

## **Vectibix®: Neue Chance für Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom**

### **Erster voll humaner Anti-EGFR-Antikörper**

München (8. Februar 2008) – Panitumumab (Vectibix®) – der erste voll humane Anti-EGFR-Antikörper – ist der Beginn einer neuen Ära für Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom, so der Tenor der Experten auf der Einführungs-Pressekonferenz von Vectibix®, die am 15. Januar 2008 in München stattfand. Vectibix® zielt auf den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) und ist wirksam, wenn der Patient ein nicht mutiertes KRAS-Gen im Tumor aufweist. Die Tatsache, dass mit Hilfe des KRAS-Mutationsstatus ein potenzielles Ansprechen auf die Behandlung vorhergesagt werden kann, ist dabei ein Meilenstein in Richtung individualisierter onkologischer Therapie.

Das kolorektale Karzinom ist mit rund 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr der zweithäufigste maligne Tumor in Deutschland. Oft wird die Erkrankung erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Prognose der betroffenen Patienten ist dann, trotz der Einführung neuer Chemotherapie-Regime, schlecht. Dr. Karl-Heinz Grajer, stellvertretender Geschäftsführer der AMGEN GmbH, Deutschland, machte daher deutlich, dass die Einführung von Panitumumab (Vectibix®), dem ersten voll humanen monoklonalen Antikörper zur Behandlung des metasta-sierten kolorektalen Karzinoms (mCRC), eine wichtige neue Therapieoption für diese schwerst-kranken Patienten bedeutet.

Anti-EGFR-Therapien, wie die Behandlung mit

Panitumumab, blockieren die Aktivierung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors EGFR und hemmen damit die EGFR-Kaskade. Eine gegen den EGFR-Signalweg gerichtete Therapie des kolorektalen Karzinoms ist jedoch nur bei Patienten Erfolg versprechend, deren Tumor den Wildtyp des KRAS-Gens aufweist. Diese Konstellation trifft statistisch gesehen für 60 Prozent aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom zu. Bei Patienten mit einem mutierten KRAS-Gen ist das Ras-Signalprotein daueraktiviert, unabhängig davon, ob EGFR stimuliert oder therapeutisch gehemmt ist. Trotz einer Anti-EGFR-Therapie bleibt deshalb bei Patienten mit einem mutierten KRAS-Gen das Ras-Signalprotein aktiviert, der Tumor spricht nicht auf die Behandlung an.

## **KRAS als prädiktiver Biomarker**

Professor Dr. Thomas Kirchner, Direktor des

Pathologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität München, erläuterte, dass eine maßgeschneiderte Therapie nur durch die enge Verzahnung von Therapie und Diagnostik, die so genannte „Theranostik“, möglich ist. So lässt sich z. B. durch die Überprüfung des KRAS-Mutationsstatus vorhersagen, ob der einzelne Patient potenziell auf die Behandlung mit Panitumumab anspricht – ein zentraler Schritt in Richtung individualisierte, zielgerichtete Therapie.

Der Test auf KRAS-Mutationen wurde durch Ringversuche in pathologischen Zentren validiert und steht heute bereits an sieben Instituten in Deutschland qualitätsgesichert zur Verfügung. An einem offenen Ringversuch können sich ab März 2008 weitere Zentren beteiligen, so dass die Zahl qualifizierter Labore zur KRAS-Testung rasch steigen wird, betonte Kirchner abschließend.

## **Zulassungsstudie 4081 belegt signifikante Vorteile für Panitumumab**

Die Wirksamkeit von Vectibix® wurde in der von Dr. Dirk Arnold, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, präsentierten Zulassungsstudie 408 an-hand des signifikant verbesserten progressionsfreien Überlebens belegt. In die internationale, multizentrische, offene und kontrollierte Phase-III-Studie wurden 463 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasierten kolorektalen Karzinom eingeschlossen, die auf Standard-Chemotherapie-Regime nicht angesprochen hatten. Sie wurden randomisiert mit Vectibix® und der besten supportiven Therapie (BSC) beziehungsweise nur mit der besten supportiven Therapie behandelt. Die beste supportive Therapie (BSC) war dabei definiert als beste palliative Versorgung und symptomatische Therapie je nach klinischer Notwendigkeit.

Patienten, die mit Vectibix® und BSC behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (NR = 0,54;  $p < 0,0001$ )<sup>1</sup>. Eine Kontrolle der Erkrankung (objektives Ansprechen und stabile Erkrankung) konnte bei 37 Prozent der Patienten unter Panitumumab plus BSC, aber nur bei 10 Prozent unter alleiniger BSC erzielt werden.

