

Metastasiertes Kolorektalkarzinom nach Vorbehandlung

Neue Studienresultate bestätigen die Überlebensvorteile unter dem Multikinasehemmer

Aktuelle Phase-III-Studienresultate mit dem oralen Multikinasehemmer Regorafenib (Stigvara®) bei vorbehandeltem mKRK haben den klinisch signifikant verbesserten Vorteil im Gesamtüberleben bei bekanntem Verträglichkeitsprofil bestätigt.

Regorafenib ist ein oraler Multikinasehemmer, der die Tumorangio-genese, die Onkogenese und die Tumormikroumgebung angreift. Die Phase-IIIb-Studie CONSIGN war eine prospektive Beobachtungsstudie, welche Patienten mit vorbehandeltem mKRK die Therapie mit Regorafenib vor Marktzulassung ermöglichte und dabei als primären Endpunkt die Verträglichkeitsprüfung setzte. Studienleiter Prof. Eric Van Cutsem, Leuven/Belgien, erklärte: «Wir begannen die Studie auf Vorschlag der Zulassungsbehörden und aufgrund der Wünsche von Patienten und Ärzten zu einem breiteren Zugang zu diesem Medikament.» Die randomisierte Phase-III-Studie CORRECT hatte zuvor gezeigt, dass Regorafenib bei vorbehandeltem mKRK-Patienten das Überleben signifikant verbesserte im Vergleich zu Plazebo. Sie führte zur Marktzulassung. «Heute haben wir mit beiden Studien für eine grosse Patientenzahl klare Daten zur Verträglichkeit und zum verbesserten progressionsfreien Überleben (PFS) unter der Behandlung mit Regorafenib; und zwar in einem Setting, das der klinischen Praxis noch

mehr entspricht als in der Zulassungsstudie CORRECT», so Van Cutsem.

Beobachtungsstudie mit rund 2800 mKRK-Patienten an 188 Zentren

Die offene Einzelarmstudie CONSIGN (cut-off Januar 2015) schloss 2872 Patienten an 188 Zentren in 25 Ländern der Erde ein. Die Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status (PS) 0-1) hatten nach Vorbehandlung mit einer Standardtherapie ein Fortschreiten ihrer Krankheit erlitten und erhielten dann Regorafenib median über 2,5 Monate bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptierter Toxizität oder bis zum Tod. Primärer Endpunkt war Sicherheit; das PFS war die einzige untersuchte Wirksamkeitsvariable.

Die 2872 Patienten waren im Durchschnitt 62 Jahre alt, 53% in PS 1; 51% hatten eine KRAS-Mutation, 51% hatten mehr als 2 Vorbehandlungen aufgrund ihrer metastasierten Krankheit. Nebenwirkungen von Grad 3 und mehr bestanden bei 80% der Patienten. Details sind in der Tabelle aufgeführt.

Das geschätzte PFS betrug gesamthaft 2,7 Monate bei den stark vorbehandelten Patienten; es war ähnlich bei jenen mit KRAS-mutierten und mit Wildtyp-Tumoren. Die Ergebnisse waren zudem ähnlich bei asiatischen und nicht asiatischen Patienten. Damit waren die Daten konsistent mit denen früherer Studien sowie denen der CORRECT-Studie mit Regorafenib.

Van Cutsem und seine Kollegen fordern eine klare Guideline zum Management der Nebenwirkungen unter dem Multikinasehemmer. Dr. Dirk Arnold, Freiburg/Deutschland, kommentierte den nächsten Forschungsschritt: «Biomarker wurden in klinischen Studien bisher breit untersucht, aber bisher haben wir nichts, das den Nutzen von Regorafenib bei einer speziellen Patientensubgruppe voraussagen könnte. Wir sollten die klinischen Charakteristika der Patienten in der Beobachtungsstudie CONSIGN näher untersuchen und fragen, ob wir solche finden, die prädiktiv sein könnten.»

■
Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Van Cutsem E et al.: Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. WCGIC 2015; Abstract # LBA-05.
2. Grothey A et al.: Characteristics and outcomes of patients enrolled in the CORRECT and CONCUR phase 3 trials of regorafenib for metastatic colorectal cancer (mCRC). WCGIC 2015; Abstract # O-0011.
3. ESMO Press Release 1.7.2015.

Tabelle:

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Regorafenib bei stark vorbehandelten Patienten mit mKRK in der CONSIGN-Studie (n = 2864)

Patienten mit Nebenwirkungen in %	Neu aufgetretene (Therapie-emergente) unerwünschte Begleitwirkungen, medikamentenbezogen	Therapie-emergente unerwünschte Begleitwirkungen
> 3-Grad-Nebenwirkungen*	57	80
Hypertonie	15	17
Hand-Fuss-Syndrom	14	14
Fatigue	13	18
Diarrhö	5	6
Hypophosphatämie	5	7
Schwere Nebenwirkungen	9	44
Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen	9	25