



## **Neue SIRFLOX Analyse zeigt: Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (mCRC) in der Leber weisen signifikant höhere Tumoransprechtiefe mit SIR-Spheres® Y-90 Harz-Mikrosphären auf**

Barcelona, Spanien (1. Juli 2016) --

Neue Daten der kürzlich veröffentlichten SIRFLOX Studie präsentierte Prof. Dr. Volker Heinemann in einem Vortrag auf dem 18. Weltkongress der European Society of Medical Oncology zu gastrointestinalen Krebserkrankungen. Die Daten weisen darauf hin, dass bei Patienten mit leberdominantem mCRC und einer First-Line-Behandlung mit einer Kombination aus mFOLFOX6 und SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären eine im Vergleich zu Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden, deutlich höhere Ansprechtiefe in der Leber auf die Behandlung erreicht werden konnte.<sup>1</sup>

Gemäß DpR-Analyse (DpR = Depth of Response, dt. Ansprechtiefe), einem relativ neuen Verfahren, das in vergangenen mCRC-Studien eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben und dem Überleben nach Krankheitsprogression gezeigt hat<sup>2</sup>, war die Ansprechtiefe bei Patienten, die mit einer Kombination aus Chemotherapie und SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären behandelt wurden, signifikant höher (75,0 % gegenüber 67,8 % mediane Verringerung der Tumorlast in der Leber;  $p = 0,039$ ). Die Patienten zeigten zudem eine statistisch signifikante, um zwei Monate längere Zeit bis zum Erreichen der Ansprechtiefe bzw. zur maximalen Tumorschrumpfung (median 266 vs. 206 Tage;  $p < 0,001$ ) verglichen mit den Patienten, die ausschließlich Chemotherapie erhielten.

Des Weiteren ergab die Analyse, dass der Behandlungseffekt nach SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären bei den Patienten am deutlichsten ausfiel, die mit einer höheren Basistumorlast in die Studie eintraten ( $>12$  % der Leber ersetzt durch Tumor, eine im Voraus definierte statistische Grenze, um potentielle Prädiktoren für die DpR zu ermitteln). Diese Gruppe von stärker beeinträchtigten Patienten machte über die Hälfte der Patienten in der SIRFLOX Studie aus und zeigte sowohl eine statistisch signifikante, um 20 % höhere DpR (77,5 % vs. 57,2 %;  $p = 0,003$ ) als auch eine um mehr als drei Monate längere Zeit bis zum Erreichen der DpR (median 298 Tage vs. 196 Tage;  $p < 0,001$ ) verglichen mit den Patienten, die ausschließlich mit Chemotherapie behandelt wurden. Ebenfalls mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären in Verbindung gebracht wurde die Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Leber bei diesen Patienten (27,2 v. 13,1 Monate;  $p = 0,003$ ) mittels Competing Risk-Analyse (vergleichende Risikoanalyse).

Hingegen war die Wahrscheinlichkeit eines vollständigen Ansprechens bzw. eines Verschwindens aller Lebertumoren bei Patienten, die bei Eintritt in die Studie eine geringere Tumorlast in der Leber aufwiesen ( $\leq 12$  %), nach Behandlung mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären mehr als sechsmal höher im Vergleich zu den Patienten, die nur Chemotherapie erhielten (11,3 % vs. 1,7 %;  $p = 0,003$ ).

Prof. Heinemann, Professor für klinische Onkologie am Comprehensive Cancer Center der Ludwig-Maximilians-Universität München und europäischer Hauptstudienleiter der SIRFLOX Studie sagt: „Da die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms in den letzten zwei Jahrzehnten immer besser geworden ist, hat sich die Lebenserwartung um das Vierfache erhöht. Dieser gestiegene Überlebensvorteil hat wiederum die Nachweisschwelle für die Wirksamkeit neu aufkommender Therapien bzw. Therapiekombinationen erhöht.“

„Onkologen beobachten seit einiger Zeit, dass das progressionsfreie Überleben bzw. PFS nicht immer ein guter Prädiktor für das Gesamtüberleben von Patienten mit mCRC ist, wie auch in einigen Studien mit biologischen Wirkstoffen festzustellen ist,“ erklärt Prof. Heinemann. „Aus diesem Grund erleben wir in den letzten Jahren verstärkt Bestrebungen, bessere Surrogatmarker für das Gesamtüberleben bei mCRC zu finden, insbesondere was die Auswirkung der Behandlung auf die Ansprechtiefe der Patienten angeht. Die höhere Ansprechtiefe sowie Dauer bis zum maximalen Ansprechen nach einer Behandlung mit SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären sowie das verlängerte PFS in der Leber sind sehr vielversprechend, sodass wir es kaum erwarten können, die für 2017 angekündigten Überlebensdaten endlich zu bekommen.“

