

## mCRC: KRAS-Mutationstest sinnvoll und kosteneffektiv

Cetuximab oder Panitumumab verbessern Ansprechrate und progressionsfreies Überleben beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC). Weist der Tumor jedoch Mutationen in dem Onkogen Kirsten-ras (KRAS) auf, ist die Behandlung damit nutzlos und wegen ihrer Toxizität nicht gerechtfertigt.

Um Patienten nicht unnötig zu belasten, aber auch aus wirtschaftlichen Erwägungen wird vor dem Einsatz von EGFR-Inhibitoren die molekularpathologische Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus empfohlen. In einem gesundheitsökonomischen Modell wurde erstmals für Deutschland und die USA untersucht, ob bzw. in welchem Maß die Anwendung dieses Tests kosteneffektiv ist. In dem Markov-Modell wurde der Verlauf des mCRC bei einer Million Patienten bis zum Tod simuliert:

Nach Versagen einer Chemotherapie wurde ein Teil der fiktiven Kohorte ohne KRAS-Testung mit einer EGFR-Hemmer-haltigen Therapie weiter behandelt

(Cetuximab + Irinotecan bzw. FOLFIRI; Cetuximab + Best Supportive Care [BSC] oder Panitumumab + BSC). Beim anderen Teil wurde der KRAS-Status bestimmt, und nur Patienten mit KRAS-Wildtyp erhielten einen EGFR-Hemmer. Jene mit KRAS-Mutation bekamen in Abhängigkeit von der Zahl der vorangegangenen Therapielinien entweder nur eine Chemotherapie oder BSC.

Insgesamt ergab sich für die Kombination aus Cetuximab plus Irinotecan bzw. FOLFIRI eine höhere Lebenserwartung (25,83 Wochen) als unter einem EGFR-Hemmer allein. Wurde der Test vorgeschaltet, sank diese Überlebenszeit unter der Annahme, dass im Fall einer

KRAS-Mutation mit BSC behandelt wurde, nur leicht (auf 24,26 Wochen), bei einer Kostenreduktion von 9.560 € je Patient. Unter verschiedenen Szenarien lassen sich durch die KRAS-Testung in der Versorgung der Patienten in Deutschland zwischen 3.900 und 9.600 € sparen – bei äquivalentem Outcome.

**Fazit:** Wenn man von ca. 30.000 Fällen mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom in Deutschland ausgeht, könnte der KRAS-Test jährlich mindestens 115 Millionen Euro sparen helfen. Damit gibt es zusätzlich zu den klaren klinischen Gründen auch ein starkes ökonomisches Argument für den Test.

Waldtraud Paukstadt

Vijayaraghavan A et al. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int J Cancer*. 2012;131(2):438-45.

## „Progressionsfreies Überleben“ bei Darmkrebs im Fokus

In Studien zu Darmkrebs korreliert das progressionsfreie Überleben (PFS) stark mit dem Parameter Gesamtüberleben (OS). Bisher war unklar, ob dies auch bei modernen Therapien mit Antikörpern und Tyrosinkinasehemmern der Fall ist.

Aufgrund der Fortschritte in der Therapie lässt sich das OS immer später bestimmen und ist zudem anfällig für Verzerrungen aufgrund nachfolgender Therapien und Cross-over-Designs mancher Studien. Auf der Suche nach Surrogatmarkern rückt das PFS immer stärker in den Fokus der Statistiker, einmal um Studiendaten rascher analysieren zu können und Kosten für Studien mit neuen Präparaten zu senken. Amgen-Wissenschaftler sahen sich die Assoziation zwischen PFS und OS nun bei Darmkrebs-Patienten im Zusammenhang mit dem immer größer werdenden Anteil gezielter Therapien mit monoklonalen Antikörpern und Tyrosinkinasehemmern genauer an. Dazu überprüften sie 24 randomisierte Studien aus den Jahren 2000

bis 2011 mit insgesamt fast 70 Studienarmen und mehr als 20.000 Patienten. Als Parameter für den Therapieerfolg verwendeten sie die Hazard Ratio (HR) und errechneten die Korrelation der jeweiligen HR-Werte für OS und PFS. Die meisten Studien waren Chemotherapie-basiert und einige durch zielgerichtete Arzneien wie monoklonale Antikörper ergänzt.

Wurden alle Studien berücksichtigt, ergab sich ein Korrelationswert von 0,86. Ein Wert von 1 bedeutet einen vollständig positiven linearen Zusammenhang zwischen den beiden HR-Werten. Bezogen die Wissenschaftler nur jene zwölf Studien ein, die sich in der Phase III befanden und Chemotherapie mit zielgerichteter Therapie kombinierten, lag der Korrelationswert mit 0,89 etwas höher. Bei insgesamt acht Erstlinientherapien mit Präparaten der Targeted Therapy ermittelten die Wissenschaftler sogar einen Korrelationskoeffizienten von 0,95 und bei neun Studien, in denen Hemmstoffe des EGF-Rezeptors geprüft wurden, einen Wert von 0,83.

Wegen ähnlicher Ergebnisse in früheren Studien halten die Autoren das PFS

für einen verlässlichen Surrogatendpunkt für den Parameter „Gesamtüberleben“.

Tatsächlich war das PFS in 14 der 24 analysierten Studien jeweils der primäre Endpunkt. Dagegen konnten sie keinen positiven Zusammenhang zwischen den HR-Werten der Ansprechraten und des OS entdecken: Bei den meisten Studien war der Korrelationskoeffizient mit 0,42 bis 0,81 recht niedrig.

**Fazit:** Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom lässt sich der Parameter „progressionsfreies Überleben“ durchaus als Surrogatparameter nutzen. In zwölf Phase-III-Studien der vergangenen Dekade korrelierten die HR-Werte als Maß für den Therapieerfolg zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben sehr stark miteinander. *Peter Leiner*

Sidhu R et al. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clin Cancer Res*. 2013; *Clin Cancer Res*. 2013 Jan 9. [Epub ahead of print]