

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 (K)RAS Wildtyp:**

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

Berlin, 25.07.2014

Zusammenfassung der Datenlage

Im Rahmen der ASCO Jahrestagung 2014 wurden erste Effektivitätsdaten zur CALGB 80405 Studie präsentiert (Venook et al., LBA #3). Diese randomisierte Studie der amerikanischen Gruppen CALGB und SWOG wurde bei Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) durchgeführt und verglich bei 1137 eingeschlossenen Patienten die Therapie mit Cetuximab versus Bevacizumab, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, die nach Wahl des behandelnden Arztes entweder aus FOLFOX (73% der Patienten) oder FOLFIRI (27% der Patienten) bestand. Einschlusskriterium war der Nachweis eines KRAS Exon 2 Wildtyps im Tumor. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) untersucht. 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 nun vorgelegten Analyse aller behandelten Patienten wurde kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben dokumentiert. Das mediane Gesamtüberleben war vergleichbar (HR=0,925; p=0,34); die Mediane betragen 29,9 Monate im Cetuximab-Arm und 29,0 Monate im Bevacizumab-Arm. Auch das PFS war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (HR=1,04; p=0,55), das mediane PFS betrug 10,4 Monate (Kombinationen mit Cetuximab) bzw. 10,8 Monate (Kombinationen mit Bevacizumab). Daten zum Tumoransprechen wurden nicht präsentiert.

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 (HR 0,9, p= 0,09). Bei der deutlich kleineren Anzahl (N=302) 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).

Interpretation:

Die vorliegende Auswertung der CALGB 80405 Studie zeigt eine in vielen Punkten noch präliminäre Datenlage. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Daten zum Ansprechen vor, darüber hinaus fehlen die für die Beurteilung des Gesamtüberlebens wichtigen Angaben zur 2nd-line- und weiteren Folgetherapien. Dies ist einerseits von Bedeutung, da nur 30% der Patienten die Erstlinientherapie wegen einer Progression beendeten und erscheint andererseits auch in Hinblick auf die erfreulich langen Überlebenszeiten (>29 Monate) wichtig.

Da sich die europäische Zulassung für die Anwendung von anti-EGFR-Antikörpern auf Tumoren beschränkt, die einer erweiterten RAS-Mutationsanalyse unterzogen wurden und einen RAS-Wildtyp aufweisen, die CALGB-Studie bisher aber nur eine Analyse für Patienten mit K-RAS Exon 2 Wildtyp Tumoren vorgelegt hat und bisher nur Daten zum PFS aber nicht zum Remissionsstatus vorliegen, haben sie für das in Deutschland behandelte Patientenkollektiv noch keine unmittelbare Relevanz.

Fazit und Konsequenzen für die Praxis:

Das im November 2013 veröffentlichte Statement wird daher wie folgt modifiziert:

- 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.
- In der AIO KRK-0306 Studie (FIRE-3) sowie in der PEAK Studie ist der Einsatz eines anti-EGFR Antikörpers in Kombination mit FOLFIRI bzw. FOLFOX in der Erstlinientherapie mit einem klinisch relevanten Überlebensvorteil verbunden gewesen. Bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps und prinzipieller Eignung der Patienten sollte der primäre Einsatz eines anti-EGFR Antikörpers im Therapiekonzept berücksichtigt werden.

Diese Empfehlung wird aktualisiert, sobald die Daten zur erweiterten RAS-Analyse aus der CALGB 80405 Studie vorliegen.