

Regorafenib zur Behandlung von metastasiertem Kolorektalkarzinom und gastrointestinalen Stromatumoren

T. Brodowicz, W. Eisterer, W. Scheithauer, J. Thaler

Mit Kommentar von Prof. Dr. B. Kasper

Interdisziplinäres Tumorzentrum Mannheim (ITM), Universitätsmedizin Mannheim

ZUSAMMENFASSUNG

Regorafenib wurde durch gezielte Modifikation von Sorafenib entwickelt und hat ein breiteres antiangiogenetisches Wirkspektrum. Der oral bioverfügbare Multikinaseinhibitor hemmt alle drei VEGF-Rezeptortypen, TIE2-Rezeptoren sowie weitere an Proliferation und Signaling beteiligte Rezeptoren und Kinasen.

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie CORRECT bei 760 mehrfach vorbehandelten Patienten mit metastasierten Kolorektalkarzinomen verlängerte der Kinasehemmer das mediane Gesamtüberleben signifikant (6,4 vs. 5,0 Monate, $p=0,0038$). Das Sterberisiko war nach einer aktualisierten Auswertung um 21 Prozent reduziert (Hazard Ratio [HR] 0,79). Dabei erwies sich die Substanz auch nach Versagen anderer VEGF-Therapien inklusive Bevacizumab als wirksam. Außerdem war die Wirksamkeit unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus.

Die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie GRID untersuchte Regorafenib versus Plazebo bei 199 Imatinib- und Sunitinib-vortherapierten Patienten mit metastasierten/inoperablen gastrointestinalen Stromatumoren. Regorafenib verlängerte das progressionsfreie Überleben um fast vier Monate (4,8 vs. 0,9 Monate, HR = 0,27; 95% CI 0,19-0,39; $p<0,0001$). Die klinisch sehr relevante Tumorkontrollrate, definiert als Remissionen und Stabilisierungen über ≥ 16 Wochen, war verfünffacht (52,6 vs. 9,1%, $p<0,0001$).

In beiden Phase-III-Studien gab es keine vollständige Remissionen und nur selten partielle Remissionen. Der therapeutische Vorteil beruht daher im Wesentlichen auf einem hohen Anteil an Krankheitsstabilisierungen (42,8% in der CORRECT-Studie und 71,4% in der GRID-Studie).

Häufige, aber meist beherrschbare Nebenwirkungen sind Fatigue, Hand-Fuß-Hautreaktion, Diarrhoe und als klassenspezifischer Effekt der VEGFR-Hemmung Hypertonie. Die Hepatotoxizität der Substanz erfordert ein sorgfältiges Monitoring und gegebenenfalls Therapiepausen und Dosisanpassungen.

1. Einleitung

Für Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC) stehen diverse Chemotherapieregime mit den drei Basistherapeutika Oxaliplatin, Irinotecan und einem Fluoropyrimidin, entweder 5-Fluorouracil (5-FU) plus Leucovorin oder Capecitabin, zur Verfügung (FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI bzw. FOLFOXIRI). Diese Regime können mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab und im Falle von KRAS-Wildtyp-Tumoren auch mit einem der Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab oder Panitumumab kombiniert werden. Nach Ausschöpfen dieser Therapieoptionen gab es bis vor Kurzem keine etablierte Dritt- oder Viertlinientherapie.

Auch bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) gab es bis vor Kurzem keine etablierte Standardtherapie in der Dritt-

line, wenn nach den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Imatinib und Sunitinib eine Progression erfolgte.

Der Multikinasehemmer Regorafenib zeigte in zwei Phase-III-Studien gegenüber Plazebo eine progressionsverzögernde bzw. lebensverlängernde Wirkung bei stark vorbehandelten Patienten, einerseits in der CORRECT-Studie beim metastasierten CRC (Grothey *et al.* 2013), andererseits in der GRID-Studie beim metastasierten/inoperablen GIST (Demetri *et al.* 2013a).

2. Wirkmechanismus

Der oral bioverfügbare Multikinasehemmer Regorafenib wurde im Rahmen eines gezielten Derivatisierungsprogrammes zur Potenzoptimierung von Diphenylharnstoffderivaten

Eigenschaften von Regorafenib

Regorafenib wird für 21 Tage verabreicht, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause. Die empfohlene Startdosierung beträgt einmal täglich 160mg gemeinsam mit einem fettarmen Frühstück. Je nach individueller Verträglichkeit kann die Dosis entsprechend den Angaben in der Fachinformation angepasst werden.

Aufnahme und Verteilung

Orale Bioverfügbarkeit	69–83%
C_{\max}	3,9µg/ml
t_{\max}	4 Stunden
$t_{1/2}$	28 Stunden (14 bis 58 Stunden)
Serumproteinbindung	99,5%

Metabolisierung und Elimination

Regorafenib wird durch CYP3A4 und UGT1A9 metabolisiert. Aktive Hauptmetabolite sind M-2 (N-Oxid, $t_{1/2}$ 25 Stunden) und M-5 (N-Oxid und N-demethyliert, $t_{1/2}$ 51 Stunden). Innerhalb von zwölf Tagen werden 71% über die Faeces (davon 47% unveränderter Form und 24% als Metabolite) und 19% im Urin (17% als Glucuronid) ausgeschieden.

entwickelt. Die Substanz ist strukturell eng verwandt mit dem bereits seit Längerem zugelassenen Kinasehemmer Sorafenib und unterscheidet sich von diesem nur durch die Einführung eines Fluoratoms am zentralen Phenylring (siehe Abbildung 1, Strumberg & Schultheis 2012).

Malignes Tumorwachstum wird durch verschiedene Schlüsselmechanismen kontrolliert und gesteuert. Dazu zählen die Neoangiogenese, die Aktivierung von Rezeptor-Tyrosinkinasen, die in die Signaltransduktion eingreifen, sowie Veränderungen des Tumormikromilieus (tumor microenvironment). Beispielhaft beschrieben sind die Aktivierung von Tyrosinkinase-Rezeptoren von vaskulärem endotheliale Wachstumfaktor (VEGFR), Fibroblasten-Wachstumfaktor-Rezeptor (fibroblast growth factor, FGFR) und Thrombozyten-abgeleitetem Wachstumfaktor-Rezeptor (platelet-derived growth factor, PDGFR) für den Prozess der Neoangiogenese (Carmeliet & Jain 2000). Regorafenib besitzt einen einzigartigen Wirkmechanismus, der durch die Hemmung angiogener, stromaler und onkogener Rezeptor-Tyrosinkinasen zustande kommt.

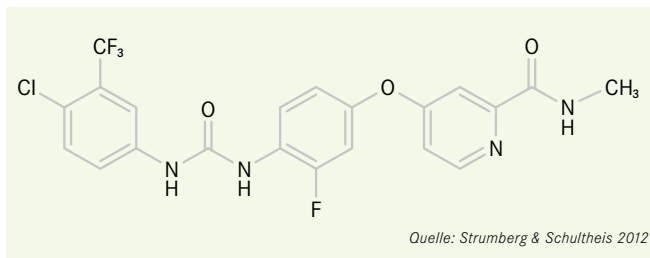


Abbildung 1: Chemische Struktur von Regorafenib

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Regorafenib zahlreiche Signalwege des Tumorwachstums zu hemmen vermag – darunter alle drei Rezeptoren für VEGF (VEGFR 1–3), die eine wichtige Rolle bei der Angiogenese (Blutversorgung) des Tumors spielen (Wilhelm *et al.* 2011; siehe Abbildung 2). Daneben inhibiert Regorafenib auch TIE-2-Rezeptoren, die gleichfalls maßgeblich an der Angiogenese beteiligt sind. Der Multikinasehemmer hat daher eine breitere antiangiogenetische Wirkung als eine ausschließliche VEGF(R)-Inhibition.

Regorafenib blockiert außerdem verschiedene intrazelluläre onkogene Kinasen (RAF-1, BRAF und dessen mutierte Form BRAF^{V600E}, p38-MAPK) sowie Kinasen der Mikroumgebung der Tumorzelle, darunter KIT, RET, FLT-3, PDGFR- α und FGFR-1. Der Multikinasehemmer greift also gleichzeitig auf drei Ebenen in onkogene Steuerungs- und Proliferationsprozesse ein (Strumberg & Schultheis 2012): Angiogenesehemmung, Proliferationshemmung sowie Inhibition des Signaling in der Tumormikroumgebung.

