

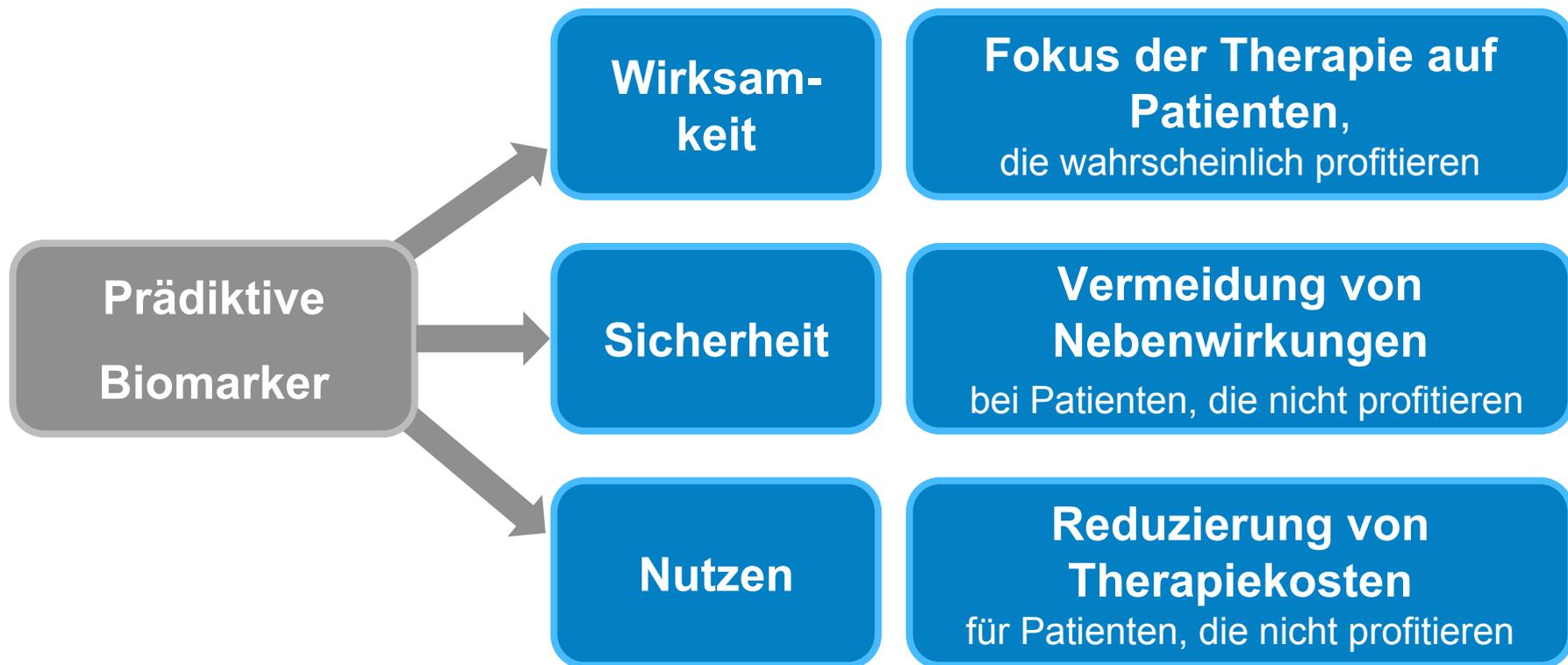
Personalisierte Medizin beim mCRC

Über *KRAS* hinaus

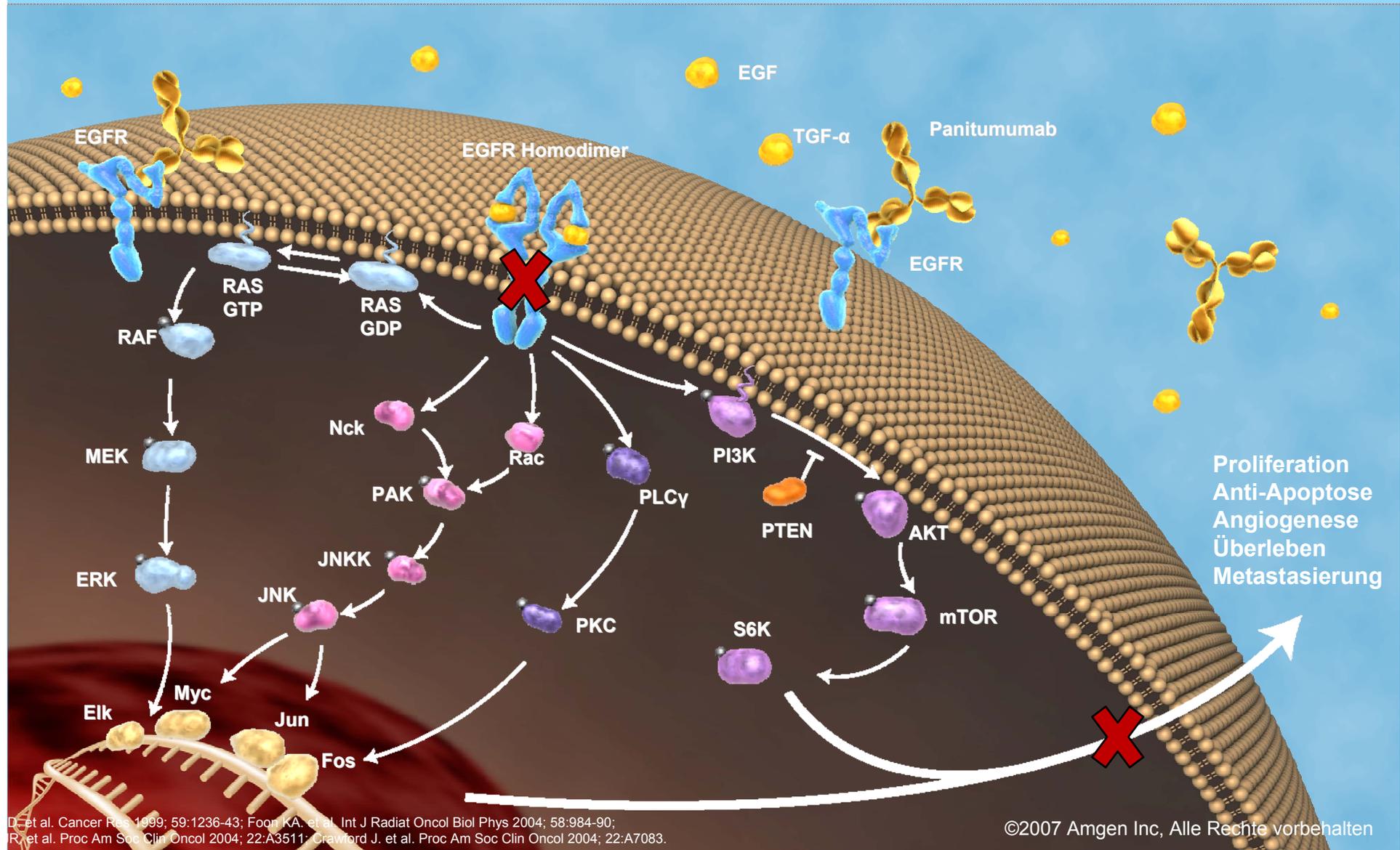
Anwendungsgebiet (EU)

- Panitumumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit *RAS*-Wildtyp
 - in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX
 - in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan)
 - als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen
- Die Kombination von Panitumumab mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit *RAS*-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem *RAS*-mCRC-Status kontraindiziert
- Die empfohlene Dosis von Panitumumab beträgt 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen
- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung
 - Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit
 - Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden
 - Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation

Personalisierte Medizin: Therapien entwickeln, die auf den einzelnen Patienten zugeschnitten sind

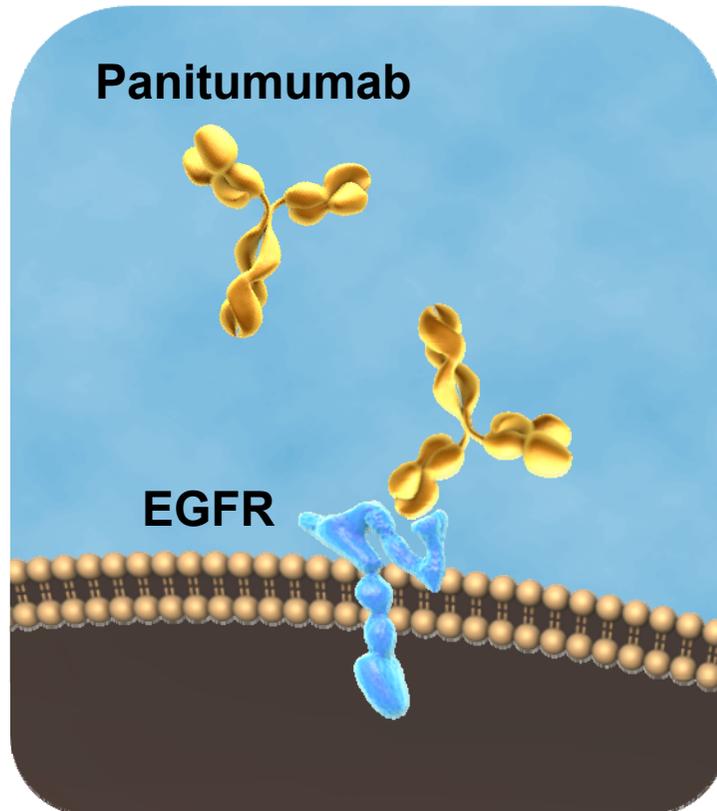


Panitumumab hemmt die EGFR-Dimerisierung und somit die intrazelluläre Signaltransduktion



D. et al. Cancer Res 1999; 59:1236-43; Foon KA. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:984-90; R. et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22:A3511; Crawford J. et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22:A7083.

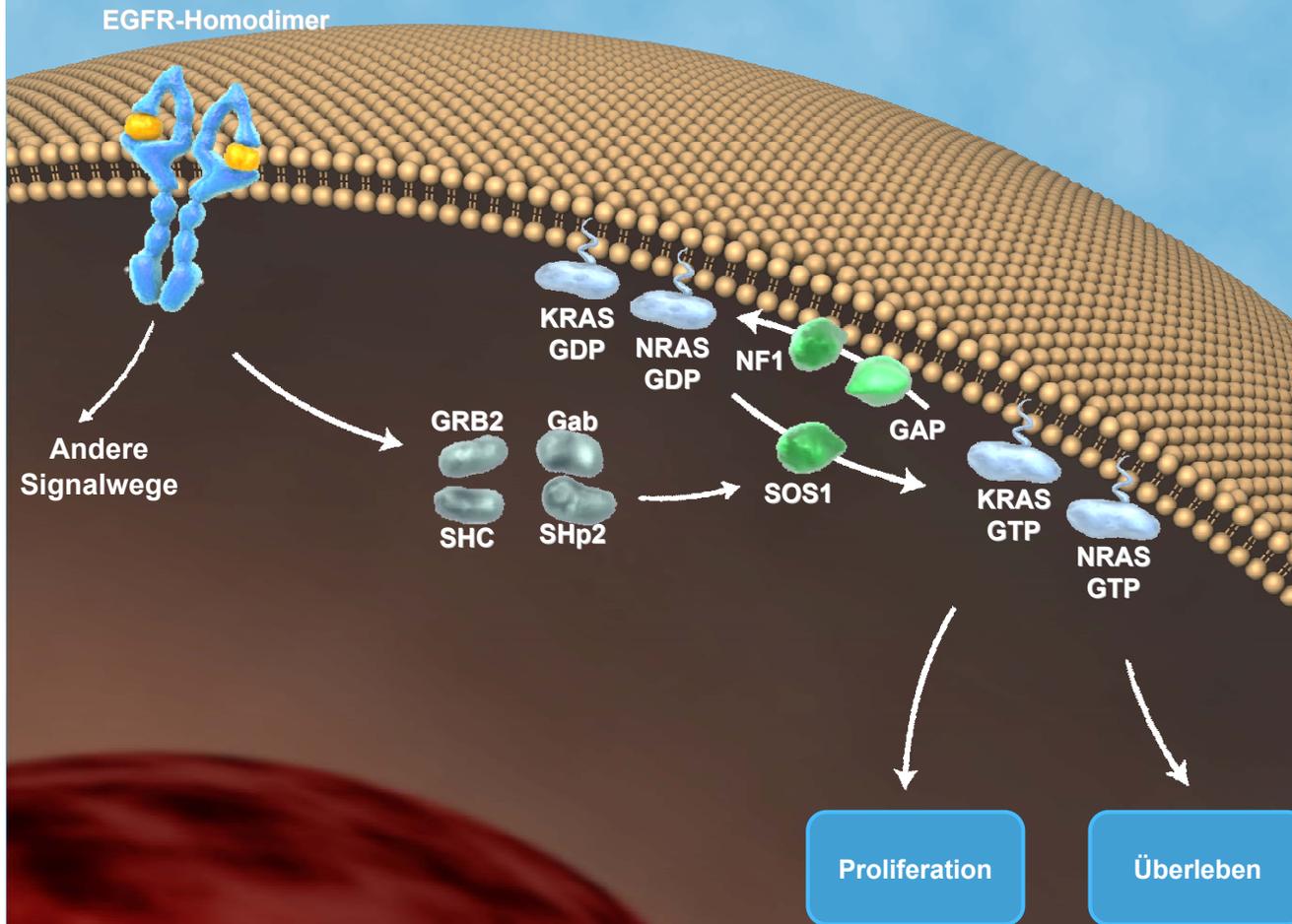
Panitumumab – ein vollhumaner Anti-EGFR mAb hemmt Ligandenbindung und EGFR-Dimerisierung



- Vollhumaner, monoklonaler IgG2-Antikörper (mAb)
- Bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die extrazelluläre Domäne des humanen EGFR
 - Dissoziationskonstante: $K_D=0,05 \text{ nM}^1$
- Hemmt Rezeptoraktivierung durch alle bekannten EGFR-Liganden²
- Hemmt EGFR-abhängige Aktivität einschließlich Zellaktivierung und Zellproliferation bei verschiedenen Tumoren²⁻⁵

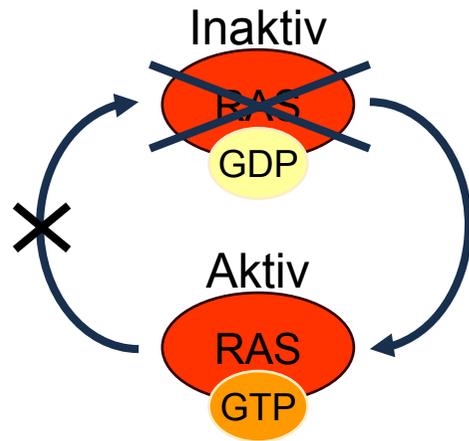
æeman D. et al. J Clin Oncol 2008; 26(15S):14536;
ng XD et al. Cancer Res 1999; 59:1236-43;
on KA. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:984-90;
icht JR. et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22:A3511;
awford J. et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22:A7083.

