

19. April 2018

mCRC: Effektive Zweitlinientherapie durch Ramucirumab

Basierend auf den positiven Daten der Phase-III-Studie RAISE wurde der monoklonale humane Antikörper Ramucirumab (CYRAMZA®) in Kombination mit dem FOLFIRI-Regime Anfang 2016 EU-weit zur Zweitlinientherapie vorbehandelter Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) zugelassen (1, 2). Dank des breiten antiangiogenetischen Wirkprofils besitzt Ramucirumab auch nach einer Vortherapie mit Bevacizumab eine hohe Effektivität. Eine kürzlich auf dem Deutschen Krebskongress (DKK) vorgestellte Analyse der RAISE-Studie liefert Hinweise, dass VEGF-D als potenzieller prädiktiver Biomarker für die Effektivität von Ramucirumab beim mCRC dienen könnte (3).

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie RAISE hatten 1.072 mit Bevacizumab und Oxaliplatin vortherapierte mCRC-Patienten randomisiert das FOLFIRI-Regime plus Ramucirumab oder plus Placebo erhalten (2). Die Addition von Ramucirumab zur Chemotherapie erwies sich sowohl beim progressionsfreien (PFS) als auch beim Gesamtüberleben (OS) als vorteilhaft: Das PFS wurde signifikant von nur 4,5 Monaten im Placeboarm auf 5,7 Monate bei zusätzlicher Ramucirumab-Gabe verlängert (Hazard Ratio (HR) 0,79; 95%-KI: 0,70-0,90; $p < 0,0005$). Nur zytostatisch behandelte Patienten überlebten median 11,7 Monate, Patienten im Ramucirumab-Arm dagegen 13,3 Monate. Der Unterschied im OS entspricht einer relativen Reduktion des Mortalitätsrisikos um 16% (HR=0,84; 95%-KI: 0,73-0,98; $p = 0,0219$). Von der Ramucirumab-Hinzunahme profitierten alle untersuchten Subgruppen unabhängig von verschiedenen molekularen und klinischen Faktoren. Auf Basis der RAISE-Daten wurde Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI nach Oxaliplatin-haltiger Erstlinientherapie mit dem höchsten Empfehlungsgrad

(I, A) in die European Society for Medical Oncology (ESMO) Konsensus Guideline von 2016 zum Therapiemanagement von mCRC-Patienten aufgenommen (4).

Mehrere VEGF-Liganden werden abgefangen

mCRC-Patienten mit mutiertem RAS erhalten heute analog der aktuellen S3-Leitlinie in der ersten Therapielinie bevorzugt eine Chemotherapie in Kombination mit dem gegen VEGF-A gerichteten Antikörper Bevacizumab. Kommt es zum Progress, ist der Wechsel von Chemotherapie und Antikörper eine effektive Option. Das belegt die RAISE-Studie mit Ramucirumab, in der alle Teilnehmer zuvor bereits Bevacizumab erhalten hatten. Die Wirksamkeit des Antikörpers zusätzlich zu FOLFIRI auch nach einer Bevacizumab-Vortherapie erklärt sich durch das breitere Wirkprofil von Ramucirumab, berichtete Prof. Dr. Sebastian Stintzing, München: Als einziger antiangiogener Antikörper ist Ramucirumab gegen den VEGF-Rezeptor 2 gerichtet. Er verhindert damit anders als Bevacizumab nicht nur die Bindung des Liganden VEGF-A, sondern auch von VEGF-C und VEGF-D an den Rezeptor und ermöglicht so eine komplettere Inhibition des proangiogenen Signaltransfers. Ein Wechsel der Chemotherapie und des Antikörpers nach Progress der Erstlinie kann daher biologisch sinnvoll sein.

Auf der Suche nach prädiktiven Biomarkern

Eine auf dem DKK 2018 präsentierte retrospektive Analyse der RAISE-Studie liefert laut Stintzing ein starkes Signal, dass VEGF-D ein potenzieller Biomarker für die Effektivität der Ramucirumab-basierten Therapie beim mCRC ist (3). Patienten mit höherem VEGF-D-Spiegel bei Studienbeginn (≥ 115 pg/ml; 60% des Studienkollektivs) profitierten von dem Ramucirumab-Regime mit einer konsistenten Verbesserung von OS und PFS, die stärker

ausfiel als im Gesamtkollektiv: So überlebten zusätzlich mit Ramucirumab behandelte RAISE-Teilnehmer mit einem Wert über diesem Cut-off median 2,4 Monate länger als Kontrollpatienten (13,9 vs. 11,5 Monate; $p=0,0022$). Bei Patienten mit VEGF-D-Werten <115 pg/ml betrug der OS-Unterschied zwischen beiden Studienarmen nur 15 Tage zugunsten von Placebo. Auch das PFS war bei einem VEGF-D-Spiegel ≥ 115 pg/ml im Ramucirumab-Arm deutlich länger als unter Placebo (6,0 vs. 4,2 Monate; $p<0,0001$), bei niedrigerem VEGF-D-Wert dagegen in beiden Studiengruppen ähnlich (5,4 vs. 5,6 Monate; $p<0,193$). Stintzing betonte jedoch, dass diese Analyse durch weitere Untersuchungen bestätigt werden muss und noch keine klinische Relevanz hat.

Quelle: Lilly

Literatur:

- (1) Fachinformation CYRAMZA[®] ; Stand Januar 2016
- (2) van Cutsem E et al. *Ann Oncol* 2016; 27:1386-1422
- (3) Tabernero J et al. *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 1):Abstr. 293
- (4) van Cutsem E et al. *Ann Oncol* 2016; 27:1386-1422