3. Pharmakokinetik

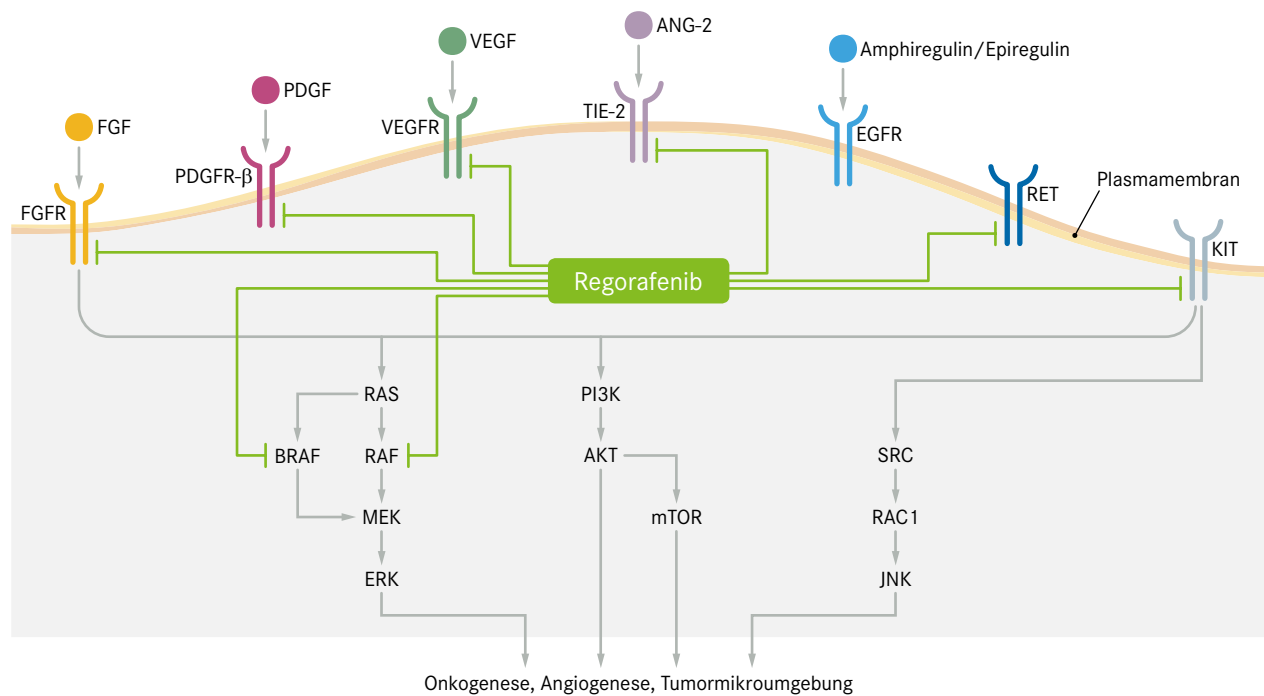
Die Daten zur Pharmakokinetik wurden, sofern nicht anders angegeben, der Fachinformation der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entnommen (<http://www.ema.europa.eu/ema>; Fachinformation Stand Juli 2014). Die pharmakokinetischen Daten von Regorafenib wurden im Rahmen einer Phase-I-Studie mit einem 21/7-Schema (21 Tage on, sieben Tage off) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren an Tag 1 bzw. 21 erhoben (Mross *et al.* 2012).

Resorption und Verteilung. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Regorafenib-Tabletten liegt im Vergleich zu einer oralen Lösung bei 69–83%. Nach einmaliger Gabe von vier Tabletten (160mg) wird eine maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) von 2,5µg/ml nach einer medianen Zeit von vier Stunden erreicht. Die mittlere „area under the curve“ (AUC) beträgt 70,4µg•h/ml. Im Steady State erreicht Regorafenib einen C_{\max} -Wert von 3,9µg/ml entsprechend einer AUC von 58,3µg•h/ml.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit ist die AUC gegenüber der Nüchtereinnahme um 48% erhöht und die der Metaboliten M2 und M5 um 20 bzw. 51%, gemeinsam mit einem fettarmen Frühstück um 36% (Regorafenib), 40% (M2) bzw. 23% (M5). Der Multikinasehemmer unterliegt der enterohepatischen Rezirkulation, bei täglicher Einnahme treten mehrere Plasmakonzentrationsspitzen auf. Die Plasmaproteinbindung ist hoch (99,5%).

Metabolismus und Elimination. Die Substanz wird hauptsächlich in der Leber über Cytochrom-P450 (CYP) 3A4 und Uridindiphosphat-Glukuronosyltransferase (UGT) 1A9 metabolisiert. Hauptmetabolite im Steady State sind das N-Oxid (M2) und das N-Oxid-N-Demethyl-Derivat (M5). Beide haben in vitro ähnliche pharmakologische Aktivität, erreichen ähnliche Plasmaspiegel wie Regorafenib und zeigen hohe Plasmaproteinbindung (99,8 bzw. 99,95%).

Nach einer 160mg-Einzeldosis betrug die Halbwertszeit für Regorafenib 28 Stunden, für den M2-Metaboliten 25 Stunden und für M5 51 Stunden.



AKT=Proteinkinase B, ANG-2=Angiopoietin-2, BRAF=RAF-Isoform B, EGFR=Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, ERK=Extracellular-signal regulated kinases, FGF(R)=Fibroblasten-Wachstumsfaktor-(Rezeptor), JNK=c-Jun-N-terminale Kinasen, MAPK=Mitogen-aktivierte Kinase, MEK=MAPK/ERK-Kinase, mTOR=Mammalian Target of Rapamycin, PI3K=Phosphatidylinositol-3-Kinase, RAC1=RAS-ähnliches G-Protein (Ras-related C3-Botulinum-Toxin-Substrat 1, Ras-Like Protein TC25), RAF=Serin-Threonin-Kinase, RAS=G-Protein (Rous sarcoma virus proto-oncogene), RET=Rezeptor der Cadherin-Familie (rearranged during transfection proto-oncogene), SRC=zytosolische Tyrosinkinase (Rous sarcoma virus proto-oncogene), TIE-2=Angiopoietin-2-Rezeptor (tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domain-2), VEGF(R)=Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-(Rezeptor)

Quelle: nach Wilhelm et al. 2011

Abbildung 2: Wirkung von Regorafenib über rezeptorgebundene und zytosolische Kinasen

Nach Verabreichen von 120mg radiomarkiertem Regorafenib fanden sich innerhalb von zwölf Tagen 71% der Dosis in den Faeces (47% unverändert und 24% als Metabolite) wieder. Im Harn fanden sich 19% der Dosis, davon 17% in glukuronidierter Form.

Arzneimittelinteraktionen

Wirkungen von Regorafenib. Die Substanz inhibiert folgende CYP-Isoenzyme mit K_i -Werten im Bereich von 0,6 bis 16,4 μ M: 2C8, 2C9, 2B6, 3A4 und 2C19. Der Metabolit M2 hemmt die CYP-Isoenzyme 2C9, 2C8, 3A4, 2D6 und M5 hemmt CYP2C8. In einer Substratstudie war die Wirkung von Regorafenib auf Prüfsubstrate (CYP2C8 Rosiglitazon; CYP2C9 S-Warfarin; CYP2C19 Omeprazol; CYP3A4 Midazolam) klinisch nicht relevant.

UGT1A9 und 1A1 werden von Regorafenib und von beiden Metaboliten in therapeutisch relevanten Konzentrationen inhibiert. Irinotecan ist ein UGT-1A1-Substrat. Wenn Irinotecan fünf Tage nach der letzten von sieben täglichen Regorafenib-Dosen gegeben wurde, war die AUC von Irinotecan um 28% und dessen aktiven Metaboliten SN-38 um 40% erhöht.

Der Multikinasehemmer inhibiert des Weiteren die Transporter ABCG2 (Breast Cancer Resistance Protein, IC_{50} 40-70nM) und ABCB1 (P-Glykoprotein; IC_{50} 2 μ M).

Wirkung von CYP-3A4-Induktoren. Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600mg) reduzierte bei 20 gesunden Probanden die AUC von Regorafenib um 50% und steigerte die des Metaboliten M5 um 264%. Die gleichzeitige Gabe starker CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital Primidon, Bosentan und Johanniskraut-(Hypericum)-Präparaten sollte vermieden werden.

Wirkung von CYP-3A4-Inhibitoren. Die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors (400mg Ketoconazol) mit einer 160mg-Einzeldosis erhöhte die mittlere AUC von Regorafenib um 33% und senkte die der beiden Metaboliten um 93%. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil, Makroliden (ohne Azithromycin), HIV-Protease-Inhibitoren, Cimetidin sowie Grapefruit(-saft) sollte vermieden werden.

Spezielle Patientengruppen

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit. Im Tierversuch war sowohl die weibliche als auch die männliche Fertilität beeinträchtigt. Ferner erwies sich die Substanz im Tierexperiment bereits in niedrigeren Dosierungen als den beim Menschen eingesetzten als teratogen und embryolethal. Bei Ratten und Mäusen treten sowohl

Regorafenib als auch seine Metaboliten in die Milch über. Während der Behandlung und bis zu zwei Monate danach sollte eine wirksame Kontrazeption erfolgen.

Pädiatrische Patienten. Bei Ratten und Hunden wurden bei 25 bzw. 43% der Humandosis Dentinveränderungen und Angiektasen beobachtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Regorafenib wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Geriatrische Patienten. Im Studienprogramm waren 39% der Patienten über 65 und acht Prozent über 75 Jahre alt. Es gibt keine Hinweise auf Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit gegenüber jüngeren Patienten.