RAS-Signalwege: unterschiedliche Effekte von KRAS und NRAS



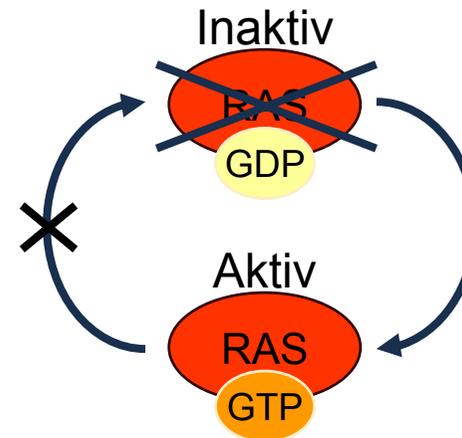
Spezifische Mutationen führen zu einem konstitutiv aktiven RAS-Protein

Mutiertes *KRAS*



Hyperproliferation

Mutiertes *NRAS*



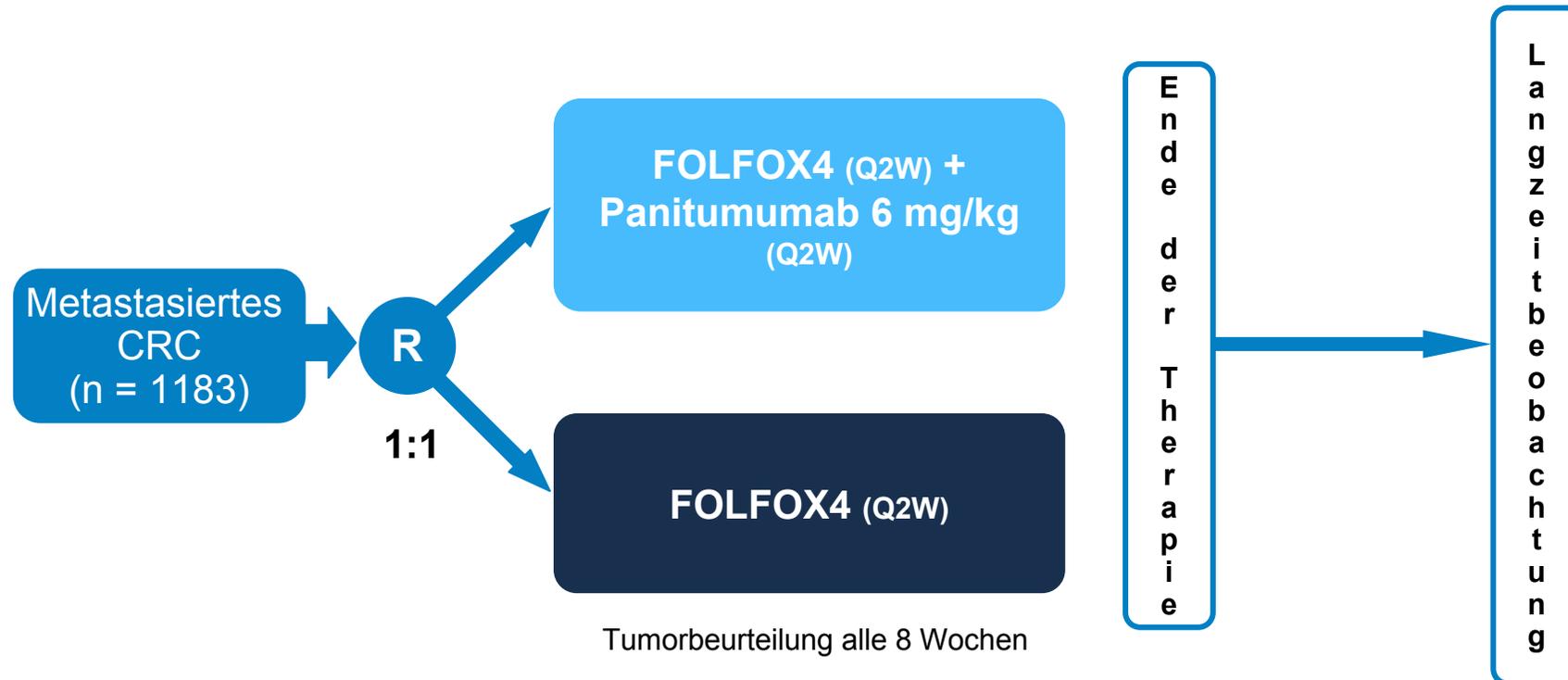
Suppression der Apoptose

Panitumumab in der Erstlinientherapie des mCRC

**Randomisierte Phase 3-Studie mit Panitumumab
plus FOLFOX4 vs. FOLFOX4 alleine als
Erstlinientherapie bei mCRC-Patienten:
Die PRIME-Studie**

PRIME-Studie

FOLFOX4 ± Panitumumab in der Erstlinientherapie des metastasierten CRC



- Endpunkte der Studie: PFS (1°); OS, ORR, Nebenwirkungsprofil, HRQoL
- Der *RAS*-Status wurde prospektiv analysiert

PRIME-Studie

Wichtigste Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre
- Bisher unbehandeltes metastasiertes Adenokarzinom des Kolons/Rektums
- Adjuvante 5-FU-basierte Therapie erlaubt bei Auftreten von Tumorprogression >6 Monate nach Abschluss der Studie; vorangegangene Oxaliplatin-Therapie nicht erlaubt
- Messbarer Tumor
- Verfügbarkeit von Paraffin konserviertem Tumorgewebe aus dem Primärtumor oder einer Metastase für zentrale Biomarker-Untersuchung
- EGFR-Expression und *KRAS*-Status bei Eintritt in die Studie nicht erforderlich
- ECOG Performance Status 0-2

PRIME-Studie: KRAS (Exon 2)-Analyse

Baseline Patientencharakteristika

	KRAS (Exon 2)-WT		KRAS (Exon 2)-MT	
	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	FOLFOX4 (n = 331)	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 221)	FOLFOX4 (n = 219)
Geschlecht – männlich, %	67	62	66	58
Alter – Jahre, Median (Min, Max)	62 (27, 85)	61 (24, 82)	63 (33, 83)	61 (27, 82)
Ethnische Abstammung – kaukasisch, n (%)	91	93	89	89
Allgemeinzustand ECOG*, %				
0-1	94	94	96	95
≥2	6	5	4	5
Region, %				
Westliche EU, Kanada, Australien	60	56	54	56
Art des Primärtumors, %				
Kolonkarzinom	66	65	68	73
Rektumkarzinom	34	35	32	27
Frühere adjuvante Chemotherapie, %	16	17	16	12
Metastasenlokalisierung, %				
Nur Leber	18	17	14	16
Leber + andere Lokalisationen	69	69	71	73
Nur andere Lokalisationen	12	14	14	11
Fehlend oder unbekannt	1	<1	1	<1
Mediane Beobachtungsdauer, Monate	13,2	12,5	10,8	12,0

PRIME-Studie: *RAS*-Analyse

Primäres Ziel

Beurteilung der Wirksamkeit von Panitumumab-FOLFOX4 vs. FOLFOX4 alleine in der Erstlinientherapie basierend auf *RAS*- oder *BRAF*-Mutationsstatus

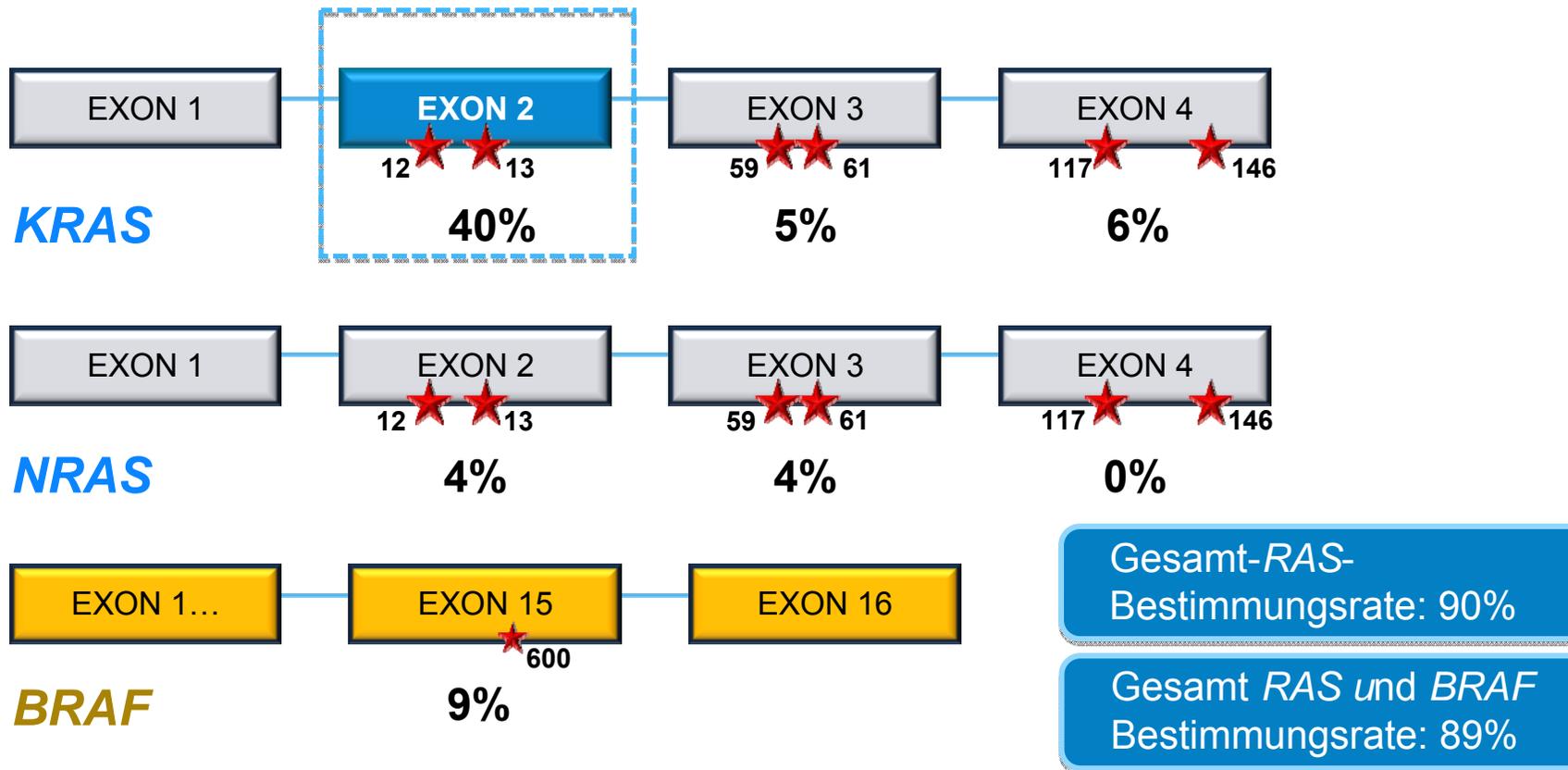
PRIME-Studie: RAS-Analyse

Methoden

- Prospektiv geplante retrospektive Biomarker-Analyse von PRIME
- Wirksamkeit und Verträglichkeit von Panitumumab + FOLFOX vs. FOLFOX in der Erstlinientherapie basierend auf *RAS*- oder *BRAF*-Mutationsstatus*
- Analyse *KRAS* (Exon 2)-WT klassifizierter Tumorgewebeproben:
 - MT *KRAS* (Exon 3) (Codon 61) und Exon 4 (Codons 117/146)
 - MT *NRAS* (Exon 2) (Codons 12/13), Exon 3 (Codon 61) und Exon 4 (Codons 117/146)
 - MT *BRAF* (Exon 15) (Codon 600)
 - Explorative Analyse für *KRAS*- und *NRAS* (Exon 3) (Codon 59 Mutationen)
- Präspezifizierter Analyseplan und Methoden
- Untersuchungslabor verblindet gegenüber Behandlungszuweisung und Behandlungseffekt

PRIME-Studie: RAS-Analyse

KRAS-, NRAS- und BRAF-Mutations-Hotspots

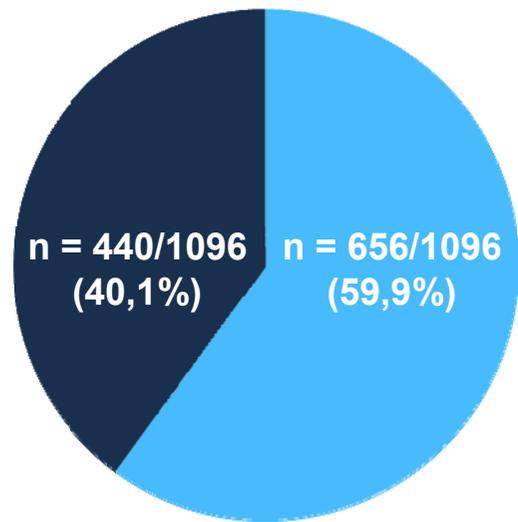


Bei Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-WT wurden bei ca. 17% der Tumoren zusätzliche *RAS*-Mutationen gefunden

