% der Patienten die Erstlinientherapie wegen einer Progression beendeten (Venook et al., ASCO 2014; LBA #3) und erscheint andererseits auch in Hinblick auf die erfreulich langen Überlebenszeiten (>29 Monate) wichtig. In einer aktuellen (Khattak et al. 2015) OS Data Pool Analyse der RAS Patienten aus FIRE-3 (OS sekundärer Endpunkt, Gewichtung 37,01), PEAK (keine formale Statistik, Gewichtung 15,87) und CALGB (OS primärer Endpunkt, Gewichtung 47,12) zeigte sich ein signifikanter OS Vorteil für den Einsatz eines EGFR-mAb gegenüber Bevacizumab mit einer HR von 0.77 (0.63, 0.95), $p=0.016$.



(aus: Khattak MA et al Clinical Colorectal Cancer (2015), doi:10.1016/j.clcc.204.12.011)

Fazit und Konsequenzen für die Praxis:

Aufgrund der nach wie vor unvollständigen Datenlage zur CALGB 80405 Studie kommt es zu keiner Änderung des im August 2014 veröffentlichten Statements:

- Die primäre Bestimmung des RAS-Mutationsstatus (KRAS und NRAS) wird bei Patienten mit metastasiertem KRK empfohlen. Patienten mit einer RAS Mutation haben keinen Vorteil durch eine anti-EGFR Therapie.
- Bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps und prinzipieller Eignung der Patienten sollte der primäre Einsatz eines anti-EGFR Antikörpers im Therapiekonzept berücksichtigt werden.

Mit mehrheitlichem Votum der AIO - KRK-Leitgruppe