Leberinsuffizienz. Bei Patienten mit Leberzellkarzinomen und bei milder bis moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B bzw. C) war die mittlere Regorafenib-Exposition bzw. die seiner Metaboliten genauso wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch sollte ein engmaschiges Monitoring erfolgen. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist die Substanz nicht empfohlen.

Niereninsuffizienz. Bei leichter Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatinin-Clearance 60–89ml/min/1,73m²) ist die Exposition ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–59ml/min/1,73m²) gibt es nur limitierte Daten. Bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung wurde Regorafenib nicht untersucht.

Monitoring. Aufgrund der Hepatotoxizität sind vor Therapiebeginn und während der ersten zwei Monate mindestens alle zwei Wochen Leberfunktionstests (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT] und Bilirubin) erforderlich. Bei Patienten mit erhöhten Leberwerten muss bis zur Normalisierung (< dreifach erhöht) wöchentlich kontrolliert werden. Bei Lebertoxizität muss die Therapie zeitweise pausiert und mit geringerer Dosis fortgesetzt bzw. in Abhängigkeit von Persistenz und Schweregrad abgebrochen werden (Richtlinien siehe 7. Dosierung).

Die Gerinnungsparameter (International Normalized Ratio, INR) sollten kontrolliert werden. Bei Patienten mit schweren Blutungen muss Regorafenib abgesetzt werden.

Während der ersten sechs Wochen muss der Blutdruck wöchentlich und danach zumindest in jedem Zyklus kontrolliert werden. Bei schwerer oder nicht kontrollierbarer Hypertonie muss Regorafenib pausiert oder abgesetzt werden.

4. Pharmakodynamik

4.1. Präklinische Pharmakodynamik

Regorafenib wurde in mehreren Tumor-Xenograft-Modellen untersucht. Eine einmal tägliche Verabreichung von 10mg/kg zeigte eine deutliche Abnahme der Extravasation von Gadomer

in einem Ratten-GS9L-Glioblastom-Tumor-Xenograft-Modell. In einer Dosisfindungsstudie von viermal täglichem Regorafenib persistierte der pharmakodynamische Effekt bis 48 Stunden nach der letzten Gabe und korrelierte mit der Wachstumshemmung.

Eine signifikante Abnahme der Tumorgefäßstruktur wurde in einem kolorektalen Xenograft-Modell unter viermal täglicher Applikation von 10 und 30mg/kg beobachtet. Darüber hinaus trat eine deutliche dosisabhängige Wachstumshemmung in verschiedenen humanen Xenograft-Modellen (Brustkrebs MDS-MB-231, Nierenzellkarzinom 786O) zutage. Parallel konnten pharmakodynamische Untersuchungen in Brustkrebsmodellen eine Abnahme der Ki-67-Färbung und eine Reduktion der Phosphorylierung von Kinase 1 und 2 nachweisen (*Wilhelm et al. 2011*).

4.2. Klinische Pharmakodynamik

Regorafenib wurde sowohl beim kolorektalen Karzinom als auch bei anderen onkologischen Entitäten in Phase-I-Studien getestet (*Strumberg et al. 2012, Mross et al. 2012*, siehe auch **Tabelle 1**).

4.2.1. Dosiseskaltungsstudie bei soliden Tumoren

In einer erstmalig am Menschen durchgeführten Phase-I-Dosiseskaltungsstudie wurden 53 Patienten inkludiert (*Mross et al. 2012*). Alle Patienten waren Kaukasier mit verschiedenen Tumorentitäten, die nach Ausschöpfung der Standardtherapien eine Krankheitsprogredienz aufwiesen. Die Patienten wiesen im Durchschnitt drei vorhergehende Systemtherapien auf (Bereich 0-9). Die häufigste Tumorentität war das Kolorektalkarzinom (n=16). Es wurden acht Kohorten mit Dosen von 10–220mg Regorafenib täglich behandelt.

Die relative Bioverfügbarkeit betrug zwischen 70% für die 20mg-Tablette bis 83% für die 100mg-Tablette. In weiterer Folge wurden Dosisniveaus von 120, 160 und 220mg untersucht. Alle Patienten in Kohorte 1 tolerierten die vorgesehene Dosis von 120mg problemlos. Alle Patienten der Kohorte 1 (120mg) wurden in Kohorte 2 (160mg) überführt. Dosislimitierende Toxizitäten (Hand-Fuß-Hautreaktion, HFSR) wurden bei zwei Patienten unter 220mg beobachtet. Im weiteren Verlauf zeigten sich bei zwei von zwölf Patienten unter 160mg Regorafenib dosislimitierende Toxizitäten gegenüber fünf von zwölf Patienten unter 220mg Regorafenib.

4.2.2. Dosiseskaltungsstudie beim Kolorektalkarzinom

In einer weiteren Phase-I-Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem kolorektalen Karzinom behandelt (*Strumberg et al. 2012*). Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie alle Standardtherapien ausgeschöpft. Die mediane Anzahl von Vortherapien betrug vier. Es wurden Dosen zwischen 60–220mg täglich an 21 Tagen von 28 Tage dauernden Zyklen getestet. Insgesamt 38 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, in der Extensionsphase wurden 26 Patienten mit 160mg Regorafenib in Tablettenform behandelt. Mittels dynamischer kontrastmittelverstärkter Perfusions-MRT von reprä-

sentativen Läsionen wurde zu allen Untersuchungszeitpunkten eine verminderte Tumorperfusion relativ zur Baseline und damit eine antiangiogenetische Wirkung der Substanz nachgewiesen.

Auf Basis dieser beiden Studien wurde die Empfehlung für die einmal tägliche Gabe von Regorafenib über 21 Tage eines 28 Tage dauernden Zyklus als optimale Dosis für weiterführende Studien ausgesprochen.

5. Epidemiologie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

In den westlichen Industrienationen ist das kolorektale Karzinom (CRC) eines der häufigsten Malignome überhaupt: 2010 wurden in Deutschland 62 420 Neuerkrankungen dokumentiert (Prognose für 2014: 63900), sodass das CRC hierzulande der zweithäufigste Tumor ist. Männer sind mit 33 800 Fällen etwas häufiger betroffen als Frauen mit 28620 Neudiagnosen. Das CRC ist ein Tumor des höheren Lebensalters: mehr als die Hälfte der Betroffenen erkrankt ab dem 70. Lebensjahr (RKI 2014 http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html, Abruf 30.07.2014). Weltweit gibt es beträchtliche Unterschiede in den Inzidenz- und Mortalitätsraten, ein gemeinsamer Trend zieht sich durch die meisten Datensätze der letzten Jahrzehnte: Bei Zunahme der Inzidenz zeigt sich eine Abnahme der Mortalität.

Nachfolgend sollen mithilfe von Daten aus einem klinischen Krebsregister (Abteilung für Innere Medizin IV, Klinikum Wels-Grieskirchen, 1. Juli 2006 bis März 2013, 740 Patienten mit CRC) Therapie und Prognose einer unselektierten Kohorte im Stadium IV näher beleuchtet werden. Von den 740 Patienten sind 268 (36%) im Stadium IV, 72% davon waren bereits bei Diagnosestellung metastasiert, die verbleibenden 74 Patienten rezidierten im Median 23 Monate nach Diagnosestellung. Das mediane Alter bei Diagnose des Stadiums IV beträgt 69 (34–89) Jahre. Eine Metastasen-chirurgie wurde in 36 Fällen (13,5%) durchgeführt, in einer signifikanten Anzahl von Patienten konnte aufgrund von Alter und Multimorbidität keine tumorspezifische Therapie durchgeführt werden. Die Anzahl der verabreichten Therapielinien ist in **Abbildung 3** dargestellt. Quer über die Therapielinien bestanden die häufigsten Chemotherapieschemata aus 5-FU/LV- oder Capecitabin-Kombinationen mit Irinotecan (n=106) oder Oxaliplatin (n=103) oder aus 5-FU/LV bzw. Capecitabin als Monotherapie (n=106). Antikörpertherapien, zumeist in Kombination mit Chemotherapie, erfolgten mit Bevacizumab (n=123), Cetuximab (n=68) oder Panitumumab (n=50). Das mediane Überleben dieser unselektierten Patientenpopulation im Stadium IV beträgt 575 Tage.