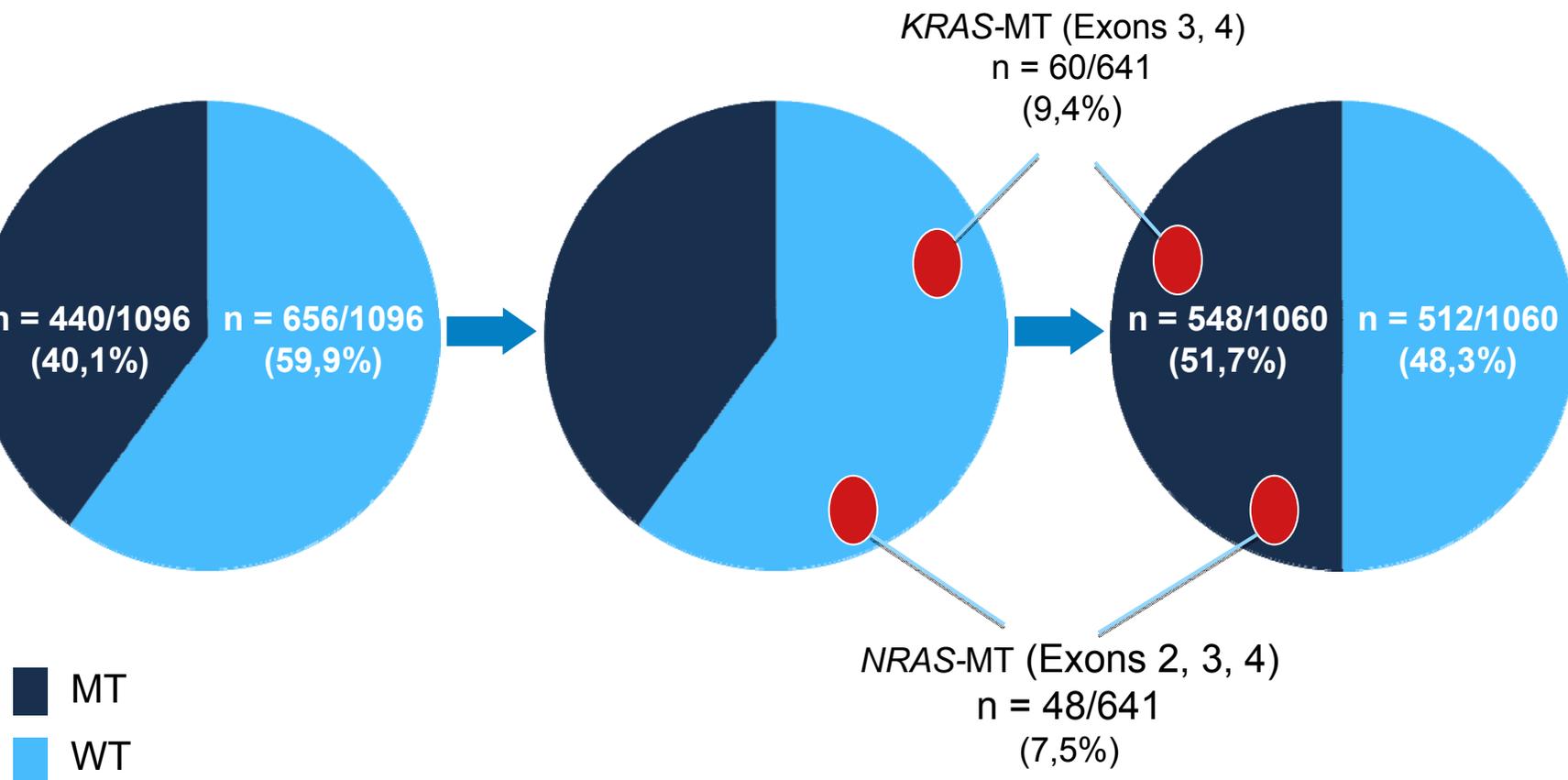
PRIME-Studie: RAS-Analyse

Prävalenz von RAS-Mutationen

PRIME (*KRAS* (Exon 2))

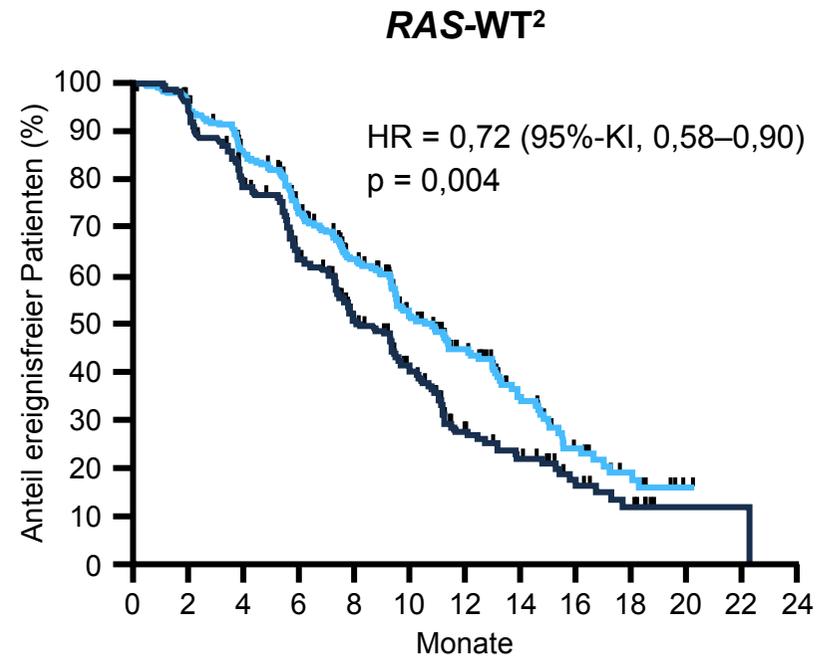
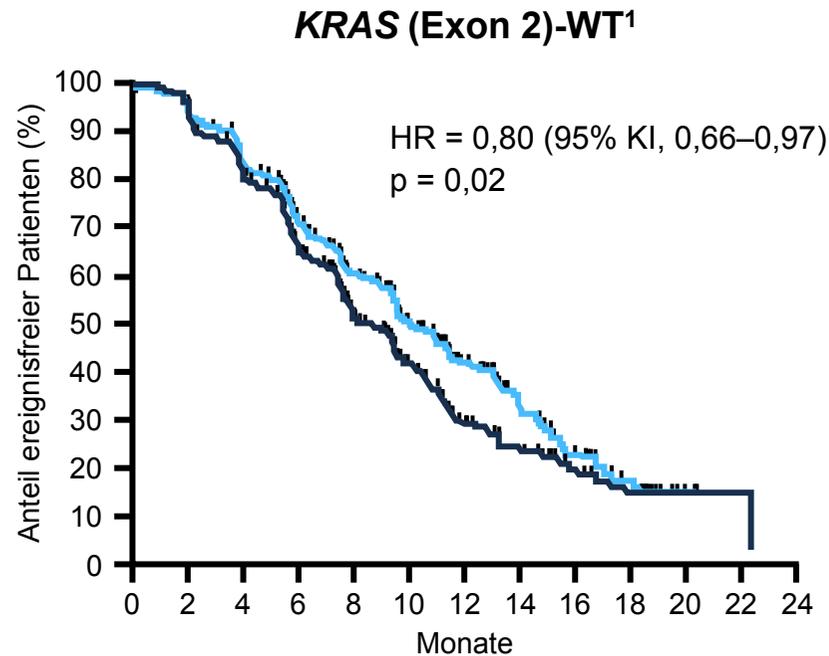


RAS-Analyse von PRIME



PRIME-Studie: RAS-Analyse

PFS bei *KRAS* und *RAS*-Wildtyp Patienten



	Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate
— Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	199 (61)	9,6 (9,2–11,1)
— FOLFOX4 (n = 331)	215 (65)	8,0 (7,5–9,3)

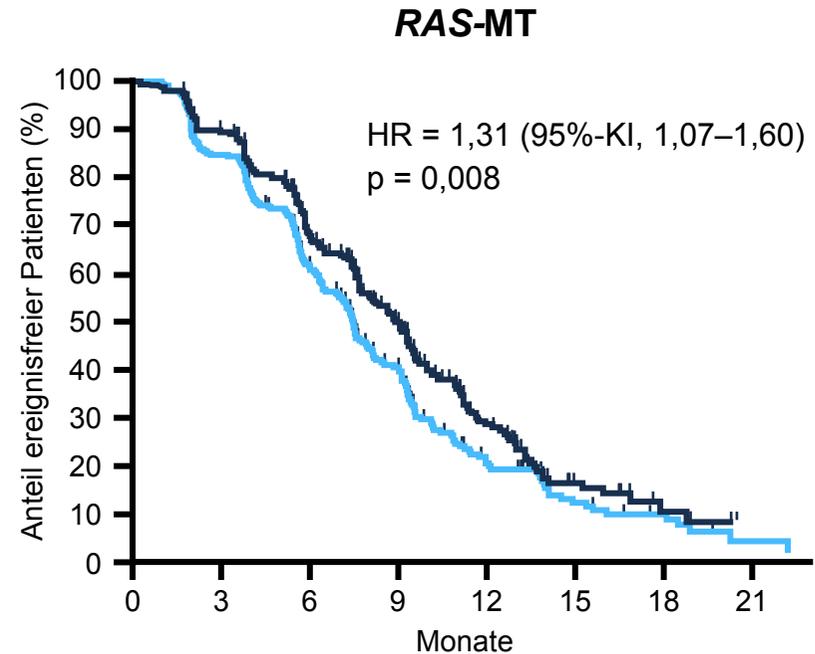
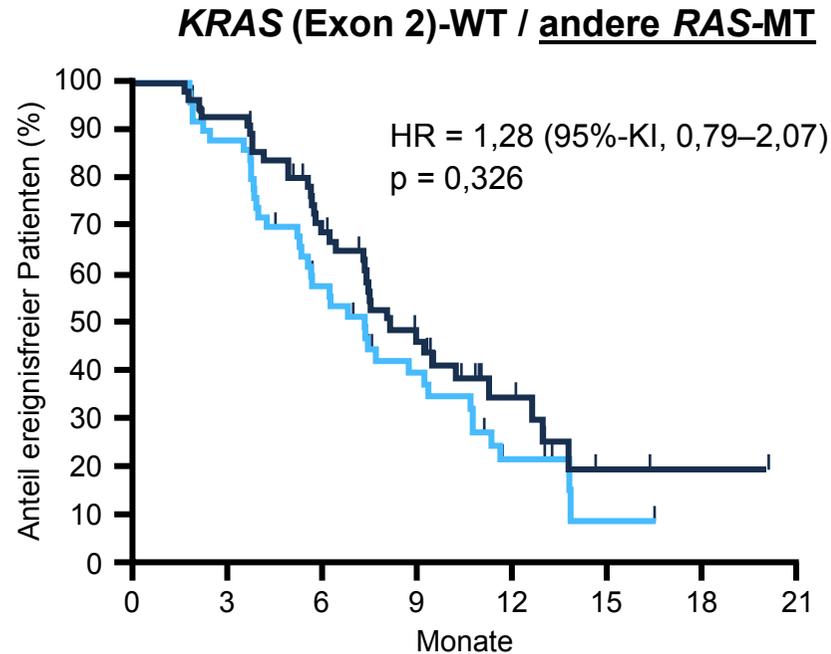
	Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate
— Panitumumab + FOLFOX4 (n = 259)	156 (60)	10,1 (9,3–12,0)
— FOLFOX4 (n = 253)	170 (67)	7,9 (7,2–9,3)

uillard JY. et al. J Clin Oncol 2010;28:4697-705.
uillard JY. et al. N Engl J Med 2013; 369:1023-34.

WT *RAS*, WT *KRAS*- & *NRAS* (Exons 2/3/4)
(umfasst 7 Patienten mit Mutationen im *KRAS*/*NRAS*-Codon 59)

PRIME-Studie: RAS-Analyse

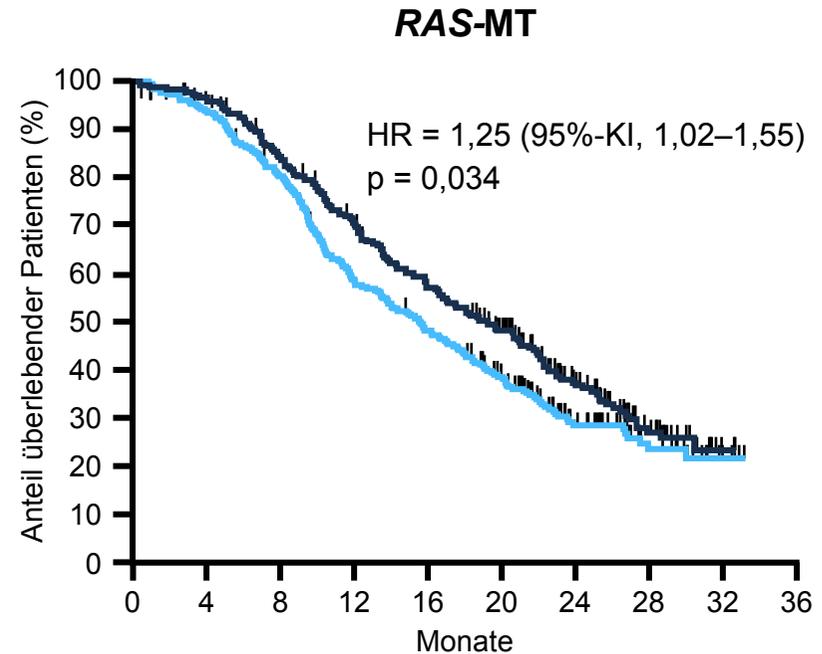
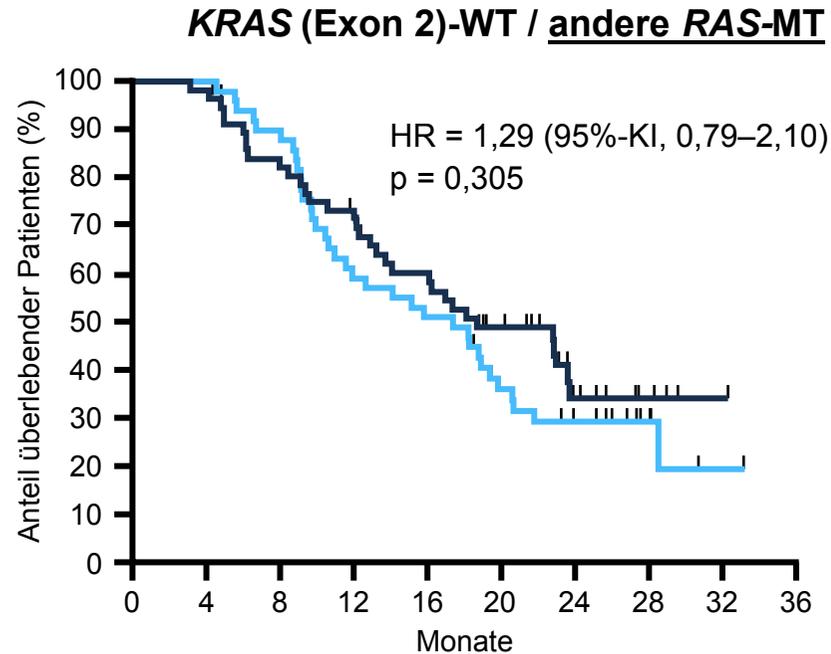
PFS bei RAS-mutierten Patienten



	Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate		Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate
— Panitumumab + FOLFOX4 (n = 51)	38 (75)	7,3 (5,3–9,2)	— Panitumumab + FOLFOX4 (n = 272)	205 (75)	7,3 (6,3–7,9)
— FOLFOX4 (n = 57)	35 (61)	8,0 (6,4–11,3)	— FOLFOX4 (n = 276)	192 (70)	8,7 (7,6–9,4)

