

ENCORAFENIB UND CETUXIMAB BEI PATIENTEN MIT METASTASIERTEM, BRAF^{V600E}-MUTIERTEM KOLOREKTALKARZINOM

EINE MULTI-ZENTRISCHE, MULTI-NATIONALE, PROSPEKTIVE, NICHT-INTERVENTIONELLE STUDIE IN DEUTSCHLAND, ÖSTERREICH UND DER SCHWEIZ

KOEBERLE D.^{1,2}, HÜBNER G.³, SCHRÖDER J.⁴, KISRO J.⁵, WELS LAU M.⁶, BÜRKLE D.⁷, VON DER HEYDE E.⁸, GÖHLER T.⁹, SCHMIDT B.¹⁰, MÜLLER-HUESMANN H.¹¹, KRAMMER-STEINER B.¹², FORSTBAUER H.¹³, FUXIUS S.¹⁴, SCHWANER I.¹⁵, LOSEM C.¹⁶, HERING-SCHUBERT C.¹⁷, REICHENBACH F.¹⁸, ARNOLD D.¹⁹, FRITSCH R.²⁰, GERGER A.²¹, HEGEWISCH-BECKER S.²², VOGEL A.²³, WAGNER A.D.²⁴, WINDER T.²⁵, PRAGER G.²⁶, STINTZING S.²⁷

1. Tumorzentrum, Claraspital Basel, Schweiz; 2. Universität Bern, Schweiz; 3. oho – Praxis für Onkologie, Oldenburg i.H., Deutschland; 4. Onkologische Praxis Mülheim, Deutschland; 5. Onkologische Praxis Lübeck, Deutschland; 6. Onkologische Praxis Aschaffenburg, Deutschland; 7. Onkologische Praxis Schorndorf, Deutschland; 8. Onkologische Praxis Hannover, Deutschland; 9. Onkologische Praxis Dresden, Deutschland; 10. Onkologische Praxis München, Deutschland; 11. Brüderkrankenhaus St. Josef Paderborn, Deutschland; 12. Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Klinikum Südstadt Rostock, Deutschland; 13. Praxisnetzwerk Hämatologie und interistische Onkologie, Troisdorf, Deutschland; 14. Onkologische Schwerpunktpraxis Heidelberg, Deutschland; 15. Onkologische Praxis Kurfürstendamm, Berlin, Deutschland; 16. MVZ für Onkologie und Hämatologie im Rhein-Kreis, Neuss, Deutschland; 17. St. Georg Klinikum Eisenach, Deutschland; 18. Pierre Fabre Pharma GmbH, Freiburg, Deutschland; 19. Asklepios Tumorzentrum Hamburg, AK Altona, Deutschland; 20. Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz; 21. Abteilung für Klinische Onkologie, Medizinische Universität Graz, Österreich; 22. HOPE-Onkologische Schwerpunktpraxis, Hamburg, Deutschland; 23. Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; 24. Abteilung für Onkologie, Universitätsspital und Universität Lausanne, Schweiz; 25. Innere Medizin II, Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich; 26. Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Österreich; 27. Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie (CCM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

EINLEITUNG

Rationale und Hintergrund

- BRAF^{V600E}-Mutationen werden in 8-12% der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) detektiert und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert.^{1,2}
- Die zielgerichtete Zweifachblockade bestehend aus dem BRAF-Kinase-Inhibitor Encorafenib und dem anti-EGFR-Antikörper Cetuximab stellt den neuen Standard in der Therapie des vorbehandelten BRAF^{V600E}-mutierten mCRC dar (EU-Zulassung Juni 2020, Zulassung in der Schweiz Dezember 2020).³⁻⁵
- Die BEACON CRC Studie zeigte ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 8,4 Monaten im Behandlungsarm unter Encorafenib und Cetuximab (zweiter Datenschnitt: 9,3 Monate) und eine Ansprechrate (ORR) von 20% (beide Datenschnitte) bei Behandlung mit dieser Chemotherapie-freien Kombination.^{5,6}
- Das beobachtete Verträglichkeitsprofil war konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil der beiden Substanzen.^{5,6}
- Da Ergebnisse aus Zulassungsstudien auf einem selektierten Patientenkollektiv basieren, untersucht die vorliegende nicht-interventionelle Studie (NIS) BERING^{CRC} die Behandlung mit Encorafenib plus Cetuximab unter Real-World-Bedingungen in einem breiteren Patientenkollektiv.