6. Wirksamkeit

6.1. Metastasiertes Kolorektalkarzinom

6.1.1. Regorafenib-Monotherapie

Die CORRECT-Studie ist die pivotale Registrierungsstudie für Regorafenib (Grothey et al. 2013; Van Cutsem et al. 2012). Es

handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in die Patienten mit progredientem, metastasiertem Kolorektalkarzinom eingeschlossen wurden, die vorweg alle bei dieser Tumorentität verfügbaren Standardbehandlungsoptionen, inklusive Biologika, erhalten hatten. Es wurden insgesamt 760 Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Regorafenib (n=505) oder Placebo (n=255) erhielten. Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Studienendpunkte inkludierten das progressionsfreie Überleben (PFS), Remissionsrate, Krankheitskontrollrate (DCR, d.h. Remissionen und Stabilisierungen), Dauer der Krankheitskontrolle sowie Lebensqualität. Der primäre Studienzielendpunkt, eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Regorafenib, konnte in der Interimsanalyse unter Beweis gestellt werden. Konkret betrug das mediane Gesamtüberleben im Regorafenib-Arm 6,4 Monate versus fünf Monate im Placebo-Arm (p=0,0052; Hazard Ratio [HR]: 0,77), was einer 23-prozentigen Reduktion des Mortalitätsrisikos entspricht (siehe **Tabelle 1** und **Abbildung 4**, Grothey et al. 2013). Auch die sekundären Studienendpunkte sprachen für die Prüfsubstanz: Die HR für das PFS betrug 0,49 (entsprechend einer 51-prozentigen Reduktion des Progressionsrisikos, medianes PFS 1,9 vs. 1,7 Monate, p<0,0001).

In der finalen Analyse mit 97% der Ereignisse wurden die Daten der Interimsanalyse bestätigt (OS 6,4 vs. 5,0 Monate, HR 0,79; p=0,0038, Van Cutsem et al. 2012). Nach sechs Monaten lebten 52,2% jener Patienten, die Regorafenib erhalten hatten, versus 43,1% jener im Placebo-Arm. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 24,1 versus 17,0%.

In einer Subgruppenanalyse basierend auf dem KRAS-Status betrug das mediane PFS im Regorafenib- bzw. Placebo-Arm bei Wildtyp-Konstellation 2,0 versus 1,8 Monate (HR 0,475) und im Falle einer Mutation 1,9 versus 1,7 Monate (HR 0,525). Das mittlere Gesamtüberleben mit Regorafenib versus Placebo betrug bei KRAS-Wildtyp 7,3 vs. 5,0 Monate (HR 0,653) und bei Mutation

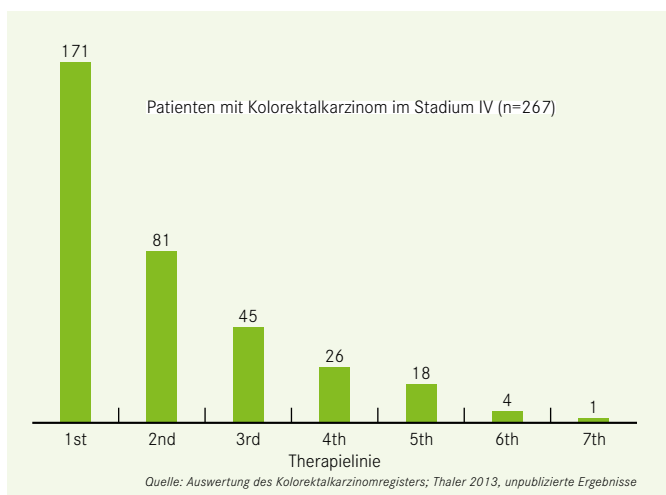


Abbildung 3: Anzahl der Chemotherapielinien vor der Markteinführung von Regorafenib

Tabelle 1: Wirksamkeit von Regorafenib-Monotherapie bei soliden Tumoren und CRC

Studie	Referenz	Phase	Patienten- zahl	PFS	OS	Ansprechen (%)		
						PR	SD	PD
Solide Tumore								
	Shimizu et al. 2010	I	38	k.A.		6	61	k.A.
	Mross et al. 2012		53 (16 mCRC)			6	60	23
Kolorektalkarzinom								
	Strumberg et al. 2012	I	38	107 Tage	k.A.	4	70	26
CORRECT (NCT01103323)	Grothey et al. 2013	III	760 Reg (505) vs. Pzb (255)	1,9 vs. 1,7Mo HR 0,49 p<0,0001	6,4 vs. 5,0Mo* HR 0,79 p=0,0038	1 vs. 0,4	42,8 vs. 14,5	49,5 vs. 80,0
	Van Cutsem et al. 2012*					DCR 41 vs. 14,9%*		

*Aktualisierte Analyse mit 97% der Ereignisse

DCR=Krankheitskontrollrate (Remissionen und Stabilisierungen ≥ 6 Wochen nach Randomisierung); HR=Hazard Ratio; k.A.=keine Angabe; mCRC=metastasiertes Kolorektalkarzinom; Mo=Monate; OS=medianes Gesamtüberleben; PD=Progression; PFS=medianes progressionsfreies Überleben; PR=partielles Ansprechen; Pzb=Plazebo; Reg=Regorafenib; SD=stabile Erkrankung

6,2 versus 5,1 Monate (HR 0,867). Diese Daten belegen, dass Patienten unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus bzw. einer vorangegangenen Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern von Regorafenib über einen bestimmten Zeitraum profitieren (*Van Cutsem et al. 2012, Jeffers et al. 2013*).

Es sollte hervorgehoben werden, dass (auch) in dieser Studie Regorafenib hauptsächlich Krankheitsstabilisierungen und nicht objektive Krankheitsremissionen induzierte. Das therapeutische Potenzial der Substanz stellt also offenbar die Abwendung einer Tumorprogression (DCR 41 vs. 14,9% im Plazebo-Arm) bei akzeptabler Verträglichkeit dar.

Ähnliche Ergebnisse lieferte die in Asien durchgeführte Phase-III-Studie CONCUR bei 204 Patienten mit ECOG Performance-

Status von 0 oder 1, von denen 47% mit bis zu drei Therapielinien vorbehandelt waren. Im Vergleich zu Plazebo reduzierte Regorafenib in dieser Studie das Mortalitätsrisiko um 45% ($p=0,0002$) und das Progressionsrisiko um 69% ($p<0,0001$) (*Li et al. 2014*).

6.1.2. Regorafenib in Kombination mit Chemotherapie

Klinische Prüfungen von Regorafenib in Kombination mit einer konventionellen zytotoxischen Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom werden gegenwärtig durchgeführt (**Tabelle 4**). Schultheis et al. führten eine erste Phase-Ib-Studie bei 45 Patienten mit mCRC (Erst- und Zweitlinientherapie) durch, wobei Regorafenib in Kombination mit

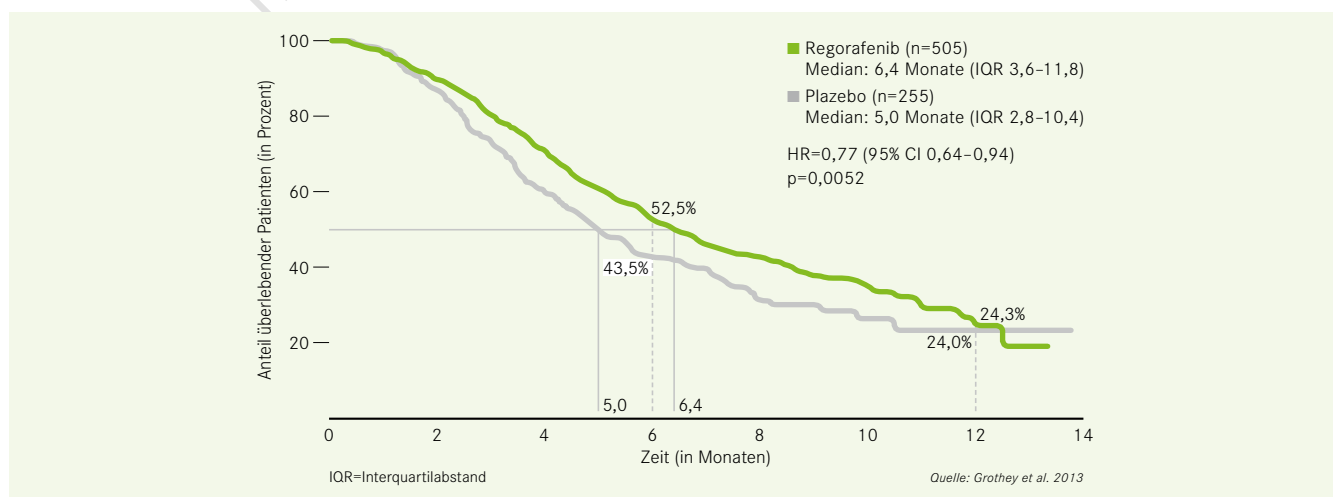
**Abbildung 4:** Phase-III-Studie CORRECT: Gesamtüberleben

Tabelle 2: Wirksamkeit von Regorafenib bei gastrointestinalen Stromatumoren

Studie	Referenz	Phase	Patienten- zahl	PFS	OS	Ansprechen (%)	
						PR	SD
NCT01068769	George et al. 2012 und 2013*	II	33	13Mo*	27Mo*	12	67
						CBR 79%	
GRID NCT01271712	Demetri et al. 2013a	III	199 Reg (133) vs. Pzb (66)	4,8 vs. 0,9Mo HR 0,27 (95% CI 0,19-0,39) p<0,0001	Sterberate 22 vs. 26% p=0,199	4,5 vs. 1,5	71,4 vs. 33,3%
						CBR 52,6 vs. 9,1% p<0,0001	

*aktualisierte Analyse mit median 20 Monaten Follow-up

CBR=clinical benefit rate (Remissionen und Stabilisierungen für ≥ 16 Wochen); HR=Hazard Ratio; k.A.=keine Angabe; Mo=Monate; OS=medianes Gesamtüberleben; PD=Progression; PFS=medianes progressionsfreies Überleben; PR=partielles Ansprechen; Pzb=Plazebo; Reg=Regorafenib; SD=stabile Erkrankung

FOLFOX (n= 25) oder FOLFIRI (n=20) verabreicht wurde. In der FOLFOX-Gruppe fanden sich bei vier der 21 evaluierbaren Patienten partielle Remissionen, bei 14 Krankheitsstabilisierungen und nur bei zwei Patienten eine Progression. In der FOLFIRI-Gruppe zeigten sich bei 17 evaluierbaren Patienten vier partielle Remissionen, elf Stabilisierungen und zwei Progressionen. Die Kombinationstherapie führte zu Grad-3- und -4-Neutropenien bei 28% der Patienten in der FOLFOX-Gruppe und bei 40% jener in der FOLFIRI-Gruppe. Andere Toxizitäten waren mit der Monotherapie vergleichbar (Schultheis et al. 2011).