PRIME-Studie: RAS-Analyse

OS bei RAS-mutierten Patienten



	Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate		Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate
— Panitumumab + FOLFOX4 (n = 51)	35 (69)	17,1 (10,8–19,4)	— Panitumumab + FOLFOX4 (n = 272)	187 (69)	15,6 (13,4–17,9)
— FOLFOX4 (n = 57)	33 (58)	18,3 (13,0–23,2)	— FOLFOX4 (n = 276)	175 (63)	19,2 (16,7–21,8)

PRIME-Studie: RAS-Analyse

ORR bei RAS-Wildtyp Patienten

RAS-WT

	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 259)	FOLFOX4 (n = 253)
Objektive Ansprechrate*		
Komplettes oder partielles Ansprechen, n (%) (95% KI)	149 (59) (52–65)	114 (46) (40–53)
Adjustierte Odds Ratio (95% KI)	1,63 (1,13–2,38) p = 0,009	

PRIME-Studie: KRAS (Exon 2)-Analyse

Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse Grad 3/4

UE ¹ nach MedDRA, %	KRAS (Exon 2)-WT		KRAS (Exon 2)-MT	
	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 322)	FOLFOX4 (n = 327)	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 217)	FOLFOX4 (n = 218)
Patienten mit mind. einem Ereignis	84	69	80	73
Neutropenie	42	41	37	47
Hauttoxizität	36	2	30	1
Diarrhoe	18	9	20	10
Neurologische Toxizitäten	16	16	17	17
Hypokaliämie	10	5	9	4
Fatigue	9	3	7	5
Mukositis ^{2,3}	9	<1	6	3
Hypomagnesiämie	6	<1	6	<1
Paronychie ³	3	0	2	0
Lungenembolie	3	2	3	4
Febrile Neutropenie ⁴	2	2	3	3
Infusionsreaktion (Panitumumab) ³	<1	-	0	-
Fatale unerwünschte Ereignisse ⁵ , %	5	6	8	3

¹Umfasst alle Ereignisse unabhängig vom Zusammenhang mit der Therapie; ²Ergebnisse basieren auf folgender präspezifizierter Liste von bevorzugten Begriffen: Stomatitis, Schleimhautentzündung, aphthöse Stomatitis, Mundgeschwür, Schleimhauttrockenheit und Schleimhautulzeration; ³Kein Grad 4; ⁴Im Panitumumab-Arm trat 1 febrile Neutropenie Grad 5 auf (KRAS(Exon 2)-MT-Gruppe); ⁵Umfasst Fälle, in denen als primäre Todesursache Tumorprogression berichtet wurde; 2 davon standen in Zusammenhang mit Panitumumab: Pneumonie und Pneumonitis

PRIME-Studie: RAS-Analyse

Schlussfolgerungen

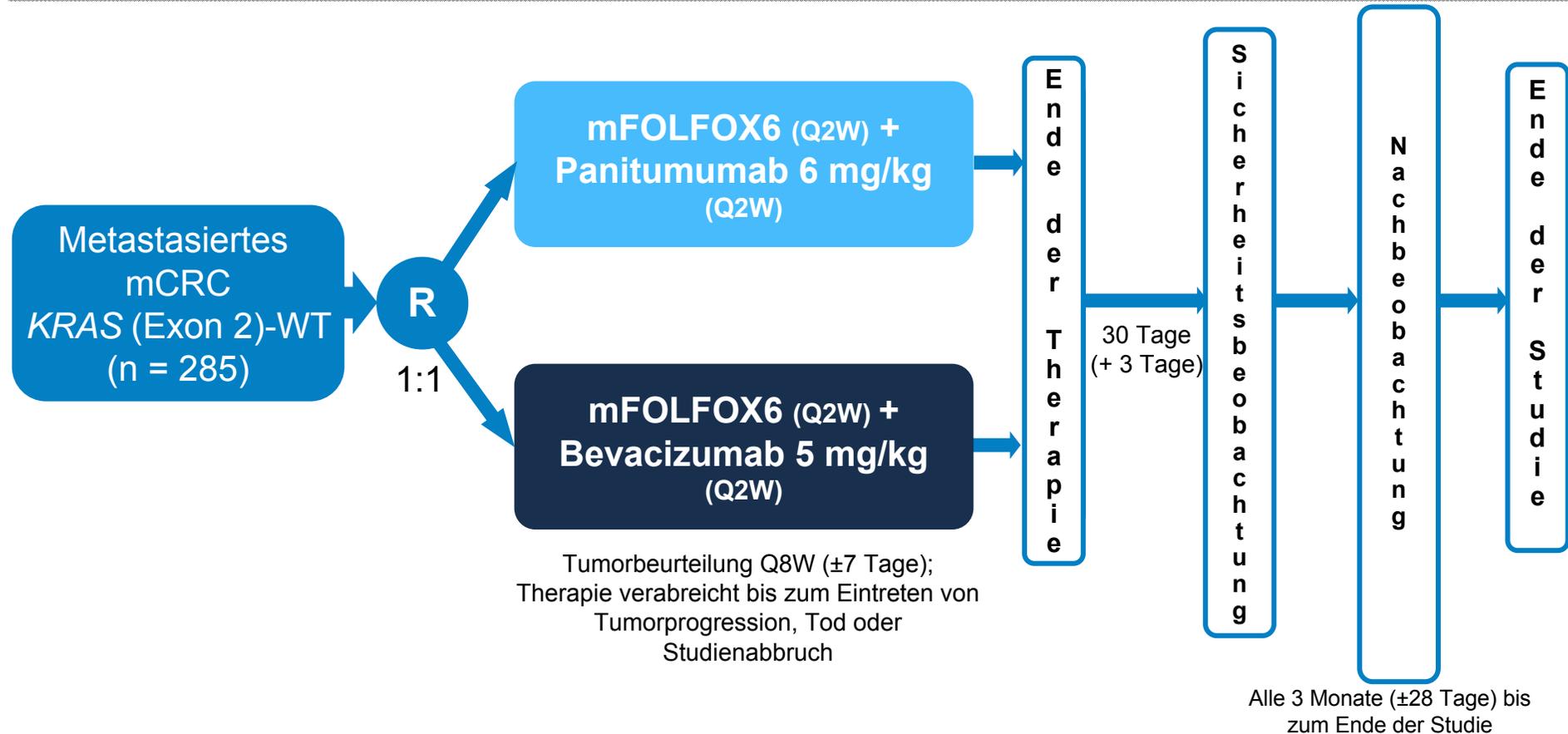
- Prospektiv-retrospektive Analyse von PRIME
- Klinisch signifikante Verbesserung des OS um 5,8 Monate in der mit Panitumumab + FOLFOX4 behandelten RAS-WT-Subgruppe gegenüber FOLFOX4
 - OS HR = 0,78 (95%-KI, 0,62–0,99; p = 0,043)
 - PFS HR = 0,72 (95%-KI, 0,58–0,90; p = 0,004)
- Mutationen in RAS über KRAS (Exon 2) hinaus könnten negativ prädiktiv für Therapieergebnisse unter Panitumumab + FOLFOX4 sein
 - OS HR = 1,25 (95%-KI, 1,02–1,55; p = 0,03)
 - PFS HR = 1,31 (95%-KI, 1,07–1,60; p = 0,008)
- Das Nutzen-Risiko-Profil von Panitumumab + FOLFOX4 verbesserte sich durch den Ausschluss von mCRC-Patienten mit RAS-MT

Panitumumab in der Erstlinientherapie des mCRC

**Randomisierte, offene Phase 2-Studie mit
mFOLFOX6 + Panitumumab oder Bevacizumab in
der Erstlinientherapie von mCRC mit *KRAS*-WT:
RAS-Analyse der PEAK-Studie**

PEAK-Studie

mFOLFOX6 + Panitumumab oder Bevacizumab in der Erstlinientherapie von mCRC mit *KRAS* (Exon 2)-WT



- Endpunkte der Studie: PFS (1°); OS, ORR, Resektionsrate, Sicherheit, explorative Biomarker-Analyse
- Eine formale Hypothesentestung war nicht geplant

PEAK-Studie

Haupteinschlusskriterien

- Metastasiertes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums (mCRC)
- Tumorstatus *KRAS* (Exon 2)-WT
- Keine vorherige Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie oder Anti-EGFR-Therapie
- Messbarer Tumor
- ECOG Performance Status 0–1
- Keine wesentliche Beeinträchtigung der Blutbildung sowie der Nieren- und Leberfunktion
- Unterzeichnete Einwilligungserklärung

PEAK-Studie: *RAS*-Analyse

Ziele

Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Panitumumab-mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 alleine in der Erstlinientherapie basierend auf *RAS*- oder *BRAF*-Mutationsstatus

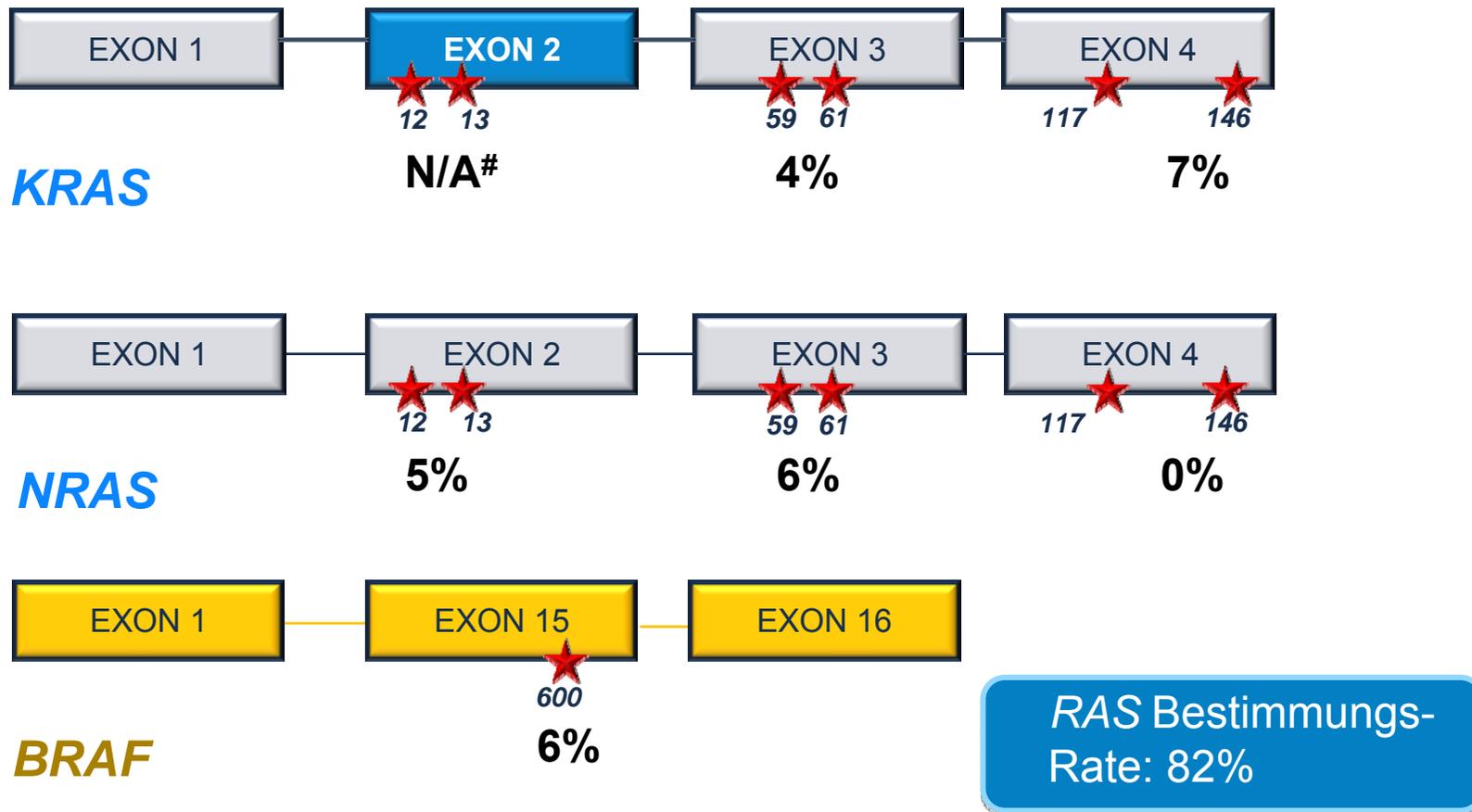
PEAK-Studie: RAS-Analyse

Methodik der Biomarker-Testung

- Als *KRAS* (Exon 2)-WT klassifizierte, konservierte Tumorgewebebeurproben wurden für die Analyse ausgewählt:
 - *KRAS* Exon 2 (Codons 12/13), Exon 3 (Codons 59/61) und Exon 4 (Codons 117/146)
 - *NRAS* Exon 2 (Codons 12/13), Exon 3 (Codons 59/61) und Exon 4 (Codons 117/146)
- Das Untersuchungslabor war gegenüber Behandlungszuweisung und dem Behandlungsergebnis verblindet

PEAK-Studie: RAS-Analyse

KRAS-, NRAS- und BRAF-Mutations-Hotspots



hwartzberg L. et al. J Clin Oncol 2013; 31 (suppl):abstract 3631 (und Poster); rthaus M. et al. EJC 2013; 49 (suppl 3):abstract 2262 (und Poster).