METHODEN

Studiendesign

- Multi-zentrische, multi-nationale, prospektive, nicht-interventionelle Studie
- 500 erwachsene Patienten gemäß Fachinformation (d.h. mit BRAF^{V600E}-mutiertem, metastasiertem CRC, nach systemischer Vorbehandlung)
- Ca. 100 aktive Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz
- Eine erste Analyse der Patienten- und Krankheitscharakteristika ist auf Basis der ersten 40 Patienten geplant

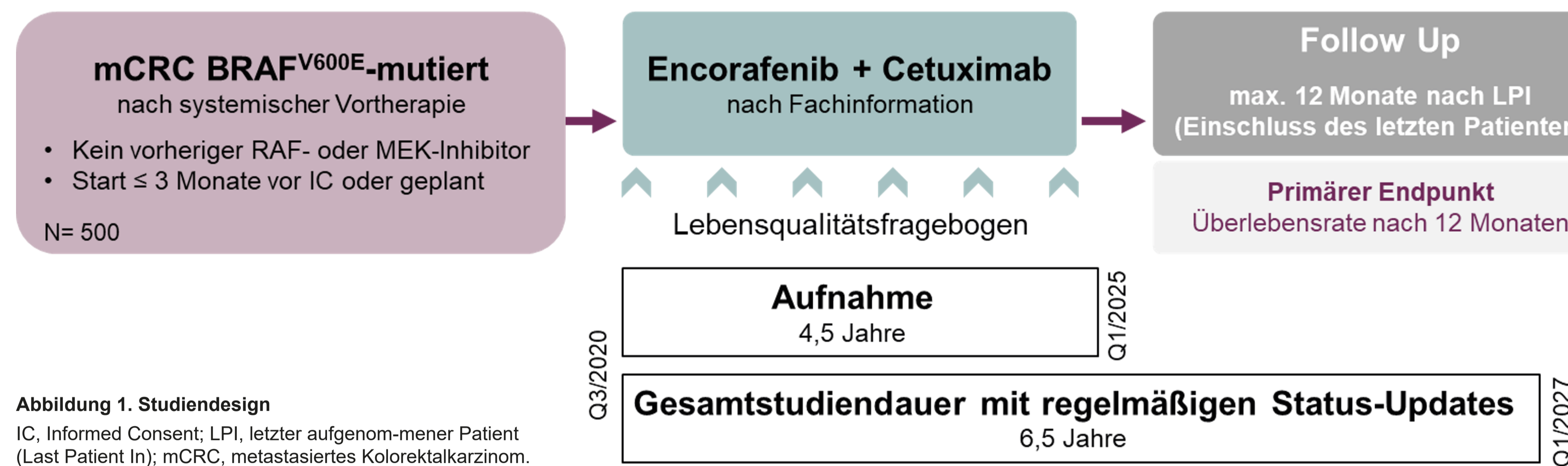


Abbildung 1. Studiendesign
IC, Informed Consent; LPI, letzter aufgenommen-er Patient (Last Patient In); mCRC, metastasiertes Kolorektalkarzinom.

STUDIENZIELE

Primäres Ziel

Bestimmung der Wirksamkeit der Zweifachblockade aus Encorafenib und Cetuximab. Primäre und sekundäre Endpunkte sind in **Tabelle 1** aufgelistet.

Primärer Endpunkt
• Überlebensrate nach 12 Monaten
Sekundäre Endpunkte
• Patienten- und Krankheitsprofile zur Baseline
• Therapien vor und nach der Zweifachblockade
• Grund für die Therapiewahl
• Behandlungsdetails (inkl. Dauer und Intensität)
• OS, PFS, TTP, BOR, ORR, DoR, DCR, DoDC
• „Patient-reported Outcome“ Parameter (EORTC QLQ-C30)
• Therapiezufriedenheit von Patient und Arzt
• Sicherheit und Verträglichkeit der Zweifachblockade
• Einfluss prognostischer Faktoren auf Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität

Tabelle 1. Primäre und sekundäre Endpunkte
OS, Gesamtüberleben; PFS, Progressions-freies Überleben; TTP, Zeit bis zur Progression; BOR, bestes Gesamtansprechen; ORR, Gesamtansprechrate; DoR, Dauer des Ansprechens; DCR, Krankheitskontrollrate; DoDC, Dauer der Krankheitskontrolle.