6.2. Gastrointestinale Stromatumore (GIST)

Bei GIST sind aktivierende Mutationen in KIT und PDGFR- α die primären Treiber der onkologischen Signalgebung. Am häufigsten sind KIT-Exon11-Mutationen (70% aller Mutationen bei GIST). Andere KIT-Mutationen betreffen die Exons 9, 13 und

17, wobei Exon9- und Exon13-Mutationen mit einer schlechteren Prognose verbunden sind (Rajendra et al. 2013). Seltener treten PDGFR- α -Mutationen auf, mehrheitlich in der Kinasedomäne, welche durch Imatinib nicht inhibiert werden.

Für Patienten mit metastasiertem GIST, die nach den beiden Standardtherapeutika Imatinib und Sunitinib eine Progression erleiden, gibt es nur sehr limitierte Therapieoptionen. Da KIT und PDGFR- α von Regorafenib auch erfasst werden, wurde der Multikinasehemmer auch in dieser Tumorentität untersucht.

6.2.1. Phase-II-Studie

In einer multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie von George et al. (2012; NCT01068769) erhielten 33 Patienten mit metastasiertem GIST nach Versagen von Imatinib und Sunitinib den Multikinasehemmer Regorafenib (160mg einmal täglich an den Tagen 1-21 eines vierwöchigen Zyklus). Die Zahl der Vortherapien zusätzlich zu Imatinib und Sunitinib war nicht limitiert, aber

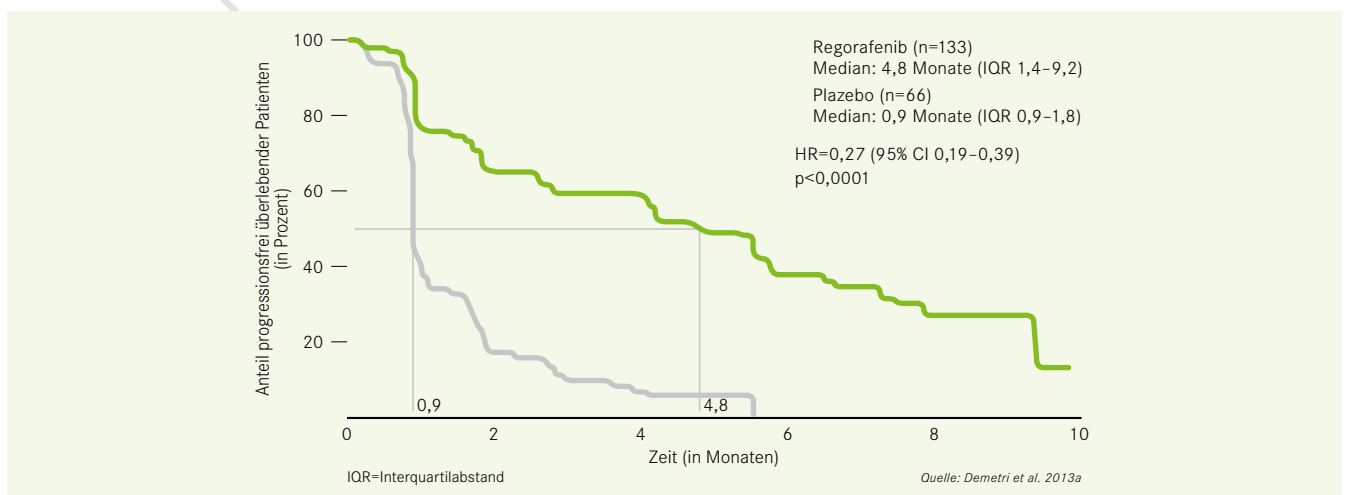
**Abbildung 5:** Phase-III-Studie GRID: Progressionsfreies Überleben im zentralen Review

Tabelle 3: Häufige Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) und Laboranomalien in Phase-III-Studien (nach den common toxicity criteria [CTC])

Toxizitäten (in %)	CORRECT		GRID	
	alle Grade	Grad 3/4	alle Grade	Grad 3/4
Nebenwirkungen				
Fatigue	47	9/<1	39	2/0
HFSR	47	17/0	56	20/0
Diarrhoe	34	7/<1	40	5/0
Alopezie	7	0/0	24	2/0
Heiserkeit	k.A.	k.A.	22	0/0
Anorexie	30	3/0	21	0/0
Stimmstörung	29	<1/0	11	0/0
Hypertonie	28	7/0	49	23/1
Stomatitis/Mukositis	27	3/0	38	2/0
Rash/Abschuppung	26	6/0	18	2/0
Übelkeit	14	<1/0	16	1/0
Gewichtsverlust	14	0/0		
Fieber	10	1/0		k.A.
Laboranomalien				
Thrombozytopenie	13	3/<1		
Hyperbilirubinämie	9	2/0		
Proteinurie	7	1/0		k.A.
Anämie	7	2/<1		
Hypophosphatämie	5	4/0		

HFSR=Hand-Fuß-Hautreaktion; k.A.=keine Angabe
Quelle: Grothey et al. 2013; Demetri et al. 2013a

eine Vorbehandlung mit Sorafenib war ein Ausschlusskriterium.

Die „clinical benefit rate“ (CBR, definiert als Remissionen plus Stabilisierungen für ≥ 16 Wochen; primärer Endpunkt) betrug in der Primärauswertung 79% (95% CI, 61–91%; siehe **Tabelle 2**), darunter vier Patienten mit PR und weitere 22 mit Krankheitsstabilisierungen. Es wurde ein medianes PFS von zehn Monaten beobachtet (95% CI, 8,3–14,9 Monate), und das mediane OS wurde beim Data Cutoff nicht erreicht. In einem Update mit einem medianen Follow-up von 20 Monaten wurden für die Gesamtpopulation ein PFS von 13 Monaten und ein Gesamtüberleben von 27 Monaten beschrieben (George et al. 2013).

Es zeigte sich, dass das PFS bei primären KIT-Exon11-Mutationen länger war als bei Exon9-Mutationen (13 vs. 6 Monate, nicht signifikant). Bei sechs Patienten wurde immunhistochemisch eine Succinatdehydrogenase-Subunit-B-Defizienz (SDHB) nachgewiesen. In dieser Subgruppe gab es zwei PR, und das PFS betrug zwölf Monate. Darüber hinaus wurden die Tumorbiospien von neun Patienten auch auf sekundäre KIT-Mutationen untersucht (7 Exon17-Mutationen und je eine Exon13-

Tabelle 4: Dosismodifikationen**Dosisunterbrechung**

- bei Grad-2-HFSR, das sich binnen sieben Tagen trotz Dosisreduktion nicht bessert
- bei Grad-3-HFSR Unterbrechung für mindestens sieben Tage
- bei symptomatischer Grad-2-Hypertonie
- bei jeder anderen Grad-3- oder -4-Nebenwirkung

Dosisreduktion auf 120mg täglich

- bei Grad-2-HFSR jeder Dauer
- nach Rückbildung von Grad-3/4-Nebenwirkungen
- bei Grad-3-Transaminasen-Erhöhung (5- bis 20-Fach über dem oberen Normwert), nur dann fortsetzen, wenn der potenzielle Nutzen das Hepatotoxizität-Risiko überwiegt

Dosisreduktion auf 80mg täglich

- bei Wiederauftreten von Grad-2-HFSR unter der 120mg-Dosis
- nach Rückbildung von Grad-3/4-Nebenwirkungen unter der 120mg-Dosis, ausgenommen Hepatotoxizität

Dauerhaft absetzen

- wenn die 80mg-Dosis nicht toleriert wird
- bei Erhöhung der Transaminasen auf das >20-Fache des oberen Normwerts
- bei Erhöhung der Transaminasen auf das >3-Fache und von Bilirubin auf das >2-Fache des oberen Normwerts
- bei Wiederauftreten von fünfmal erhöhten Transaminasenwerten trotz Dosisreduktion auf 120mg täglich
- beim vierten Wiederauftreten von Grad-2-HFSR bzw. dritten Wiederauftreten von Grad-3-HFSR
- bei jeder Grad-4-Nebenwirkung

HFSR=Hand-Fuß-Hautreaktion; k.A.=keine Angabe
Quelle: Fachinformation 2013

bzw. Exon18-Mutation). Bei den Patienten mit dokumentierten Exon17-Mutationen betrug das mediane PFS 18 Monate.

