

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Für Sie gelesen: Regorafenib plus
best supportive care versus placebo
plus best supportive care in Asian
patients with previously treated
metastatic colorectal cancer
(CONCUR): a randomised
double-blind, placebo-controlled
phase-3 trial.**

Baminger H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*
2015; 13 (3), 25-26

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase-3 trial

Li J et al., *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29

Einleitung

Während der letzten Jahrzehnte ist die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms (KRK) weltweit gestiegen [1]. Patienten mit einem metastasierenden KRK (mKRK) wird typischerweise eine Chemotherapie (Fluoropyrimidine plus Oxaliplatin oder Irinotecan) angeboten und sie erhalten biologische Wirkstoffe, die auf VEGF oder EGFR abzielen [2, 3].

Regorafenib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Multikinaseinhibitor, der über die Hemmung verschiedener Kinasen (VEGFR, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR) antitumoral und antiangiogenetisch wirkt [4]. In der internationalen randomisierten Phase-III-Studie CORRECT zeigte sich bei einer zusätzlichen Regorafenib-Monotherapie zur „Best Supportive Care“ versus Placebo plus „Best Supportive Care“ eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) bei Krankheitsprogression nach Standardbehandlung (HR: 0,77; 95 % CI: 0,64–0,94; $p = 0,0052$) [5].

Im Unterschied zur CORRECT-Studie wurde in die CONCUR-Studie eine rein asiatische Population einbezogen, um festzustellen, ob sich die positiven Ergebnisse der CORRECT-Studie auf eine solche Population mit mKRK übertragen lassen.

Methode

Die randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie CONCUR untersuchte Regorafenib in 25 Zentren bei asiatischen Patienten, die älter als 18 Jahre alt und an progredientem mKRK erkrankt waren und mindestens zwei vorhergehende Therapielinien erhalten hatten oder die Stan-

dardtherapie nicht tolerierten [6]. Zu den Einschlusskriterien zählten weiters ein ECOG-Performance Status von 0 oder 1, eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten sowie adäquate Knochenmark-, Leber- und Nierenfunktionen.

Neben einer „Best Supportive Care“ erhielten die Patienten nach einer 2:1-Randomisierung entweder 160 mg Regorafenib ($n = 136$) oder Placebo ($n = 68$) jeweils an Tag 1 bis 21 in 28-tägigen Zyklen. Das mediane Patientenalter belief sich auf 57,5 bzw. 55,5 Jahre im Regorafenib- bzw. Placebo-Arm. Das Gesamtüberleben war als primärer Endpunkt definiert, sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), der Anteil der Patienten, die eine objektive „overall response“ erreichten, und der Anteil an Patienten, die eine Krankheitskontrolle erreichten. Die Daten wurden auf einer Intention-to-treat-Basis analysiert.

Ergebnisse

Von 243 gescreenten Patienten wurden 204 Patienten randomisiert entweder Regorafenib (136; 67 %) oder Placebo (68; 33 %) zugeordnet. Das mediane OS im Regorafenib-Arm war mit

8,8 (95 % CI: 7,3–9,8) vs. 6,3 Monaten (95 % CI: 4,8–7,6) unter Placebo signifikant länger (HR: 0,55; 95 % CI: 0,40–0,77; $p = 0,00016$). Auch für das PFS wurde mit 3,2 Monaten (95 % CI: 2,0–3,7) vs. 1,7 Monaten (95 % CI: 1,6–1,8) eine signifikante Verlängerung im Regorafenib-Arm gezeigt (HR: 0,31; 95 % CI: 0,22–0,44; $p < 0,0001$). Die Erkrankungskontrollrate (DCR) belief sich auf 51,5 vs. 7,4 Prozent ($p < 0,0001$). Zu einem partiellen Ansprechen bzw. einer Krankheitsstabilisierung kam es bei 4,4 bzw. 45,6 Prozent der Patienten unter Regorafenib. Medikamentenbezogene Nebenwirkungen traten bei 132 von 136 Patienten (97 %) unter Regorafenib und bei 31 von 68 Patienten (46 %) unter Placebo auf. Die häufigsten $\geq$ Grad 3-Nebenwirkungen unter Regorafenib vs. Placebo waren Hand-Fuß-Hautreaktionen (16 % vs. 0 %), Hypertonie (11 % vs. 3 %), Hyperbilirubinämie (7 % vs. 1 %), Hypophosphatämie (7 % vs. 0 %), makulopapulöser Hautausschlag (4 % vs. 0 %) sowie erhöhte Laborwerte für Alanin-Aminotransferase (7 % vs. 0 %), Aspartat-Aminotransferase (6 % vs. 0 %) und Lipase (4 vs. 1 %).

Diskussion

Die vorliegende Studie CONCUR ist die zweite Phase III-Studie, welche einen OS-Benefit unter einer Regorafenib-Behandlung bei Patienten mit mKRK, bei welchen die bisherige Standardbehandlung fehlschlug, zeigt. Für diese Population existieren nur wenige

Tabelle 1: Phase-III-Studien CONCUR vs. CORRECT (mod. nach [5, 6])

	CONCUR*	CORRECT*
n	204	760
Gesamtüberleben (in Mo)	8,8 vs 6,3	6,4 vs 5,0
HR (95 % CI)	0,55 (0,395–0,765)	0,79 (0,66–0,94)
p	< 0,0002	< 0,0038
progressionsfreies Überleben (in Mo)	3,2 vs 1,7	1,9 vs 1,7
HR (95 % CI)	0,311 (0,222–0,435)	0,49 (0,42–0,58)
p	< 0,0001	< 0,0001
Erkrankungskontrollrate (in %)	51,5 vs. 7,4	41,0 vs. 14,9
p	< 0,0001	< 0,000001

* jeweils Regorafenib vs. Placebo + Best Supportive Care; Mo = Monate

Behandlungsoptionen. Der aufgezeigte Benefit von Regorafenib bei CONCUR ist konsistent mit den Ergebnissen bei der großteils nicht-asiatischen Population bei der Phase III-Studie CORRECT [5, 1] (Tabelle 1). Die Überlegenheit von Regorafenib gegenüber Placebo wurde durch die Analyse des OS, des PFS, der Krankheitskontrollrate und der Tumorresponse bestätigt.

Die vorliegenden neuen Daten untermauern somit den Stellenwert von Regorafenib als wichtige Therapieoption für Patienten mit progredienter Erkrän-

kung nach einer bisherigen Standardbehandlung.

Literatur:

1. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688–94.
2. Ku G, Tan IB, Yau T et al. Management of colon cancer: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2012. *Lancet Oncol* 2012; 13: e470–81.
3. Hyodo I, Suzuki H, Takahashi K et al. Present status and perspectives of colorectal cancer in Asia: Colorectal Cancer Working Group report in 30th Asia-Pacific Cancer Conference. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40 (suppl 1): i38–43.
4. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent pre-clinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129: 245–55.

5. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.

6. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29.

7. Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* 2015; 33: 740–50.

Fachkurzinformation siehe unten

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)