Das Konzept der DpR und die Methodik wurden von Prof. Heinemann und seinen Kollegen in München in Zusammenarbeit mit weiteren Experten auf dem Gebiet des kolorektalen Karzinoms entwickelt. Bei der DpR-Analyse der SIRFLOX Daten kam ein neuartiges volumetrisches Modell zum Einsatz, um das sphärische Lebertumorvolumen jedes einzelnen Patienten abzuschätzen. Als Basis diente die Länge von bis zu fünf Zielläsionen in der Leber, die in einer zentralen, unabhängigen, verblindeten Überprüfung der radiologischen Ausgangs- und Folge-Bildaufnahmen der Patienten ausgewählt wurden. Die DpR wurde daraufhin durch das Nachverfolgen der Tumorschrumpfung bis zur maximalen Schrumpfung, auch „Nadir“ genannt, gemessen. Bei früheren DpR-Analysen in der FIRE-3 Studie mit dem biologischen Wirkstoff Cetuximab wurde durch Prof. Heinemann eine statistisch signifikante Korrelation zwischen DpR und dem Gesamtüberleben beobachtet.<sup>2</sup> Diese Beobachtung wird darüber hinaus gestützt durch eine Evaluation der TRIBE Studie.<sup>3</sup>

„Wir konnten die DpR-Analyse nur deshalb durchführen, weil die ursprüngliche SIRFLOX Methodik eine Erhebung umfangreicher radiologischer Daten beinhaltet, um mit deren Hilfe das Ansprechen auf die Behandlung nach den üblichen RECIST-Kriterien zu bestimmen. Aber das ist das Schöne an dieser Methodik. Wenn die richtigen Daten bereits zur Verfügung stehen, brauchen wir keine neuen Informationen, um die Volumina abzuschätzen und damit einen potenziell bedeutsamen neuen Blick auf die ursprünglichen Ergebnisse zu erhalten“, fügt Prof. Heinemann hinzu.

Der Prognosewert dieses Ansatzes könnte untermauert werden, wenn die Gesamtüberlebensdaten der kombinierten Studien SIRFLOX, FOXFIRE und FOXFIRE Global zur Kombination von mFOLFOX6 und SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären in der First-Linie-Therapie von CRC-Lebermetastasen im Jahr 2017 zur Verfügung stehen.

## Über SIRFLOX

Die SIRFLOX Studie ist mit 530 rekrutierten Patienten die weltweit größte randomisierte, interventionelle Radiologie-Studie in der Onkologie.<sup>4</sup> In der SIRFLOX Studie wurde die First-Line-Verwendung von SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären in Kombination mit einer dem aktuellen klinischen Standard entsprechenden Chemotherapie bei Patienten mit kürzlich diagnostizierten, nicht-resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen, die vom Darm aus in die Leber gestreut haben, untersucht.

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte multizentrische Open-Label-Studie, die in Einrichtungen in Australien und Neuseeland sowie in Europa, dem Nahen Osten und Nordamerika durchgeführt wurde.

Der primäre Endpunkt von SIRFLOX war das progressionsfreie Überleben (PFS) insgesamt, was durch eine unabhängige zentrale Prüfung mithilfe von CT- oder MRT-Scans festgestellt wurde. Um das progressionsfreie Überleben zu ermitteln, muss unter anderem festgestellt werden, wie lange eine Person überlebt, ohne dass sich der Krebs weiter entwickelt. Bei Patienten mit sekundären Tumoren, die aus Darmkrebs hervorgegangen sind, geht ein verbessertes PFS in der Regel mit einem verbesserten Gesamtüberleben einher.<sup>5-7</sup> Zudem war das PFS in der Leber ein wichtiger sekundärer Endpunkt der SIRFLOX Studie. Weitere Endpunkte waren die Tumoransprechrage in der Leber, die Tumoransprechrage insgesamt, die Leberresektionsrate, die hepatische und extrahepatische Rezidivrate, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Toxizität und Sicherheit sowie das Gesamtüberleben.