6.2.2. Phase-III-Studie GRID

Die randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie GRID untersuchte Regorafenib versus Plazebo in einem Cross-over-Design (Demetri et al. 2013a). Insgesamt 199 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Regorafenib in derselben Dosierung wie in der Phase-II-Studie plus „best supportive care“ (BSC, n=133) oder Plazebo plus BSC (n=66). Wie zuvor wurden Patienten eingeschlossen, die unter Imatinib und Sunitinib progredient gewesen waren. Vorherige Anti-VEGF-Therapien waren ein Ausschlusskriterium. Primärer Studienendpunkt war das PFS. Sekundäre Endpunkte waren OS, die Zeit bis zur Progression, CBR und Tumor-Ansprechraten nach RECIST 1.1.

Das PFS nach drei bzw. sechs Monaten betrug 60 bzw. 38% für Regorafenib versus 11 bzw. 0% für BSC. Das mediane PFS war mit Regorafenib gegenüber Plazebo verfünffacht (4,8 vs. 0,9 Monate; HR: 0,27, 95% CI: 0,18–0,39, $p<0,0001$; siehe **Abb. 5**). Die Ansprechraten betragen 4,5% für Regorafenib und 1,5% für Plazebo. Krankheitsstabilisierungen als bestes Ansprechen (d.h. zu jedem Zeitpunkt und unabhängig von der Dauer) wurden bei 71,4 bzw. 33,3% beobachtet. Die aussagekräftigere CBR (definiert als Remissionen und Stabilisierungen ≥ 16 Wochen) war mit 52,6 versus 9,1% mit dem Multikinasehemmer versus Plazebo mehr als fünffach höher ($p<0,0001$).

Das mediane OS war zum Auswertungszeitpunkt nicht erreicht. Demetri et al. (2013a) geben die HR für das Gesamt-

Tabelle 5: Aktuelle Phase-II- & -III-Studien mit Regorafenib bei verschiedenen Tumorentitäten

Studie	Studiendesign	n	Studienendpunkt	NCT-Protokoll
Metastasiertes kolorektales Karzinom				
Phase III; adjuvant nach Resektion von Lebermetastasen (COAST)	Regorafenib vs. Plazebo	750	DFS, OS, Sicherheit	01939223
Phase III, nach Versagen aller Standardtherapien (REGARD)	Regorafenib-Monotherapie	100	Sicherheit & Verträglichkeit	01853319
Phase II; bei reduziertem Allgemeinzustand (REFRAME)		46	6-Monats-PFS, PFS, ORR, DCR, TTP, u.a.	01875380
Phase II; nach Versagen der Erstlinientherapie, open-label; (Q-CROC)		52	Prädiktiver Biomarker, Sicherheit, PFS, ORR	01949194
Phase IIIb, prospektive „Open-label, expanded access“-Studie, nach Versagen aller Standardtherapien (CONSIGN)	Regorafenib-Monotherapie bis PD, inakzeptabler Toxizität bzw. Einverständnismwiderruf	k.A.	Verträglichkeit	01538680
Phase III, prospektiv randomisierte, doppelblinde Studie bei Asiaten nach Versagen aller Standardtherapien (CONCUR)	Regorafenib + BSC vs. Plazebo + BSC	204	Gesamtüberleben (PFS, DCR, Verträglichkeit)	01584830
Phase II, prospektiv randomisierte (2:1), multizentrische Studie bei Patienten mit KRAS- oder BRAF-Mutation, nach Versagen eines FOLFOX-Regimens	FOLFIRI + Regorafenib oder Plazebo	240	PFS (ORR, PFS, OS, explorative Analyse der PK von Irinotecan- & potenziellen Biomarkern)	01298570
Phase II, Erstlinientherapie	FOLFOX + Regorafenib	54	ORR (OS, PFS, DCR, Remissionsdauer)	01189903
Metastasierte gastrointestinale Stromatumore (GIST)				
Observationsstudie	Regorafenib-Monotherapie	30	Stellenwert der Ganzkörpergewichteten 3-Tesla-MRT zur Beurteilung und Prädiktion einer Remission	01265979
Phase II, multizentrische Studie nach Progression unter Imatinib bzw. Sunitinib		33	DCR \geq 4 Monate (metabolische Remissionsrate lt. PET-CT, PFS, Verträglichkeit, PK)	01068769
Andere Tumorentitäten				
Phase III, doppelblind vs. Plazebo; Hepatozelluläres Karzinom (RESORCE)	Regorafenib vs. Plazebo	530	OS, TTP, PFS, ORR, DCR	01774344
Phase II, multizentrische Studie (Frankreich, Österreich) bei Weichteilsarkom (RegoSarc)		192	PFS, Sicherheit, TTP, OS, ORR	01900743
Phase II, metastasiertes bzw. inoperables Hypernephrom, keine Vorbehandlung	Regorafenib-Monotherapie	49	ORR (DCR, PFS, OS, Remissionsdauer)	00664326
Phase II, multizentrische Studie beim Sorafenib-refraktären Hepatom, Child-Pugh A		36	Verträglichkeit (PFS, ORR, DCR, OS, PK)	01003015

BSC=bestmögliche Supportivtherapie, DCR=Krankheitskontrolle (Remissionen + Stabilisierungen), FOLFIRI=5-Fluoruracil + Leukovorin + Irinotecan, FOLFOX=5-Fluoruracil + Leukovorin + Oxaliplatin, mCRC=metastasiertes kolorektales Karzinom, n=Patientenzahl, ORR=objektive Remissionsrate, OS=Gesamtüberleben, PFS=progressionsfreies Überleben, PD=Progression; PK=Pharmakokinetik, TTP=time to progression
 Quelle: www.clinicaltrials.gov

überleben mit 0,77 an, wobei der Unterschied in den Sterberaten in beiden Armen nicht signifikant war (22 vs. 26%; $p=0,199$). Allerdings hatten 85% der Patienten im BSC-Arm eine „Cross-over“-Salvagertherapie mit Regorafenib erhalten. Diese Patienten erreichten ein Post-Progressions-PFS von 5,0 Monaten, was mit jenem der ursprünglich dem Regorafenib-Arm zugeordneten Patienten vergleichbar ist.

6.2.3. Subgruppenanalysen und Biomarker

In GRID war Regorafenib in allen Subgruppen bevorzugt, unabhängig vom Alter, dem Mitoseindex (<5 , ≥ 5 bis ≤ 10 bzw. ≥ 10 Mitosen/50HPF) und der Therapielinie (Dritt- bzw. Viertlinie). Die Dauer einer vorangegangenen Sunitinib-Therapie (<6 , ≥ 6 bis <18 bzw. ≥ 18 Monate) hatte keinen Einfluss auf das PFS, aber bei kurzen Imatinib-Vortherapien (<6 Monate) wurde ein deutlich kürzeres PFS beobachtet (Joensuu *et al.* 2013).

Regorafenib zeigte sowohl bei primären KIT-Exon9- als auch Exon11-Mutationen einen klinisch relevanten PFS-Vorteil gegenüber Placebo (HR = 0,24 bzw. 0,21; Demetri *et al.* 2013b). Darüber hinaus bestand ein PFS-Vorteil für Regorafenib mit und ohne Nachweis sekundärer KIT-Mutationen (p -Wert jeweils $<0,001$).

Im Gegensatz zu Sunitinib korrelierte das Ausmaß einer therapiebedingten Hypertonie unter Regorafenib nicht mit dem Ansprechen, allerdings gab es einen Trend für ein besseres Ansprechen bei Auftreten von Hand-Fuß-Hautreaktionen (Reichardt *et al.* 2013). In einer retrospektiven Auswertung war der VEGF-A-Plasmaspiegel zur Baseline prädiktiv für ein Ansprechen auf Regorafenib (Kang *et al.* 2013a). Im Regorafenib-Arm war das PFS sowohl bei niedrigen (≤ 24 , 1pg/ml) als auch bei hohen Plasma-VEGF-A-Spiegeln (>24 , 1pg/ml) gegenüber Placebo verbessert, aber die Gruppe mit hohen VEGF-A-Spiegeln profitierte deutlich mehr ($p=0,016$).