LITERATUR

- 1 Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
- 2 Modest DP et al. Outcome according to KRAS, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016;27(9):1746-53.
- 3 European Medicines Agency. BRAFTOVI® (encorafenib) Summary of Product Characteristics. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_en.pdf. Letzter Zugriff: Juli 2021.
- 4 Swissmedic Authorisations. Abrufbar unter: <https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/stab/journal/swissmedic-journal122020.pdf.download.pdf/Swissmedic%20Journal%2012-2020.pdf>. Letzter Zugriff: Juli 2021.
- 5 Tabernero J et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(4):273-84.
- 6 Kopetz S et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(17):1632-43.

FINANZIERUNG & INFORMATION

Diese Studie wird finanziert durch Pierre Fabre Pharma GmbH (Freiburg, Deutschland), Pierre Fabre Pharma Austria (Wels, Österreich) und Pierre Fabre Pharma AG (Allschwil, Schweiz).
ClinicalTrials.gov Registrierung: NCT04673955



EIGNUNGSKRITERIEN

Einschlusskriterien

- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten
- Geschäftsfähiger Patient ≥ 18 Jahre
- mCRC mit einer BRAF^{V600E}-Mutation, nach systemischer Vortherapie
- Entscheidung, den Patienten mit der Zweifachblockade (Encorafenib und Cetuximab) gemäß der derzeitigen Fachinformation und per Verschreibung zu behandeln; diese Entscheidung wurde vor und unabhängig vom Einschluss in die Studie getroffen
- Die Behandlung mit der Zweifachblockade (Encorafenib und Cetuximab) wurde ≤ 3 Monaten vor der schriftlichen Einwilligungserklärung für diese Studie begonnen oder ist in naher Zukunft geplant

Ausschlusskriterien

- Mehr als 2 vorherige Systemtherapien im metastasierten Setting (eine adjuvante Systemtherapie mit einem Rezidiv ≤ 6 Monate wird als Therapielinie im metastasierten Setting gezählt; eine Erhaltungstherapie wird nicht als separate Therapielinie im metastasierten Setting gezählt)
- Vorherige Behandlung mit einem RAF-Inhibitor oder einem MEK-Inhibitor
- Vorliegen einer Kontraindikation für die Zweifachblockade (Encorafenib und Cetuximab) entsprechend Fachinformation
- Derzeitige oder vorgesehene Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie
- Derzeitige oder vorgesehene systemische Behandlung einer anderen Tumorerkrankung, neben dem metastasierten Kolorektalkarzinom
- Inhaftierte / zwangsweise festgehaltene Personen.

Offenlegung Interessenskonflikte

Koeberle D: Beratungs- bzw. Gutachterstätigkeit, Advisory Board Pierre Fabre; Honorare, Institutionelle Honorare für Advisory Board.
Stintzing S: Anstellungsverhältnis oder Führungsposition, Charité - Universitätsmedizin Berlin; Beratungs- bzw. Gutachterstätigkeit & Honorare, AMGEN, Bayer, BMS, ESAI, Lilly, Merck KGaA, MSD, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Servier, Taiho, Takeda; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen, Merck KGaA, Pierre Fabre, Servier, Roche.

STUDIENFORTSCHRITT

Seit Beginn der BERING^{CRC}-Studie bis Juli 2021 wurden 66 Studienzentren in Deutschland und Österreich aktiviert. Die Studierweiterung in die Schweiz wird derzeit vorbereitet. Der erste Patient wurde im September 2020 aufgenommen. Seither wurden 38 Patienten aufgenommen (**Tabelle 2**).

	Anzahl
Geplante Studienzentren	Ca. 100
Aktivierete Studienzentren	66
Dokumentierende Zentren	25
Aufgenommene Patienten	38

Tabelle 2. Studienfortschritt in Deutschland und Österreich.