Prozentzahlen gerundet; # Tumorstatus KRAS (Exon 2)-WT war ein Einschlusskriterium.; N/A, nicht zutreffend

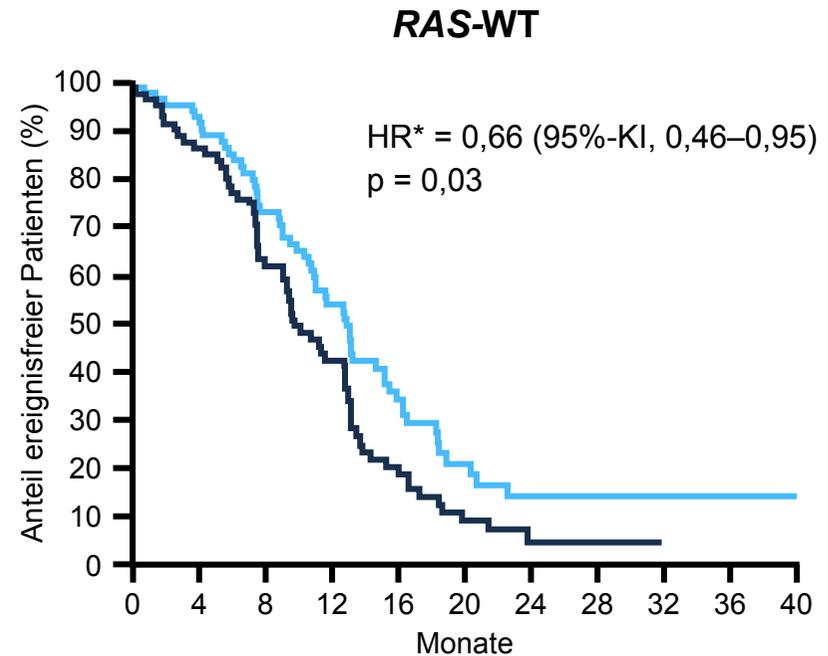
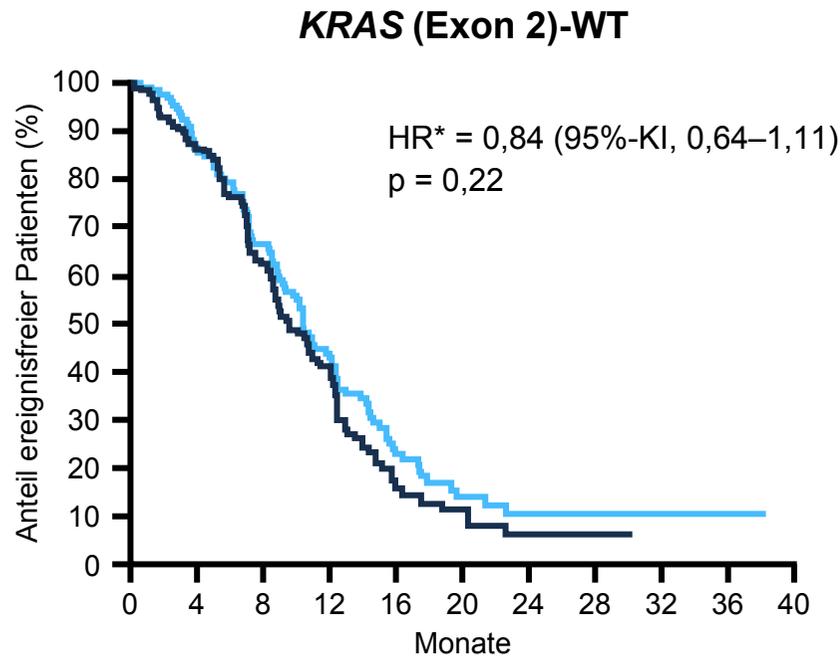
PEAK-Studie: RAS-Analyse

Demographische und krankheitsbezogene Charakteristika

	KRAS (Exon 2)-WT		RAS-WT	
	Panitumumab + mFOLFOX6 (n = 142)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n = 143)	Panitumumab + mFOLFOX6 (n = 88)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n = 82)
Männer, n (%)	86 (61)	96 (67)	58 (66)	56 (68)
Ethnische Abstammung, kaukasisch, N (%)	131 (92)	127 (89)	81 (92)	71 (87)
Alter, Jahre				
Median (min, max)	63 (23, 82)	61 (28, 82)	62 (23, 82)	60 (39, 82)
Altersgruppe, n (%)				
≥65 Jahre	62 (44)	53 (37)	36 (41)	31 (38)
≥75 Jahre	15 (11)	11 (8)	7 (8)	8 (10)
ECOG Performance Status, n (%)				
0	89 (63)	91 (64)	53 (60)	52 (63)
1	53 (37)	51 (36)	35 (40)	29 (35)
Fehlend/unbekannt	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (1)
Diagnose des Primärtumors, n (%)				
Kolon	96 (68)	92 (64)	64 (73)	57 (70)
Rektum	46 (32)	51 (36)	24 (27)	25 (30)
Anzahl Metastasenlokalisationen, n (%)				
1	53 (37)	56 (39)	32 (36)	33 (40)
2	50 (35)	49 (34)	28 (32)	29 (35)
≥3	39 (27)	37 (26)	28 (32)	19 (23)
Fehlend/unbekannt	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (1)

PEAK-Studie: RAS-Analyse

PFS bei KRAS und RAS-Wildtyp Patienten



	Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate
— Panitumumab + mFOLFOX6 (n = 142)	100 (70)	10,9 (9,7–12,8)
— Bevacizumab + mFOLFOX6 (n = 143)	108 (76)	10,1 (9,0–12,0)

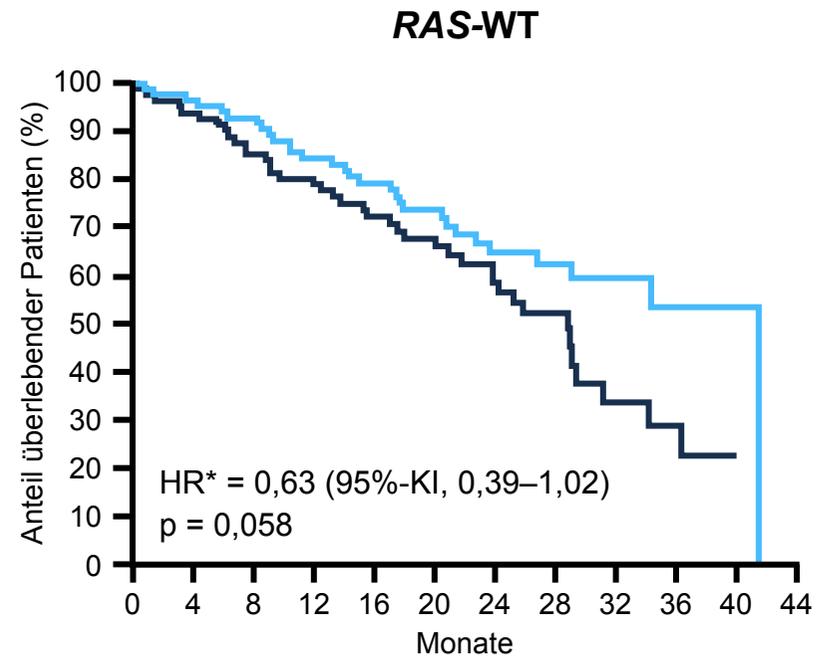
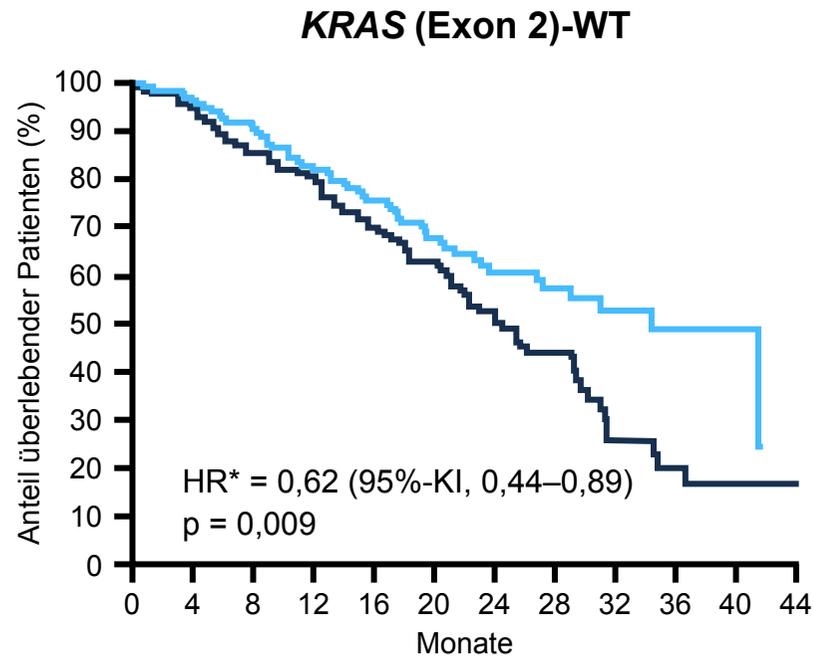
	Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate
— Panitumumab + mFOLFOX6 (n = 88)	57 (65)	13,0 (10,9–15,1)
— Bevacizumab + mFOLFOX6 (n = 82)	66 (80)	10,1 (9,0–12,7)

artzberg L. et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3631 und Poster).
se der längeren Nachbeobachtung

*Stratifiziertes Co-Proportional-Hazards-Modell; Eine formale Hypothesentestung
war nicht geplant; WT RAS, WT KRAS & NRAS Exons 2/3/4

PEAK-Studie: RAS-Analyse

OS bei KRAS und RAS-Wildtyp Patienten



	Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate		Ereignisse n (%)	Median (95%-KI) Monate
— Panitumumab + mFOLFOX6 (n = 142)	52 (37)	34,2 (26,6–NE)	— Panitumumab + mFOLFOX6 (n = 88)	30 (34)	41,3 (28,8–41,3)
— Bevacizumab + mFOLFOX6 (n = 143)	78 (55)	24,3 (21,0–29,2)	— Bevacizumab + mFOLFOX6 (n = 82)	40 (49)	28,9 (23,9–31,3)

artzberg L. et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3631 und Poster).
se der längeren Nachbeobachtung

*Stratifiziertes Co-Proportional-Hazards-Modell; Eine formale Hypothesentestung
war nicht geplant; WT RAS, WT KRAS & NRAS Exons 2/3/4; NE, nicht erreicht

PEAK-Studie: RAS-Analyse

Objektives Ansprechen

	RAS-WT		KRAS (Exon 2)-WT / andere RAS-MT	
	Pmab + mFOLFOX6 (n = 86)	Bev + mFOLFOX6 (n = 81)	Pmab + mFOLFOX6 (n = 24)	Bev + mFOLFOX6 (n = 27)
Objektives Ansprechen, n (%) (95%-KI)	56 (64) (53–74)	49 (60) (49–71)	15 (63) (41–81)	15 (56) (35–75)
Komplettes Ansprechen, n (%)	4 (5)	1 (1)	1 (4)	0 (0)
Partielles Ansprechen, n (%)	52 (59)	48 (59)	14 (58)	15 (56)
Stabile Erkrankung, n (%)	23 (26)	22 (27)	8 (33)	10 (37)
Tumorprogression, n (%)	1 (1)	4 (5)	1 (4)	2 (7)
Nicht auswertbar oder nicht durchgeführt, n (%)	8 (9)	6 (7)	0 (0)	0 (0)

PEAK-Studie: RAS-Analyse

Nachfolgetherapien

	KRAS (Exon 2)-WT		RAS-WT	
	Pmab + mFOLFOX6 (n = 142)	Bev + mFOLFOX6 (n = 143)	Pmab + mFOLFOX6 (n = 88)	Bev + mFOLFOX6 (n = 82)
Patienten mit einer Anti-EGFR-Therapie nach der Behandlungsphase				
n (%)	30 (21)	54 (38)	19 (22)	30 (37)
Median* (Monate)	14,1	12,0	14,7	15,4
Patienten mit einer Anti-VEGF-Therapie nach der Behandlungsphase				
n (%)	57 (40)	35 (24)	35 (40)	27 (33)
Median* (Monate)	12,5	10,6	13,0	10,6

*Median berechnet ab dem Zeitpunkt der Randomisierung

PEAK-Studie: RAS-Analyse

Zusammenfassung der UE

Unerwünschte Ereignisse, n (%)	RAS-WT		KRAS (Exon 2)-WT / andere RAS-MT	
	Pmab + mFOLFOX6 (n = 86)	Bev + mFOLFOX6 (n = 80)	Pmab + mFOLFOX6 (n = 24)	Bev + mFOLFOX6 (n = 27)
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis	86 (100)	80 (100)	24 (100)	27 (100)
Höchster Grad 3	60 (70)	43 (54)	13 (54)	16 (59)
Höchster Grad 4	17 (20)	15 (19)	7 (29)	8 (30)
Höchster Grad 5	4 (5)	7 (9)	1 (4)	1 (4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	37 (43)	32 (40)	9 (38)	13 (48)
Zum endgültigen Absetzen eines der Studienmedikamente führend	25 (29)	24 (30)	9 (38)	7 (26)

PEAK-Studie: RAS-Analyse

Schlussfolgerungen

- Die Daten dieser Analyse zur Erstlinientherapie von zuvor unbehandelten Patienten mit *RAS*-WT*-mCRC deuten darauf hin, dass die HR für PFS- und OS zugunsten von Panitumumab + FOLFOX6 gegenüber Bevacizumab + FOLFOX6 ausgefallen sind
 - PFS-HR = 0,66 (95%-KI, 0,46–0,95; $p = 0,03$) zugunsten von Pmab
 - OS-HR = 0,63 (95%-KI, 0,39–1,02; $p = 0,06$) zugunsten von Pmab
- Die Verbesserung im PFS und OS sind klinisch relevant
- Im Panitumumab + FOLFOX6-Arm wurde gegenüber dem Bevacizumab + FOLFOX6-Arm ein kürzeres PFS bei Patienten mit *RAS*-MT-Tumoren verzeichnet
- Die zusätzlichen *RAS*-Mutationen scheinen negativ prädiktiv für den Behandlungseffekt mit Panitumumab zu sein

Fachinformationen

Die aktuellen Fachinformationen zu unseren Produkten erhalten Sie zum Download auf [amgen.de](http://www.amgen.de) im Bereich Medizinische Fachkreise unter <http://www.amgen.de/Medizinische-Fachkreise/Fachinformationen/index.html>