7. Verträglichkeit

In der ersten, nicht randomisierten Phase-I-Dosiseskalationsstudie bei Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren konnte für eine Regorafenib-Monotherapie eine gute Verträglichkeit festgestellt werden; die empfohlene Phase-II-Dosis betrug 160mg einmal täglich über 21 Tage, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in über 30% aller Patienten beobachtet wurden, umfassten Stimmveränderungen, Hand-Fuß-Hautreaktionen (HFSR), Stomatitis, Diarrhoe und arterielle Hypertonie. Bei einer Dosierung von 160mg, hatten zwei der zwölf involvierten Patienten dosislimitierende Toxizitäten (DLTs), z.B. Emesis bzw. Hautreaktionen im Rahmen des ersten Therapiezyklus. In der 220mg-Dosis-Kohorte traten bei fünf von zwölf Patienten DLTs auf (HFSR bei zwei Patienten, Hautreaktion, abdominelle Schmerzen, Asthma bronchiale bei je einem Patienten), die zu einer Dosisreduktion zwangen. Die Autoren reduzierten die Dosis bei drei von zwölf Patienten in der 160mg-Kohorte und bei neun von zwölf Patienten in der 220mg-Kohorte (Mross *et al.* 2012).

In einer anderen Phase-I-Studie, gleichfalls bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, in der Regorafenib täglich, kontinuierlich verabreicht wurde (Shimizu *et al.* 2010), fanden sich bei zwei von elf Patienten bei einer Dosis von 100mg/Tag DLTs

(Hauttoxizität und Anämie/Thrombozytopenie bei je einem Patienten); ferner bei drei von sechs Patienten, die mit 120mg täglich behandelt wurden (zweimal Hauttoxizitäten und einmal Thrombozytopenie), sowie bei vier von zehn Patienten in der 160mg-Dosisstufe (zweimal Hauttoxizitäten und je einmal Diarrhoe und Hyperbilirubinämie/Transaminasenanstieg). Global schien das Toxizitätsprofil von Regorafenib mit anderen Multikinaseinhibitoren, die ein ähnliches molekulares Zielprofil haben, vergleichbar.

Die Sicherheitsdaten der pivotalen Studien CORRECT und GRID sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. Die häufigsten gravierenden Nebenwirkungen in CORRECT umfassten Leberversagen (1,6%), Blutungen (jeglichen Grades = 11,4%, letal = 0,4%), Myokard-Ischämie bzw. Infarkt (1,2%) und gastrointestinale Perforation (Van Cutsem *et al.* 2012). In der Fachinformation wird auf das Risiko der Hepatotoxizität ausdrücklich hingewiesen. In der randomisierten CORRECT-Prüfung wurde erneut demonstriert, dass Regorafenib ein mit einem flexiblen Dosierungsschema beherrschbares Nebenwirkungsprofil hat. Abgesehen von der zu beachtenden Hepatotoxizität entsprechen die Nebenwirkungen jenen, die für diese Klasse von Kinasehemmstoffen zu erwarten sind. Dosisadaptierungen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen müssen in Evidenz gehalten werden.

8. Dosierung und Verabreichung

Die empfohlene Dosis beträgt 160mg Regorafenib (vier Tabletten zu 40mg) p.o., einmal täglich an 21 aufeinander folgenden Tagen eines 28-tägigen Zyklus. Die Substanz sollte jeweils zur selben Tageszeit in toto mit einer fettarmen Diät eingenommen werden (<30 g Fett, Diätbeispiele in der Fachinformation). Gemäß individueller Verträglichkeit – Auftreten von Hauttoxizitäten (Hand-Fuß-Hautreaktion) oder Abweichungen der Leberfunktionswerte – kann bzw. muss die Dosis angepasst werden (siehe **Tabelle 4**). Ausführliche Anweisungen zur Dosismodifikation finden sich in der Fachinformation.

9. Zulassungsstatus

Regorafenib wurde am 30. August 2013 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zugelassen. Der Multikinasehemmer ist angezeigt bei Patienten, die zuvor mit den verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapien, eine Anti-VEGF-Therapie und im Falle von KRAS-Wildtyp-Tumoren eine Anti-EGFR-Therapie.

Am 30.07.2014 wurde die Zulassung von Regorafenib erweitert und erfasst nun auch die Therapie von gastrointestinalen Stromatumoren nach Vorbehandlung mit Imatinib und Sunitinib.

10. Bewertung und Aussichten

Basierend auf den Ergebnissen der pivotalen randomisierten Phase-III-Studie CORRECT wurde der orale Multikinaseinhibitor Regorafenib von den Gesundheitsbehörden für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms, nach Versagen von Fluoropyrimidinen, Oxaliplatin, Irinotecan, sowie für eine Anti-VEGF- und – bei KRAS-Wildtyp-Konstellation – auch ei-

ne Anti-EGFR-Therapie zugelassen. Damit bietet Regorafenib erstmals eine wirksame Dritt- bzw. Viertlinientherapieoption, wenngleich sie aufgrund der Toxizitäten nicht generell für alle Patienten, sondern eher für jene in gutem Allgemeinzustand geeignet erscheint.

Für Patienten mit metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und Progression nach Imatinib und Sunitinib gab es bisher keine Standardtherapie und auch nur sehr limitierte Therapieoptionen, wie z.B. eine Re-Induktion mit Imatinib (*Kang et al. 2013b*) oder die Fortführung von Sunitinib trotz Progress (*Reichhardt et al. 2012*). Da KIT und PDGFR die primären Treiber der onkologischen Signalisierung bei dieser Tumorentität darstellen, wurde Regorafenib auch bei GIST (vorbehandelt mit Imatinib und Sunitinib) eingesetzt. In dieser Indikation wurde das PFS durch die Behandlung von Regorafenib klinisch relevant verlängert (*George et al. 2012; Demetri et al. 2013a, b; Casali et al. 2012*).

Dementsprechend wird Regorafenib in den aktuellen Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO) bzw. des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sowohl für das metastasierte CRC als auch für GIST nach Versagen von Standardtherapien empfohlen.

Die Wirksamkeit von Regorafenib wird gegenwärtig bei weiteren Tumorentitäten untersucht, so beim Nierenzellkarzinom (*Eisen et al. 2012*), nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (*Kies et al. 2010*), Weichteilsarkom (RegoSarc) bzw. Sorafenib-refraktären hepatozellulären Karzinomen (*Bruix et al. 2013*).

Basierend auf erstens dem außergewöhnlich breiten Spektrum von Wirkungsmechanismen dieser Substanz, zweitens dem akzeptablen Verträglichkeitsprofil bei adäquatem Patienten-Monitoring und drittens den bis dato bei verschiedenen anderen Tumorentitäten, wie Nierenzellkarzinomen, Bronchialkarzinomen und Hepatomen, erhobenen vielversprechenden Daten ist zu erwarten, dass Regorafenib auch bei diesen Tumorpatienten als wirksame Therapieoption etabliert werden wird. Relevante, aktuell laufende klinische Phase-II- und Phase-III-Studien sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Aufgrund limitierter finanzieller Ressourcen und der Kosten-Effektivitäts-Anforderungen der Gesundheitsdienstleister scheint es für die Zukunft dennoch essenziell, tumorspezifische und/oder klinische Biomarker für die Prädiktion eines therapeutischen Benefits dieser und anderer neuer Substanzen zu identifizieren.

Expertenkommentar

Prof. Dr. med. Bernd Kasper, Universität Heidelberg, Universitätsmedizin Mannheim, Interdisziplinäres Tumorzentrum Mannheim (ITM), Sarkom Zentrum

Mit Einführung der zielgerichteten Therapien bei fortgeschrittenen Kolorektalkarzinomen wie auch bei gastrointestinalen Stromatumoren hat sich die Prognose der Patienten verbessert. Nach Ausschöpfen der Standardtherapien gab es bis vor kurzem keine etablierte Dritt- oder Viertlinientherapie beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom; auch bei gastrointestinalen Stromatumoren existierte keine zugelassene Drittlinientherapie nach Versagen der Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib und Sunitinib. Der Multityrosinkinase-Inhibitor Regorafenib erweitert nun das therapeutische Spektrum bei diesen Tumorentitäten.

In der Phase-III-Studie CORRECT verlängerte Regorafenib das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom signifikant. Die Studie verdeutlicht die Wirksamkeit von Regorafenib nach Versagen der Standardtherapien einschließlich Bevacizumab - unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus - und unterstreicht den Einsatz der Substanz als wirksame Therapieoption für Patienten, die nach anti-VEGF- und teilweise auch anti-EGFR-Therapie in Progress gelangen. Die aktuellen Daten der zweiten Phase-III-Studie CONCUR an asiatischen Patienten bestätigen die Wirksamkeit beim metastasierten Kolorektalkarzinom.

In der GRID-Studie verlängerte Regorafenib das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten mit metastasierten bzw. inoperablen gastrointestinalen Stromatumoren signifikant um fast 4 Monate, was den Einsatz der Substanz in der Drittlinie nach Versagen von Imatinib und Sunitinib rechtfertigt. Der therapeutische Benefit von Regorafenib beruht bei beiden Tumorentitäten im Wesentlichen auf einem hohen Anteil an Krankheitsstabilisierungen. Das primäre Therapieziel besteht somit darin, eine möglichst lange Therapiedauer bei stabiler Erkrankungssituation zu erreichen; dies gilt insbesondere für Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren, die aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulation im Mittel nahezu doppelt so lange mit Regorafenib behandelt werden können.