Die in die SIRFLOX Studie aufgenommenen Patienten hatten nicht-resezierbare kolorektale Lebermetastasen, wobei 40 % zudem eine Metastasierung in Lunge und/oder Lymphknoten aufwiesen und bei 45 % der kolorektale Primärtumor nicht entfernt worden war. Über 90 % der Patienten hatten eine synchrone Erkrankung, d. h., die Streuung der Krebserkrankung in entfernte Organe wurde in etwa zeitgleich mit dem Primärtumor diagnostiziert. Patienten mit einer synchronen Erkrankung haben im Vergleich zu Patienten, bei denen die Streuung in entfernte Organe erst nach Diagnose und chirurgischen Entfernung des Primärtumors auftritt, eine schlechtere Prognose.<sup>8</sup>

Die Ergebnisse der SIRFLOX Studie zeigen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) insgesamt bei den Patienten, die eine Chemo-Radiotherapie erhalten hatten. Dies ist nicht überraschend, da SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären eine ausschließlich auf die Leber gerichtete Therapie sind und keinen Einfluss auf Metastasen außerhalb der Leber haben. Die Wissenschaftler stellten über eine vergleichende Risikoanalyse jedoch ein signifikant verlängertes PFS in der Leber fest. Bei Patienten, die SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären erhielten, betrug dieses median 20,5 Monate, in der Kontrollgruppe lediglich 12,6 Monate ( $p = 0,002$ ). Das bedeutet ein 31 % geringeres Progressionsrisiko in der Leber, dem Organ also, auf das die Radiotherapie abzielt.

Daten zum Gesamtüberleben werden später als Teil einer kombinierten Analyse von Überlebensdaten zweier weiterer randomisierter kontrollierter Studien bekannt gegeben. Diese Studien, deren Studiendesign der SIRFLOX Studie ähnelt, sind die FOXFIRE Studie in Großbritannien sowie die internationale FOXFIRE Global Studie. Insgesamt wurden für diese weiteren Studien 573 Patienten zusätzlich zu denen für SIRFLOX rekrutiert. Durch die Bündelung der Daten von mehr als 1.100 Patienten wird eine hinreichende statistische Aussagekraft erreicht, um den Überlebensvorteil einer zusätzlichen Gabe von SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären zu einer Standard-Chemotherapie zu prüfen. Die Überlebensdaten aus den drei kombinierten Studien werden voraussichtlich im Jahr 2017 veröffentlicht.

### **Über SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären**

SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären sind in Argentinien, Australien, Brasilien, der Europäischen Union (CE-Kennzeichnung), der Schweiz, der Türkei und mehreren asiatischen Ländern für die Behandlung nicht-resezierbarer Lebertumoren zugelassen. SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären sind in den USA mit Premarket Approval (PMA) der FDA für die Behandlung von nicht-resezierbaren Lebertumoren eines primären kolorektalen Karzinoms in Kombination mit intrahepatischer arterieller Chemotherapie (IHAC) mit FUDR (Floxuridin) zugelassen.

## Über Sirtex

Sirtex Medical Limited (ASX:SRX) ist ein in Australien ansässiges globales Healthcare-Unternehmen, das an der Verbesserung der Behandlungsergebnisse von Menschen mit Krebs arbeitet. Bei dem derzeitigen Hauptprodukt, SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären, handelt es sich um eine zielgerichtete Strahlentherapie zur Bekämpfung von Leberkrebs. Annähernd 61.000 Dosen wurden in mehr als 1000 Behandlungszentren in über 40 Ländern zur Behandlung von Patienten mit Leberkrebs eingesetzt. Weitere Informationen finden Sie unter [www.sirtex.com](http://www.sirtex.com).

SIR-Spheres® ist ein eingetragenes Warenzeichen der Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.

## Medieninformationen

Kontakt:

Bianca Lippert, PhD      [blippert@sirtex.com](mailto:blippert@sirtex.com)      +49 228 1840 783  
Kenneth Rabin, PhD      [krabin@sirtex.com](mailto:krabin@sirtex.com)      +48 502 279 244

## Referenzen

1. Heinemann V, van Hazel GA, Sharma NK *et al.* Evaluation of depth of response within a volumetric model in patients with metastatic colorectal cancer: Results of the SIRFLOX study. *Annals of Oncology* 2016; **27** (Suppl 2): Abs. O-014.
2. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP *et al.* Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer* 2015; **51**: 1927–1936.
3. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C *et al.* Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Annals of Oncology* 2015; **26**: 1188–1194.
4. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK *et al.* SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016; **34**: 1723–1731.
5. Sherrill B, Kaye J, Sandin R *et al.* Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *OncoTargets and Therapy* 2012; **5**: 287–296.
6. Shi Q, de Gramont A, Grothey A *et al.* Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: Findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *Journal of Clinical Oncology* 2015; **33**: 22–28.
7. Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2013; **24**: 186–192.
8. Kumar R, Price TJ, Beeke C *et al.* Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clinical Colorectal Cancer* 2014; **13**: 87–93.