Eine prospektive Auswertung der Studie hinsichtlich des KRAS-Mutationsstatus zeigt, dass die Wirkung von Panitumumab auf das progressionsfreie Überleben ausschließlich beschränkt war auf die Patienten, deren Tumoren Wildtyp-KRAS-Gene aufwiesen. So war bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Genen das mediane progressionsfreie Überleben unter Panitumumab + BSC im Vergleich zu Patienten unter BSC alleine verdoppelt (16 vs. 8 Wochen). Die Ansprechrage betrug 17 Prozent vs. 0 Prozent, die Krankheitskontrollrate lag bei 51 Prozent (vs. 12 Prozent)

## **Gute Verträglichkeit – kaum infusionsbedingte Nebenwirkungen**

Vectibix® wurde mit der XenoMouse®-Technologie entwickelt, die humane monoklonale Antikörper ohne murine (Maus-)Proteine erzeugt. Mausproteine in chimären und humanisierten Antikörpern können vom Immunsystem des Körpers als Fremdeiweiß erkannt werden. Der erste voll humane Antikörper führt dagegen nicht zu einer Mobilisation des Immunsystems, was zu einem geringeren Allergierisiko und einer niedrigeren Rate an infusionsbedingten Reaktionen führt.

Dr. Wolfgang Achenhardt, Facharzt für Hämatologie und internistische Onkologie, Münchner Onkologische Praxis im Elisenhof (MOP), München, betonte, dass unter Panitumumab in weit weniger als einem Prozent mit schwergradigen Infusionsreaktionen gerechnet werden muss.

Er unterstrich darüber hinaus weitere ökonomischer Vorteile der neuen Therapieoption: Die Vorhersage von potenziellen Respondern spart Ressourcen bei Patienten mit mutiertem KRAS-Gen. Vectibix® kann außerdem ohne Prämedikation verabreicht und muss nur alle zwei Wochen infundiert werden.

## **Hohe Forschungsinvestitionen bei AMGEN**

Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom haben bisher nur wenige Therapieoptionen. Vectibix® gibt ihnen neue Hoffnung, betonte Dr. Carsten Thiel, Geschäftsführer der AMGEN GmbH, Deutschland.



Damit in Zukunft möglicherweise noch mehr Patienten von der Therapie mit dem voll humanen Anti-EGFR-Antikörper profitieren können, laufen derzeit große Studien, die die Eignung von Panitumumab auch in der Second- und First-Line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Kombination mit Standardchemotherapien untersuchen. Insgesamt investiert das Unternehmen jährlich etwa 20 Prozent seines Umsatzes in die Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel.

## **Panitumumab (Vectibix®)**

Panitumumab ist der erste voll humane monoklonale Antikörper der Immunglobulin-Klasse IgG2, der an den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR bindet, einem Protein, das eine wichtige Rolle im Tumor-Zellwachstum spielt. Mit seiner belegten Wirksamkeit und dem vorteilhaften Applikationschema

(alle zwei Wochen) eröffnet Vectibix® eine wichtige Option für das Management von Patienten mit mCRC. Derzeit noch laufende Phase-III-Studien untersuchen das Potenzial von Vectibix® in Kombination mit Chemotherapie-Regimen der Second- und First-Line-Therapie des mCRC, sowie bei Kopf- und Hals-Tumoren.

In der EU ist Vectibix® indiziert zur Monotherapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, das EGFR exprimiert und das nicht-mutierte (Wildtyp-) KRAS-Gene aufweist. Darüber hinaus muss ein Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxiplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapie-Regimen vorliegen.

## AMGEN

AMGEN, das weltweit größte Biotechnologie-Unternehmen, entwickelt, produziert und vertreibt biopharmazeutische Produkte, die mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt werden. Die in Thousand Oaks im Bundesstaat Kalifornien beheimatete Firma wurde 1980 als Applied Molecular Genetics Inc. gegründet und gehört zu den Pionieren der industriellen Biotechnologie.

AMGEN Deutschland beschäftigt derzeit in München rund 230 Mitarbeiter. Neben der Konzern-zentrale in Thousand Oaks/Kalifornien betreibt AMGEN Forschung in Boulder (Colorado), in Toronto (Kanada) sowie in Cambridge (England) und auch in Deutschland (Regensburg). Die europäische Zentrale befindet sich im schweizerischen Zug.

Bei AMGEN genießen Forschung und Entwicklung seit jeher oberste Priorität. Im Jahr 2007 investierte AMGEN mehr als 3 Milliarden US-Dollar in die Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel. Der Umsatz des Unternehmens betrug 2007 weltweit 14,8 Milliarden US-Dollar.

Die klinische Forschung konzentriert sich neben der Hämatologie und Onkologie verstärkt auf die Bereiche Nephrologie, Rheumatologie, Diabetes, Endokrinologie, Neurologie und Zelltherapie.

## Literatur

1. van Cutsem, E et al.: Open-label phase III trial of Panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25: 1658-1664; 2007
2. Jakobovits, A et al.: From XenoMousetechnology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nature Biotechnology* 25: 1134-1143.

---

Quelle: Pressekonferenz der Firma Amgen zum Thema „Neue Wege durch Biomarker: individualisierte Therapie mit Vectibix® bei Patienten mit kolorektalem om (CRC)“ am 15. Januar in München (3K-Agentur für

Kommunikation).