6 Juli 2026

Stellungnahme zu

Daraxonrasib

beim rezidivierten/refraktären, metastasierten Adenokarzinom des Pankreas

Zusammenfassung

Anfang Juni 2026 wurden vielversprechende Ergebnisse zur Therapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Pankreas veröffentlicht. In einer internationalen, randomisierten Phase-III-Studie führte der RAS-Inhibitor Daraxonrasib bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem, systemisch vorbehandeltem Adenokarzinom des Pankreas und bekanntem *KRAS*-Mutationsstatus zur statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Die Daten haben weltweit Aufmerksamkeit erregt und bei den Betroffenen neue Hoffnung auf Lebenszeitgewinn geschürt.

Daraxonrasib ist bisher in keinem Land / keiner Region der Welt zugelassen und dementsprechend nicht erhältlich. Der pharmazeutische Unternehmer plant eine rasche Einreichung der Zulassungsunterlagen bei der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA, U.S. Food and Drug Administration) und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency). Ein Early Access Program wurde in den USA einrichtet. Die Etablierung eines Compassionate Use Programms in Deutschland ist bisher nicht vorgesehen. Aktuelle Studien beim Pankreaskarzinom mit Daraxonrasib und anderen RAS-Inhibitoren sind in frühen und späteren Krankheitsphasen aktiv. Hier sind auch deutsche Zentren beteiligt.

Einleitung

Das Pankreaskarzinom (Adenokarzinom des Pankreas) steht in der Häufigkeit an sechster Stelle der neuaufgetretenen Krebserkrankungen in Deutschland und an vierter Stelle der krebsbedingten Todesfälle [1]. Es gehört zu den Malignomen mit der höchsten krebsspezifischen Mortalität. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren, Personen mit genetischer oder erworbener Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken [2]. Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie haben bisher nur im frühen lokalisierten Stadium zu einer Senkung der Sterblichkeit geführt [3, 4].

Aktuelle Therapieempfehlungen

Therapie und Prognose des Pankreaskarzinoms sind abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose. Beim resektablen Pankreaskarzinom steht die Operation an erster Stelle. Eine adjuvante Chemotherapie verbessert die Überlebensraten. Beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Pankreaskarzinom wird als Erstlinientherapie eine Kombinationschemotherapie empfohlen, die medianen Überlebenszeiten liegen <12 Monaten [5, 6]. Auch beim rezidivierten/refraktären Pankreaskarzinom

wird eine systemische Chemotherapie empfohlen, eine Standardtherapie ist nicht etabliert. Die medianen Überlebenszeiten liegen bei etwa 6 Monaten.

Daraxonrasib - RASolute 302

Zu den zentralen, pathogenetischen Faktoren beim Adenokarzinom des Pankreas gehören erworbene Mutationen in den *RAS* Genen, nachweisbar bei >90% der Pat., am häufigsten als Mutation *KRAS* Kodon 12. Daraxonrasib ist ein neuartiger, oraler Inhibitor von aktiviertem RAS, sowohl im mutierten als auch im Wildtyp-Status. Auf der Basis von Daten einer Phase I/II-Studie [7] wurde die Phase-III-Studie RASolute 302 designt. In dieser Studie wurden Pat. zwischen Daraxonrasib oder Chemotherapie nach Wahl des Studienarztes (Gemcitabin/nabPaclitaxel, mFOLFIRINOX, Nal-Iri/5-FU/LV oder FOLFOX) im Verhältnis 1:1 randomisiert. Aufgenommen wurden Pat. mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas nach Vortherapie mit mindestens einer Fluoropyrimidin- oder Gemcitabin-haltigen Chemotherapie. Ausgewertet wurden 500 Pat., 4 deutsche Zentren waren beteiligt. Das mediane Alter der Pat. lag bei 65 Jahren. 52% waren im ECOG-Status 0, 48% im ECOG-Status 1. Primäre duale Endpunkte waren progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Daraxonrasib in der Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms

Studie	Population	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	ORR[2]	PFÜ[3] (HR[4])	ÜLZ[5] (HR[4])
RASolute 302 [8, 9]	**metastasiert, nach systemischer Vortherapie**	**Chemotherapie[6]**	**Daraxonrasib**	**500**	**11,2 vs 31,6[7]** **p < 0,0001**	**3,6 vs 7,2** **0,49[8]** **p < 0,0001**	**6,7 vs 13,2** **0,40** **p < 0,0001**

[1] N - Anzahl Pat.; [2] ORR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] Chemotherapieregime waren Gemcitabin / nabPaclitaxel (etwa 57%), liposomales Irinotecan/5-FU/Folinsäure (etwa 33%). mFOLFIRINOX (etwa 6%) und FOLFOX (etwa 5%); häufigste Chemotherapieregime waren FOLFIRINOX bzw. mFOLFIRINOX (etwa 40%) oder Gemcitabin / nabPaclitaxel (etwa 37%); [7] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [8] **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

Schwere unerwünschte Ereignisse im Grad ≥3 traten bei 61,8% der Pat. im Daraxonrasib- und bei 69,9% der Pat. im Chemotherapie-Arm auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Daraxonrasib-Arm aller Schweregrade (>15%) waren Exanthem, Diarrhoe, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Anämie, Appetitlosigkeit und Paronychie.

Bewertung

Die Ergebnisse sind beeindruckend und werden Daraxonrasib als neuen Standard bei Pat. mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas nach Vortherapie mit mindestens einer Fluoropyrimidin- oder Gemcitabin-haltigen Chemotherapie etablieren. Der Kontrollarm von RASolute 302 entspricht der deutschen Versorgungsrealität, auch wenn nab-Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin formal nur in der Erstlinientherapie zugelassen ist.

Zugang

Daraxonrasib ist bisher in keinem Land / keiner Region der Welt und dementsprechend noch nicht erhältlich. Nach Information von Revolution Medicines ist eine rasche Einreichung der Zulassungsunterlagen bei FDA und EMA geplant. Ein Early Access Program wurde in den USA einrichtet. Der Zugang ist nicht auf amerikanische Staatsbürger beschränkt, eine Aufnahme ist aber nur über US-Zentren möglich.

Die Etablierung eines Compassionate Use Programms in Deutschland ist leider nicht vorgesehen.

Weitere Studien zu Daraxonrasib beim Pankreaskarzinom betreffen den Einsatz in früheren Krankheitsphasen sowie Kombinationstherapien, deutsche Zentren sind beteiligt. Erfreulicherweise werden derzeit zahlreiche Substanzen in Studienprogrammen für die Therapie des Adenokarzinoms des Pankreas entwickelt, darunter auch andere RAS-Inhibitoren.

Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
2. Ying H, Dey P, Yao W et al.: Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. Genes Dev 30:355-385, 2016. DOI:10.1101/gad.275776.115
3. AWMF Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenetrologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Krebsgesellschaft: Exokrines Pankreaskarzinom März 2024, http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-010OL.html
4. Conroy T, Ducreux M: ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of metastatic pancreatic cancer. ESMO Open :104528, 2025. DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.104528
5. Von Hoff D, Ervin T, Arena FP et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 369_1691-1703, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369
6. Conroy T, Desseigne F, Ychoux M et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364:1817-1825, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
7. Wolpin BM, Park W, Garrido-Laguna I, et al. Daraxonrasib in previously treated advanced *RAS*-mutated pancreatic cancer. N Engl J Med 394: 1790-802, 2026. DOI: 10.1056/NEJMoa2505783
8. Wolpin BM, Wainberg ZA, Hendifar AE et al.: Daraxonrasib or Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med May 31, 2026. DOI: 10.1056/NEJMoa2605555
9. O'Reilly EM, Wainberg ZA, Hendifar AE et al.: Daraxonrasib, a RAS(ON) multi-selective inhibitor vs chemotherapy in previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC): Primary and final analysis from the Phase 3 RASolute 302 study. ASCO 2026. Session Detail for Plenary Session

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Volker Kunzmann (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Thomas Seufferlein (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm), Prof. Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und Dr. Benedikt Westphalen (Comprehensive Cancer Center, München) erarbeitet.