Im klinischen Alltag spielt neben der Effektivität von Regorafenib aber auch das Toxizitätsprofil der Substanz für deren Einsatz eine entscheidende Rolle. Zu den häufig auftretenden Nebenwirkungen gehören Hand-Fuß-Hautreaktion, Diarrhoe, Hypertonie und Fatigue. Das Toxizitätsprofil von Regorafenib erscheint bei unterschiedlichen Tumortypen und Patientenpopulationen recht gut vorhersehbar, und Symptome können bei adäquatem Monitoring der Patienten meist beherrscht werden. Die häufig frühzeitig auftretenden Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Aufklärung der Patienten, ein engmaschiges Monitoring sowie ein frühzeitiges und effektives Nebenwirkungsmanagement, gegebenenfalls mit Therapiepausen und Dosisanpassungen. In diesem Zusammenhang sind allerdings Fragen zur optimalen Dosis im klinischen Einsatz noch offen.

Zusammenfassend handelt es sich bei Regorafenib um eine effektive Therapieoption mit akzeptablem und gut beherrschbarem Verträglichkeitsprofil mit derzeitiger Zulassung für fortgeschrittene Kolorektalkarzinome und gastrointestinale Stromatumoren, wobei das therapeutische Spektrum in Zukunft voraussichtlich auch auf andere Tumorentitäten ausgeweitet werden wird.

Fazit für die Praxis

- Regorafenib ist der erste orale Multikinase-Inhibitor, der einen Überlebensvorteil bei mCRC-Patienten nach Versagen der Standardtherapien in 2 klinischen Phase-III-Studien gezeigt hat. Regorafenib führt bei ca. 50% der mCRC- und GIST-Patienten zu einer Stabilisierung der Erkrankung.
- Die Wirksamkeit von Regorafenib ist unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus und anderen Subgruppen.
- Laut ESMO-Leitlinien wird der Einsatz von Regorafenib beim nicht resektablen CRC nach Versagen von 2 Vortherapien, mit einem anti-VEGF- und einem anti-EGFR- (bei RAS Wildtyp) Antikörper, empfohlen. Der Versuch einer Reinduktion mit vorausgegangenen Therapien sollte mangels Evidenz erst danach erfolgen.
- Außerdem ist Regorafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben, zugelassen.
- Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Regorafenib ist unabhängig vom primären und sekundären KIT-Mutationsstatus.
- Nebenwirkungen unter Regorafenib, die vor allem in den ersten 2 Wochen des ersten Behandlungszyklus auftreten, sind mittels engmaschigem Patienten-Monitoring und Therapieadaptation handhabbar.

Abkürzungen

AUC	Area Under the Curve
BRAF ^{V600E}	Austausch Valin-Glutaminsäure in Position 600 der BRAF-Kinase
BSC	Best Supportive Care
CBR	Clinical Benefit Rate
DCR	Krankheitskontrollrate
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
5-FU	Fluorouracil
HFSR	Hand-Fuß-Hautreaktion
HR	Hazard Ratio
mCRC	metastasiertes Kolorektalkarzinom
OS	Gesamtüberleben
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielles Ansprechen
SD	Krankheitsstabilisierung
TIE2	Tyrosine kinase with Immunoglobulin and Epidermal growth factor homology domain 2
TTP	Zeit bis zur Progression
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Die Autoren

Univ.-Prof. Dr. Thomas Brodowicz
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Werner Scheithauer
Klinische Abteilung für Onkologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Thaler
Abteilung für Innere Medizin IV
Klinikum Wels-Grieskirchen

Literatur

1. Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A et al.: Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study; *Eur J Cancer* 2013; 49(16): 3412-9
2. Carmeliet P & Jain RK: Angiogenesis in cancer and other diseases; *Nature* 2000; 407: 249–57
3. Casali PG, Reichardt P, Kang Y-K et al.: Clinical benefit with Regorafenib across subgroups and post-progression in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after progression on Imatinib and Sunitinib: phase 3 GRID trial update; *Proc Ann Oncol* 2012; 23: Abstract 14780
4. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al.: Efficacy and safety of Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of Imatinib and Sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; *Lancet* 2013a; 381(9863): 295-302
5. Demetri GD, Jeffers M, Reichardt P et al.: Mutational analysis of plasma DNA from patients (pts) in the phase III GRID study of Regorafenib (REG) versus placebo (PL) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-refractory GIST: Correlating genotype with clinical outcomes; *ASCO Annual Meeting Proceedings*; *J Clin Oncol* 2013b; 31, (suppl): Abstract 10503
6. Eisen T, Joensuu H, Nathan PD, et al.: Regorafenib for patients with previously untreated metastatic or unresectable renal-cell carcinoma: a single-group phase 2 trial; *Lancet Oncol* 2012; 10: 1055-62
7. Fachinformation Stivarga®, Regorafenib, Bayer, www.ema.europa.eu/ema; Stand Juli 2014
8. George S, Wang Q, Heinrich MC et al.: Efficacy and safety of Regorafenib in patients with metastatic and /or unresectable GI stromal tumor after failure of Imatinib and Sunitinib: a multicenter phase II trial; *J Clin Oncol* 2012; 30: 2401-07
9. George S, Feng Y, von Mehren M et al.: Prolonged survival and disease control in the academic phase II trial of Regorafenib in GIST: response based on genotype; *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2013; *J Clin Oncol* 31 (suppl): Abstract 10511
10. 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(9863): 303-12
11. Jeffers M, Van Cutsem E, Sobrero A et al.: Mutational analysis of biomarker samples from the CORRECT study: correlating mutation status with clinical response to Regorafenib; *ASCO-GI* 2013; Abstract 381
12. Joensuu H, Casali PG, Reichardt P et al.: Results from a phase III trial (GRID) evaluating Regorafenib (REG) in metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST): Subgroup analysis of outcomes based on pretreatment characteristics; *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2013; *J Clin Oncol*; 31 (suppl): Abstract 10551
13. Kang Y-K, Jeffers M, Casali, PG et al.: Analysis of plasma protein biomarkers in the phase III GRID study of Regorafenib (REG) in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST); 18th Annual Connective Oncology Society Meeting 2013a; Abstract 180
14. Kang, Y-K, Ryu M-H, Ryoo B-Y, et al.: Resumption of Imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of Imatinib and Sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; *Lancet Oncol* 2013b; 14: 1175–82
15. Kies MS, Blumenschein GR Jr, Christensen O et al.: Phase I study of Regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic and angiogenic kinases, administered continuously in patients (pts) with advanced refractory non-small cell lung cancer (NSCLC); *ASCO Annual Meeting Proceedings*; *J Clin Oncol* 2010; 28: Abstract 7585
16. Li J, Qin S, Yau T et al.: CONCUR: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC); *Ann Oncol* 2014; 25 (2): Abstract O-0023
17. Mross K, Frost A, Steinbild S et al.: A Phase 1 dose-escalation study of Regorafenib (BAY- 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic and stromal kinases in patients with advanced solid tumors *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2658-67
18. Rajendra R, Pollack SM & Jones RL: Management of gastrointestinal stromal tumors; *Future Oncol* 2013;9(2):193-206
19. Reichardt P, Kang Y, Rutkowski R, et al.: Continued Sunitinib treatment after progressive disease (PD) in a worldwide treatment-use trial of patients (pts) with gastrointestinal stromal tumor (GIST); *ESMO-Kongress*; *Proc Ann Oncol* 2012; 23: Abstract 1490
20. Reichardt P, Casali P, Kang Y-K et al.: Results from a phase III trial (GRID) evaluating Regorafenib (reg) in metastatic gastrointestinal stromal tumor (gist): subgroup analysis of outcomes based on post-treatment characteristics; 18th Annual Connective Tissue Oncology Society Meeting 2013a, Abstract 176
21. Shimizu T, Tolcher AW, Patnaik A et al.: Phase I dose-escalation study of continuously administered Regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic and angiogenic kinases, in patients with advanced solid tumors; *J Clin Oncol* 2010; 28: Abstract 3035
22. Schultheis B, Folprecht G, Kuhlmann J et al.: Phase I study of Regorafenib sequentially administered with either FOLFOX or FOLFIRI in patients with first-/second line colorectal cancer; *J Clin Oncol* 2011; 29: Abstract 3585
23. Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, et al.: Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study; *Br J Cancer* 2012; 106: 1722-27
24. Strumberg D & Schultheis B: Regorafenib for cancer; *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21(6): 879-89
25. Van Cutsem E, Grothey A, Sobrero A et al.: Phase 3 CORRECT trial of Regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC): Overall survival update; *ESMO-Kongress*; *Proc Ann Oncol* 2012; 23: Abstract LBA18
26. 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 preclinical antitumor activity; *Int J Cancer* 2011; 129: 245-55