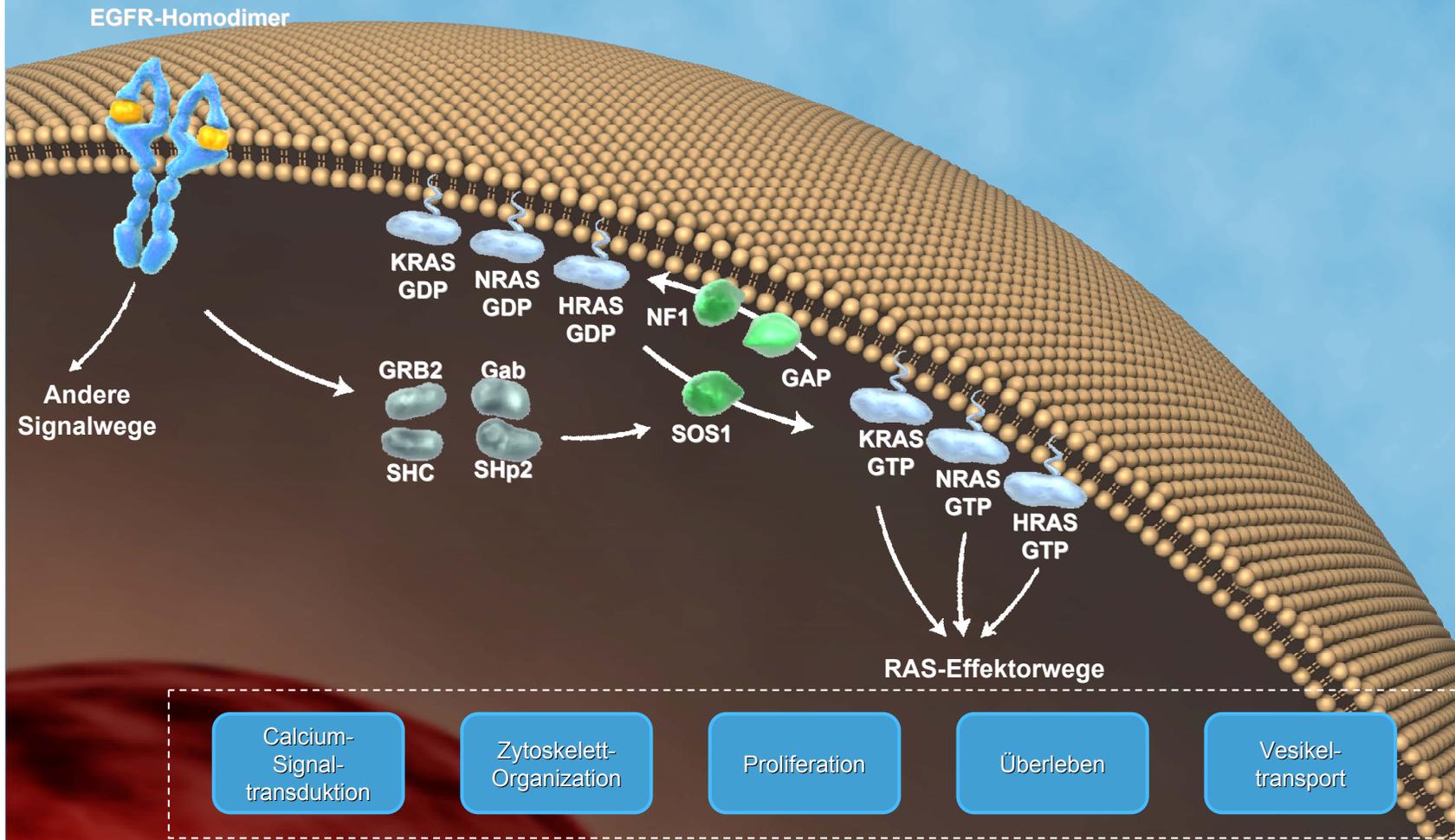
Der Fachkreisbereich ist aus rechtlichen Gründen (HWG) Zugangsgeschützt, Wir bitten Sie, sich zunächst mit Ihren Zugangsdaten über DocCheck® einzuloggen, Falls Sie noch kein Passwort bei DocCheck® haben, so bitten wir Sie, sich [hier zu registrieren](#).

Backup

RAS Proteine

- RAS-Proteine regulieren Zellantworten auf viele extrazelluläre Stimuli, einschließlich löslicher Wachstumsfaktoren
- RAS-Proteine werden durch GTP-Bindung aktiviert
- Durch Bindung von RAS-GTP an verschiedene Effektorproteine werden Signalwege stimuliert zur Regulation
 - der Organisation des Zytoskeletts
 - des Überlebens
 - der Proliferation
 - des Vesikeltransports
 - der Calcium-Signaltransduktion

RAS-Signalwege: regulieren Proliferation und Überleben von Zellen



PRIME-Studie: RAS-Analyse

Statistische Methodik

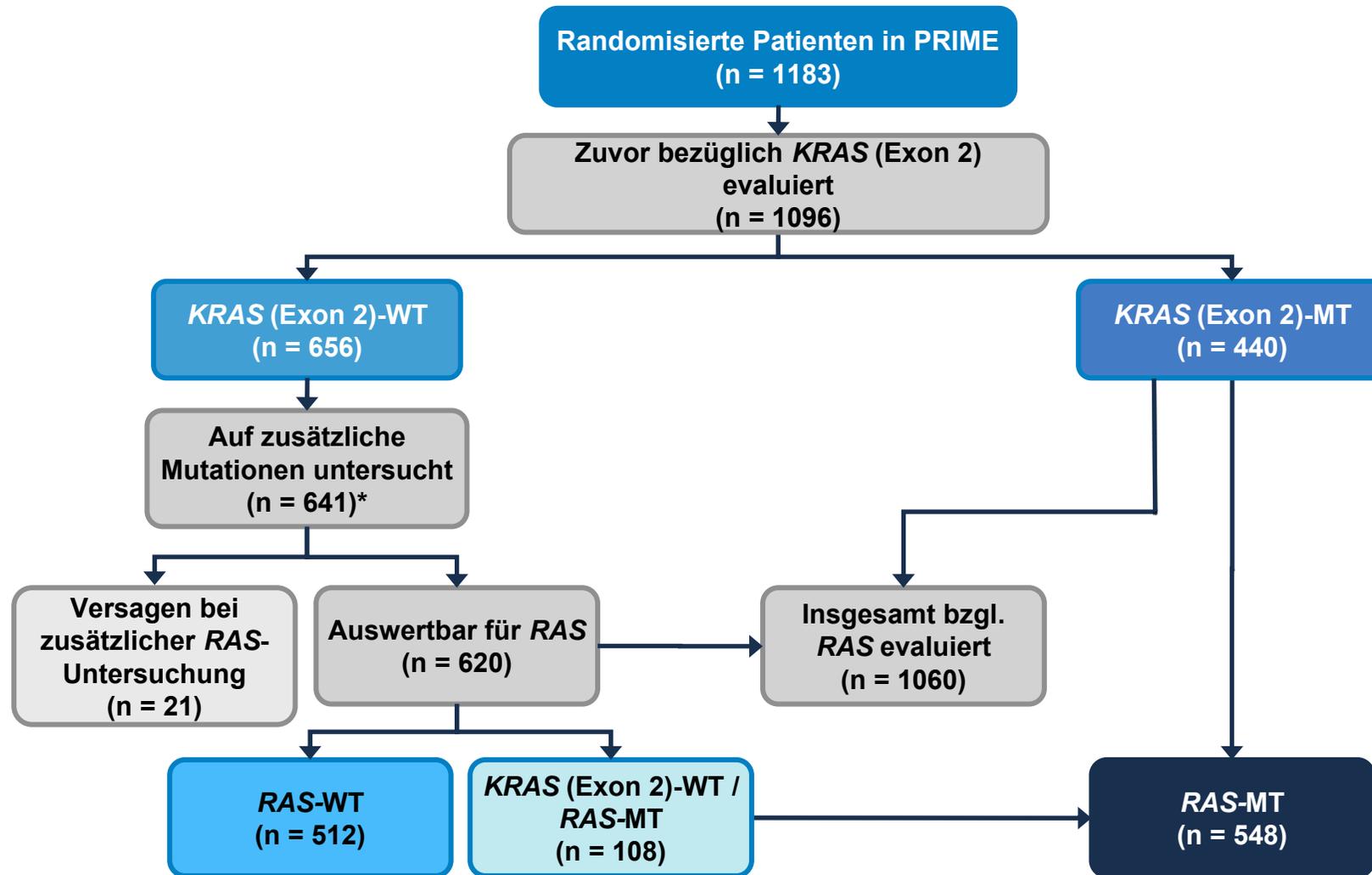
- Schätzung des Behandlungseffekts mit Panitumumab mittels Cox-Proportional-Hazards-Modellen und stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren, unter Berücksichtigung aller randomisierten Patienten innerhalb jeder Biomarker-Subgruppe
- Interaktionstests zur Beurteilung des prädiktiven Werts von *RAS*
 - *RAS*-WT vs. *RAS*-MT
 - *RAS*-WT vs. *KRAS* (Exon 2)-WT / andere *RAS*-MT
- Multivariate Cox-Modelle zur Exploration der prognostischen Relevanz von Baseline-Kovariablen
- Es wurden zwei unterschiedliche Analysen verwendet:
 - Primäranalyse: präspezifiziert, wenn >50% der Patienten mit *KRAS* (Exon 2)-WT verstorben waren (unabhängig von der Todesursache)
 - Aktualisierte OS-Analyse: Diese explorative Analyse wurde durchgeführt, als >80% der Patienten sowohl in der *KRAS* (Exon 2)-WT- als auch -MT-Subgruppe verstorben waren (unabhängig von der Todesursache)

WT *RAS*-, *KRAS*- & *NRAS* (Exons 2/3/4);

WT *RAS* & *BRAF*, WT *KRAS*- & *NRAS* (Exons 2/3/4) & *BRAF* (Exon 15)

PRIME-Studie: RAS-Analyse

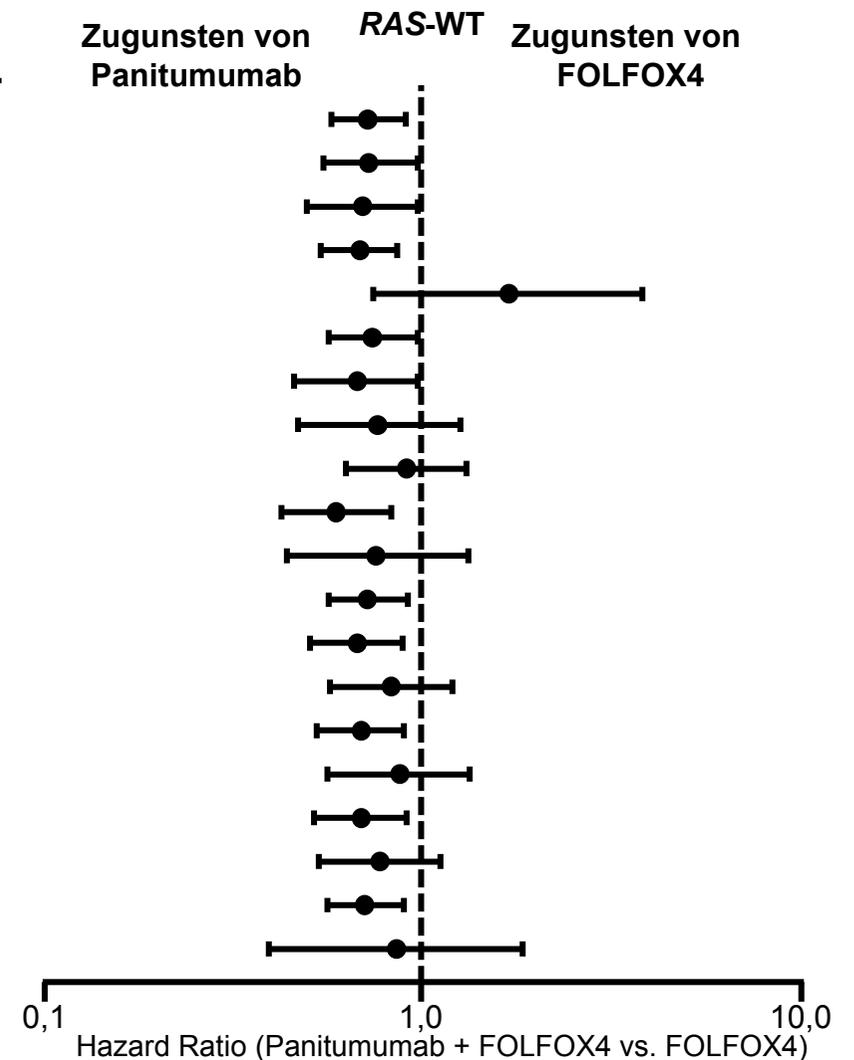
RAS-Untersuchung



PRIME-Studie: RAS-Analyse

PFS-Subgruppenanalyse

Faktoren	N	HR	95%-KI
Alle Patienten	512	0,72	0,58–0,90
Westeuropa / Kanada / Australien	302	0,73	0,55–0,97
Restliche Welt	210	0,70	0,49–0,98
ECOG: 0 oder 1	479	0,68	0,54–0,86
ECOG: 2	32	1,69	0,75–3,82
Primärtumor: Kolon	335	0,74	0,57–0,97
Primärtumor: Rektum	177	0,67	0,46–0,98
Anzahl Lokalisationen: 1	106	0,77	0,47–1,26
Anzahl Lokalisationen: 2	186	0,90	0,63–1,30
Anzahl Lokalisationen: ≥3	218	0,59	0,43–0,83
Lokalisation: Leber	89	0,76	0,44–1,32
Lokalisation: andere	423	0,72	0,57–0,92
LDH zu Studienbeginn <1,5 x ULN	337	0,67	0,51–0,89
LDH zu Studienbeginn ≥1,5 x ULN	153	0,83	0,57–1,20
LDH zu Studienbeginn <2 x ULN	383	0,69	0,53–0,89
LDH zu Studienbeginn ≥2 x ULN	107	0,87	0,56–1,34
Männlich	331	0,69	0,52–0,90
Weiblich	181	0,78	0,54–1,12
Kaukasisch	468	0,71	0,56–0,89
Andere	44	0,86	0,40–1,86



Upper Limit of Normal

ard JY. et al. N Engl J Med 2013; 369:1023-34. Primäre Analyse; supplements at:

http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1305275/suppl_file/nejmoa1305275_appendix.pdf.

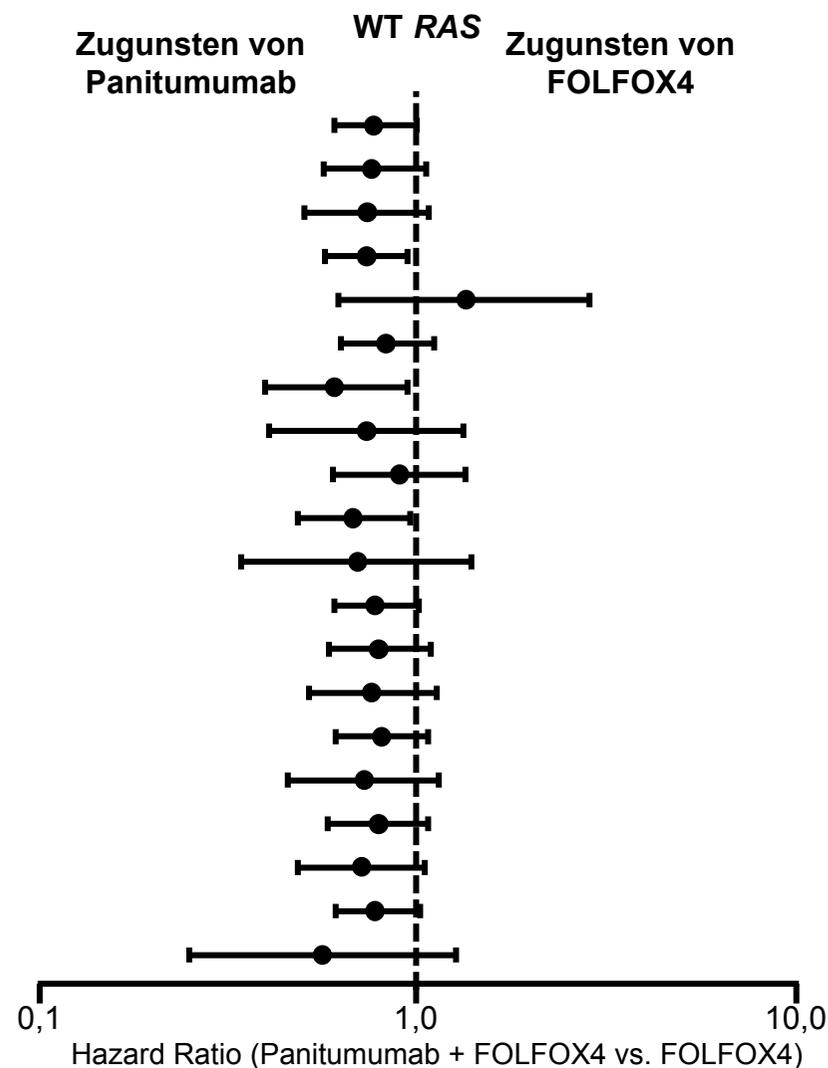
WT RAS, WT KRAS- & NRAS (Exons 2/3/4)

(umfasst 7 Patienten mit Mutationen im KRAS/NRAS-Codon 59)

PRIME-Studie: RAS-Analyse

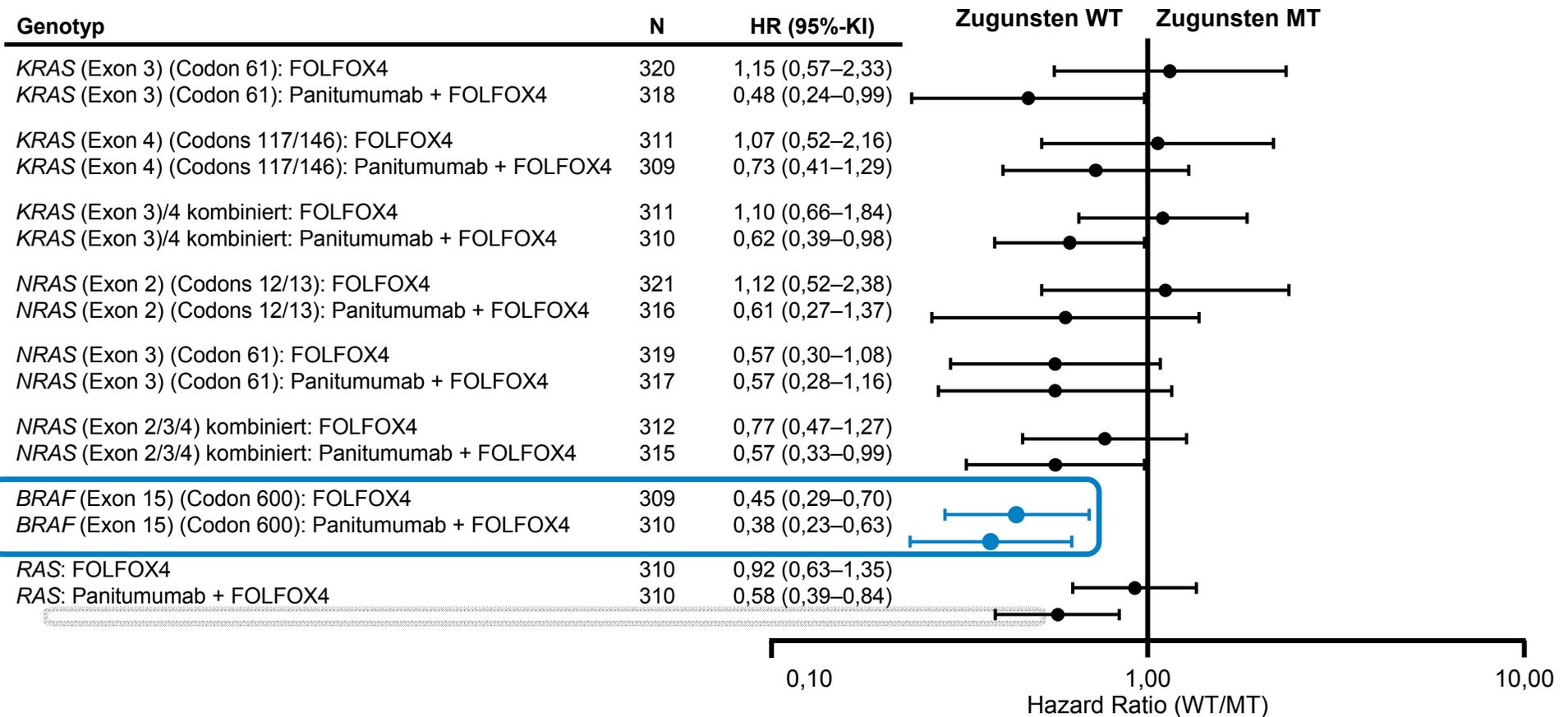
OS-Subgruppenanalyse

Faktoren	N	HR	95%-KI
Alle Patienten	512	0,78	0,62–0,99
Westeuropa / Kanada / Australien	302	0,78	0,57–1,05
Restliche Welt	210	0,74	0,51–1,08
ECOG: 0 oder 1	479	0,74	0,57–0,95
ECOG: 2	32	1,34	0,63–2,89
Primärtumor: Kolon	335	0,84	0,63–1,12
Primärtumor: Rektum	177	0,61	0,40–0,94
Anzahl Lokalisationen: 1	105	0,73	0,41–1,33
Anzahl Lokalisationen: 2	187	0,90	0,61–1,34
Anzahl Lokalisationen: ≥3	218	0,68	0,48–0,97
Lokalisation: Leber	88	0,70	0,35–1,39
Lokalisation: andere	424	0,79	0,61–1,01
LDH zu Studienbeginn <1,5 x ULN	336	0,81	0,59–1,10
LDH zu Studienbeginn ≥1,5 x ULN	154	0,77	0,52–1,13
LDH zu Studienbeginn <2 x ULN	382	0,82	0,62–1,09
LDH zu Studienbeginn ≥2 x ULN	108	0,73	0,46–1,15
Männlich	331	0,80	0,59–1,08
Weiblich	181	0,72	0,49–1,05
Kaukasisch	468	0,79	0,61–1,01
Andere	44	0,57	0,25–1,27



PRIME-Studie: RAS-Analyse

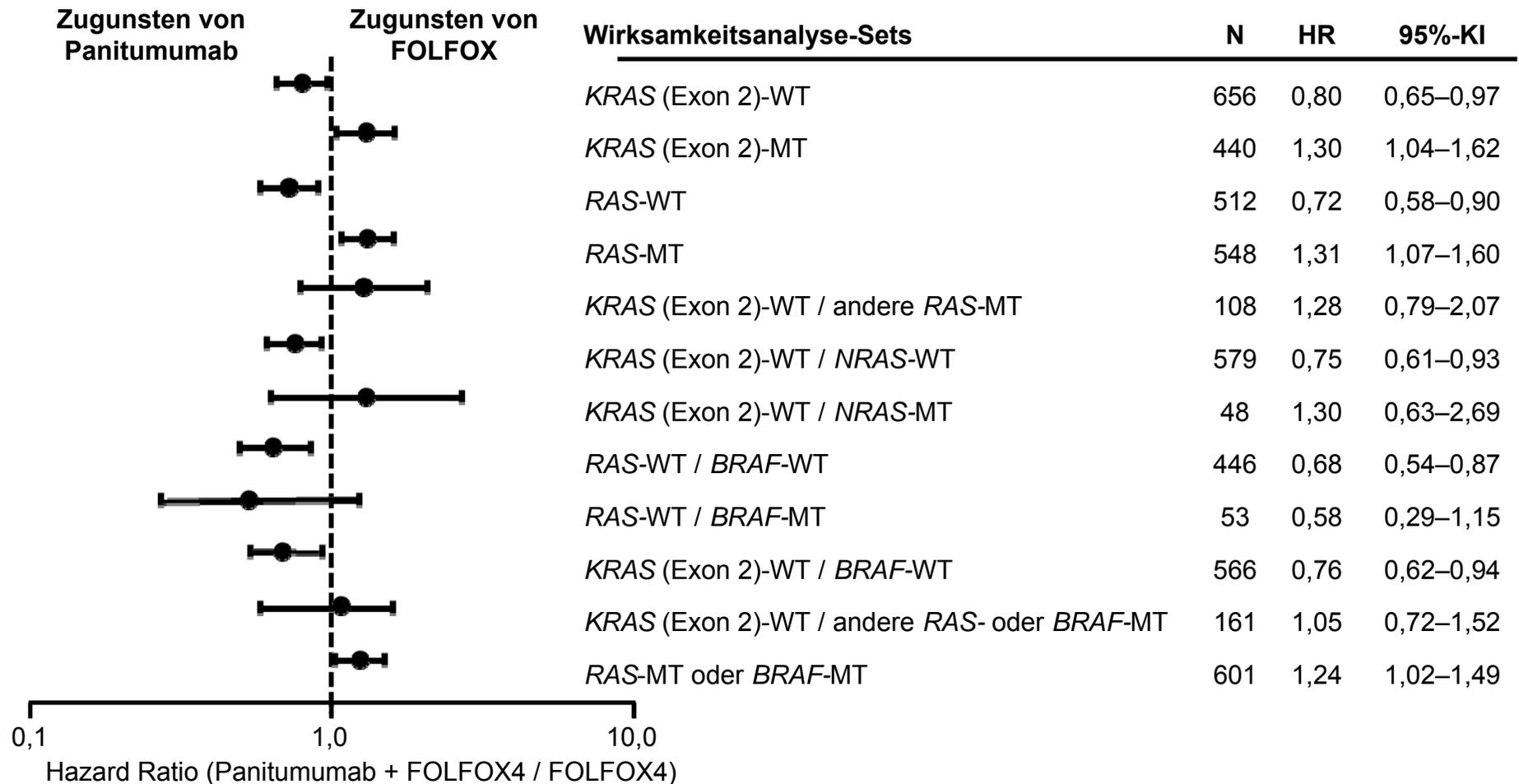
OS-Subgruppenanalyse



***BRAF*-V600-Mutationen schienen unabhängig vom Behandlungsarm auf eine ungünstige Prognose hinzudeuten**

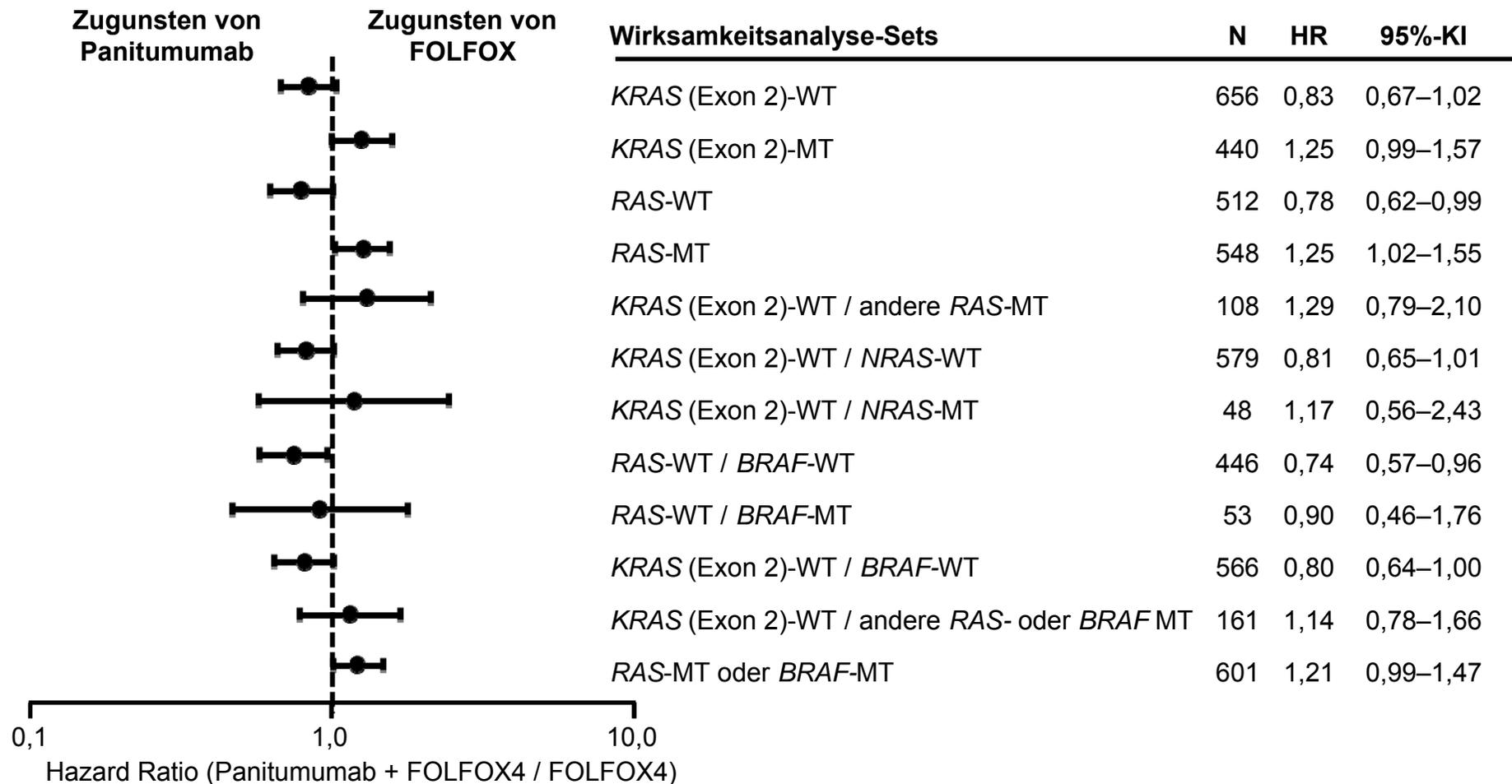
PRIME-Studie: RAS-Analyse

PFS-Subgruppenanalyse: RAS- und BRAF-Status



PRIME-Studie: RAS-Analyse

OS-Subgruppenanalyse: RAS- und BRAF-Status



ard JY. et al. N Engl J Med 2013; 369:1023-34. Primäre Analyse; supplements at:
http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1305275/suppl_file/nejmoa1305275_appendix.pdf.

WT *RAS*, WT *KRAS*- & *NRAS* (Exons 2/3/4)
 (umfasst 7 Patienten mit Mutationen im *KRAS/ NRAS*-Codon 59); WT *RAS* &
BRAF, WT *KRAS*- & *NRAS* (Exons 2/3/4) & *BRAF* (Exon 15)

PRIME Studie: RAS-Analyse

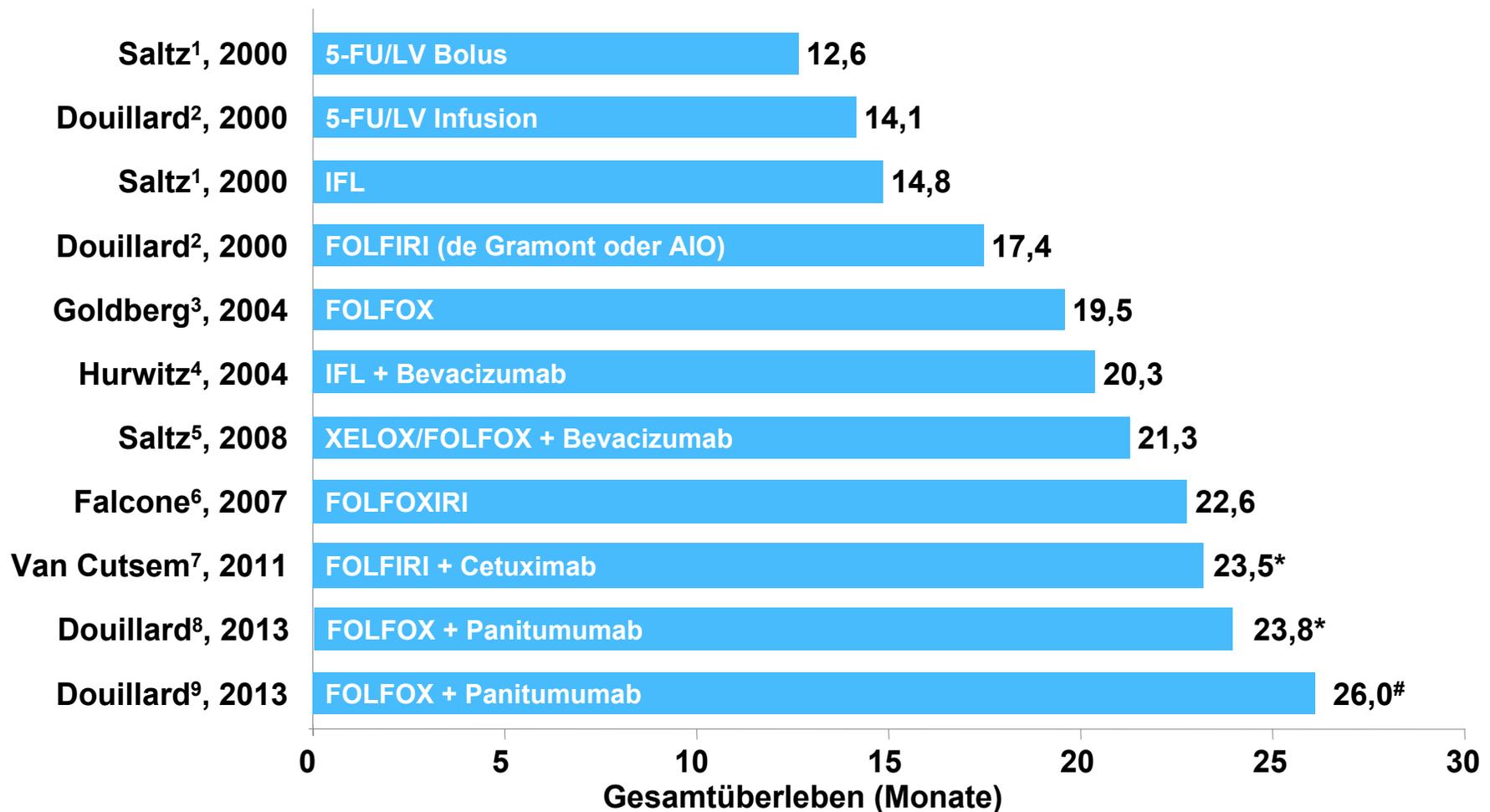
Patientenpopulation nach RAS-Mutationsstatus

	KRAS (Exon 2)-WT ¹		RAS-WT ^{2,3}	
	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 325)	FOLFOX4 (n = 331)	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 259)	FOLFOX4 (n = 253)
Medianes PFS, Monate	9,6	8,0	10,1	7,9
Hazard ratio (p-Wert)	0,80 (p = 0,02)		0,72 (p = 0,004)	
Medianes OS, Monate	23,9	19,7	26,0	20,2
Hazard ratio (p-Wert)	0,83 (p = 0,072)		0,78 (p = 0,043)	
ORR*, % (95% KI)	55 (50–61) (n = 175)	48 (42–53) (n = 154)	59 (52–65) (n = 149)	46 (40–53) (n = 114)

Douillard J-Y. et al. J Clin Oncol 2010;28:4697-70; Primäre Analyse
 2. Douillard JY. et al. N Engl J Med 2013; 369:1023-34.
 ctibix EPAR Assessment report, 2013; EMA/CHMP/367675/2013.

*mittels zentraler radiologischer Beurteilung;
 WT RAS, WT KRAS & NRAS Exons 2/3/4
 (umfasst 7 Patienten mit Mutationen im KRAS/NRAS Codon 59)

Schrittweise Verbesserung des OS bei mCRC im Verlauf des letzten Jahrzehnts



Engl J Med 2000; 343:905-14; 2. Lancet 2000; 355:1041-7;
 J Clin Oncol 2004; 22:23-30; 4. N Engl J Med 2004; 350:2335-42;
 J Clin Oncol 2008; 26:2013-9; 6. J Clin Oncol 2007; 25:1670-6;
 J Clin Oncol 2011; 29:2011-9; 8. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3620, und Poster); 9. N
 Engl J Med 2013;369:1023-34.

Zusammenstellung verschiedener Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns
 und Endpunkten (keine Head-to-Head-Studien)

*WT KRAS; #WT RAS, WT in KRAS & NRAS Exons 2/3/4

PEAK-Studie

Statistische Methodik

- Eine formale Hypothesentestung war nicht geplant
- Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem 168 PFS-Ereignisse beobachtet worden waren
 - Data-Cutoff für die Primäranalyse: 30. Mai 2012
- Eine zusätzliche Analyse (Ad-hoc-Analyse mit späteren OS-Daten) wurde etwa 1 Jahr nach Aufnahme des letzten Patienten durchgeführt
 - Data-Cutoff für die Analyse des längeren Beobachtungszeitraums: 3. Januar 2013

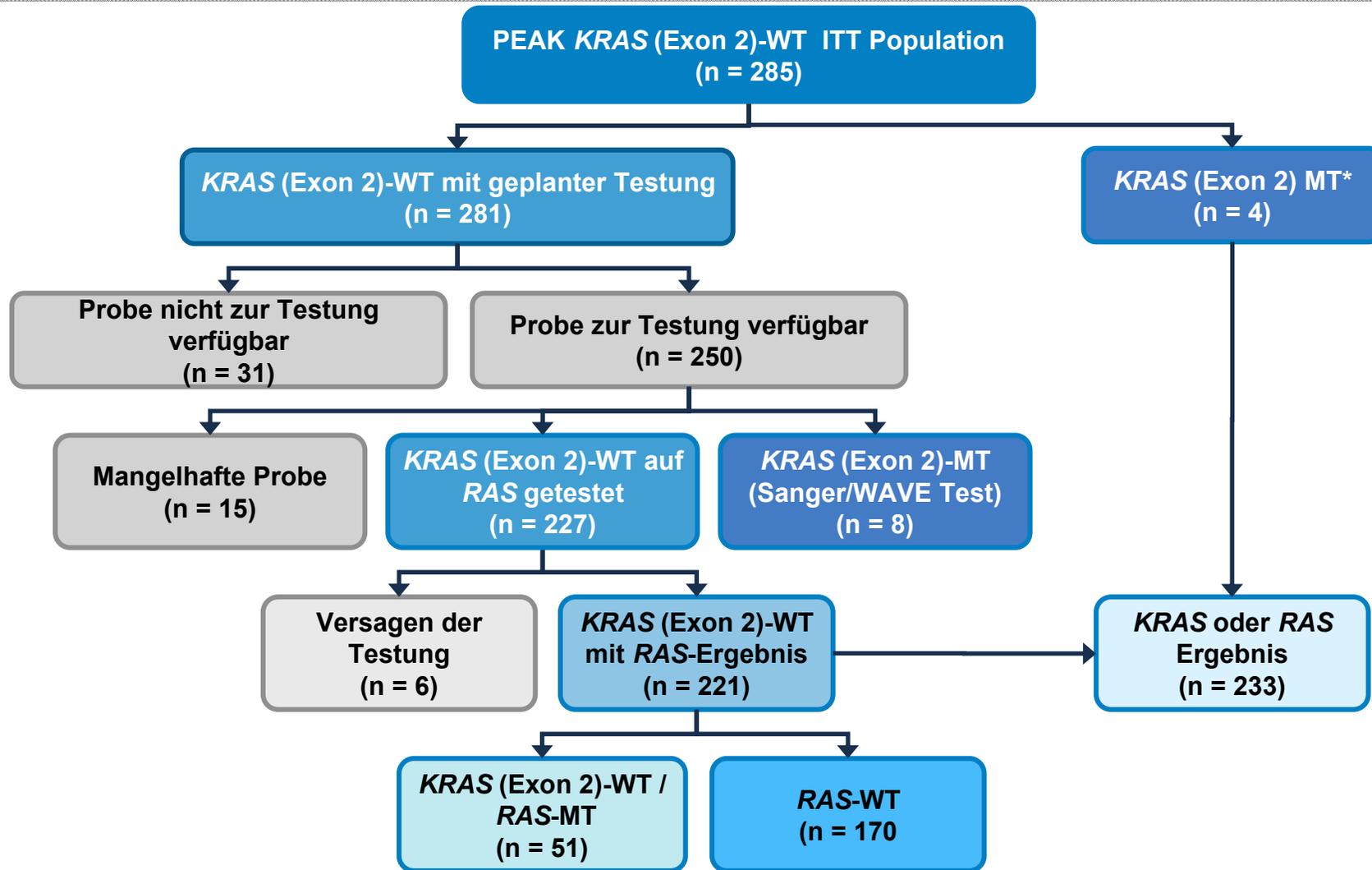
PEAK-Studie: RAS-Analyse

Statistische Betrachtungen

- Eine formale Hypothesentestung war nicht geplant
- Die Biomarker-Analyse umfasste alle ITT-Patienten mit verfügbaren Informationen über Biomarker
- Der Plan für die statistische Analyse wurde vor der Durchführung der Biomarker-Analyse erstellt
 - Die Ergebnisse der Biomarker-Testung wurden dem Studienteam nicht vor Genehmigung des Plans mitgeteilt

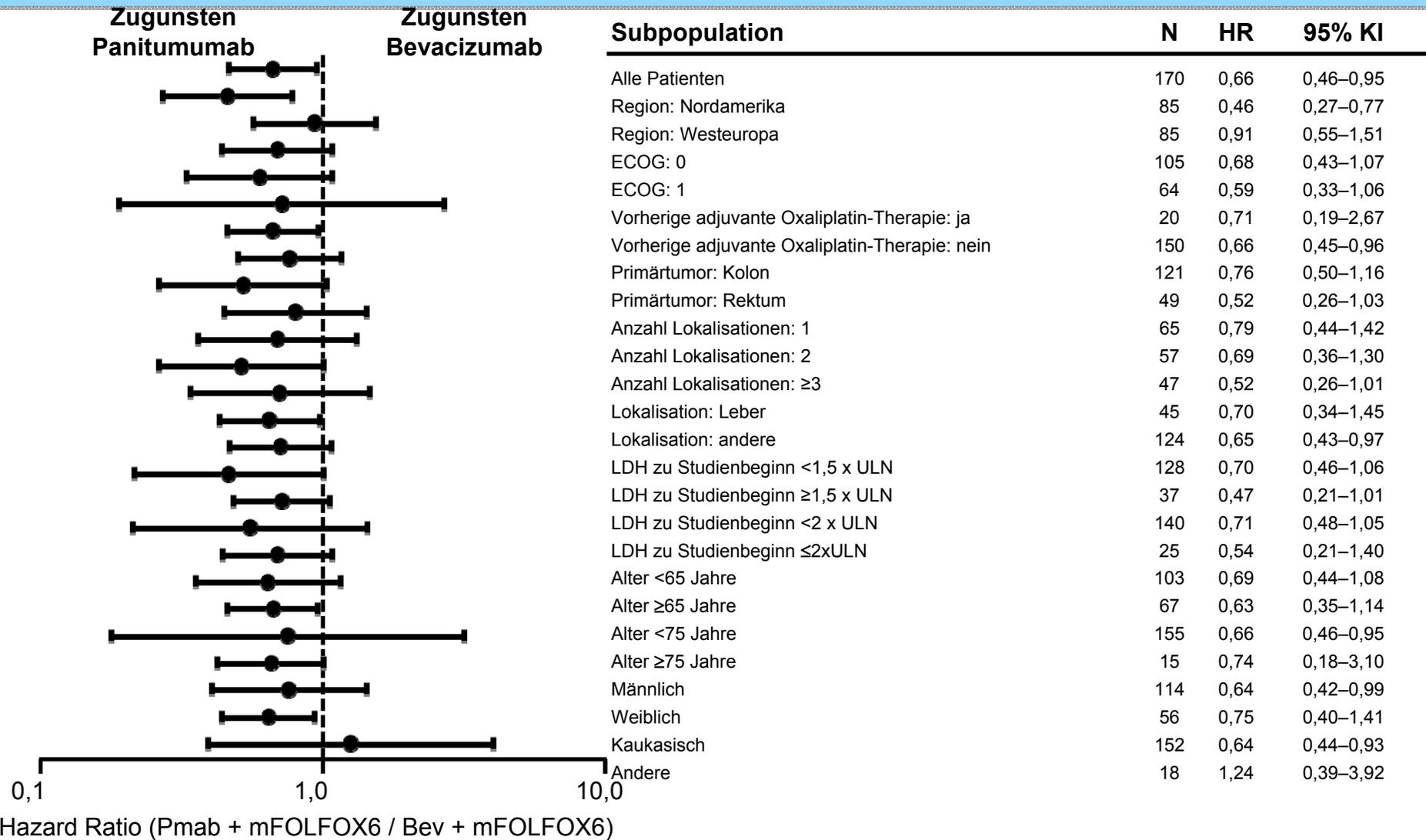
PEAK-Studie: RAS-Analyse

RAS Testung



PEAK-Studie: RAS-Analyse

PFS Subgruppen



PEAK-Studie: RAS-Analyse

OS Subgruppen

