



FIRE-4 Studie(n)

(AIO KRK-0114)

Randomisierte Studie

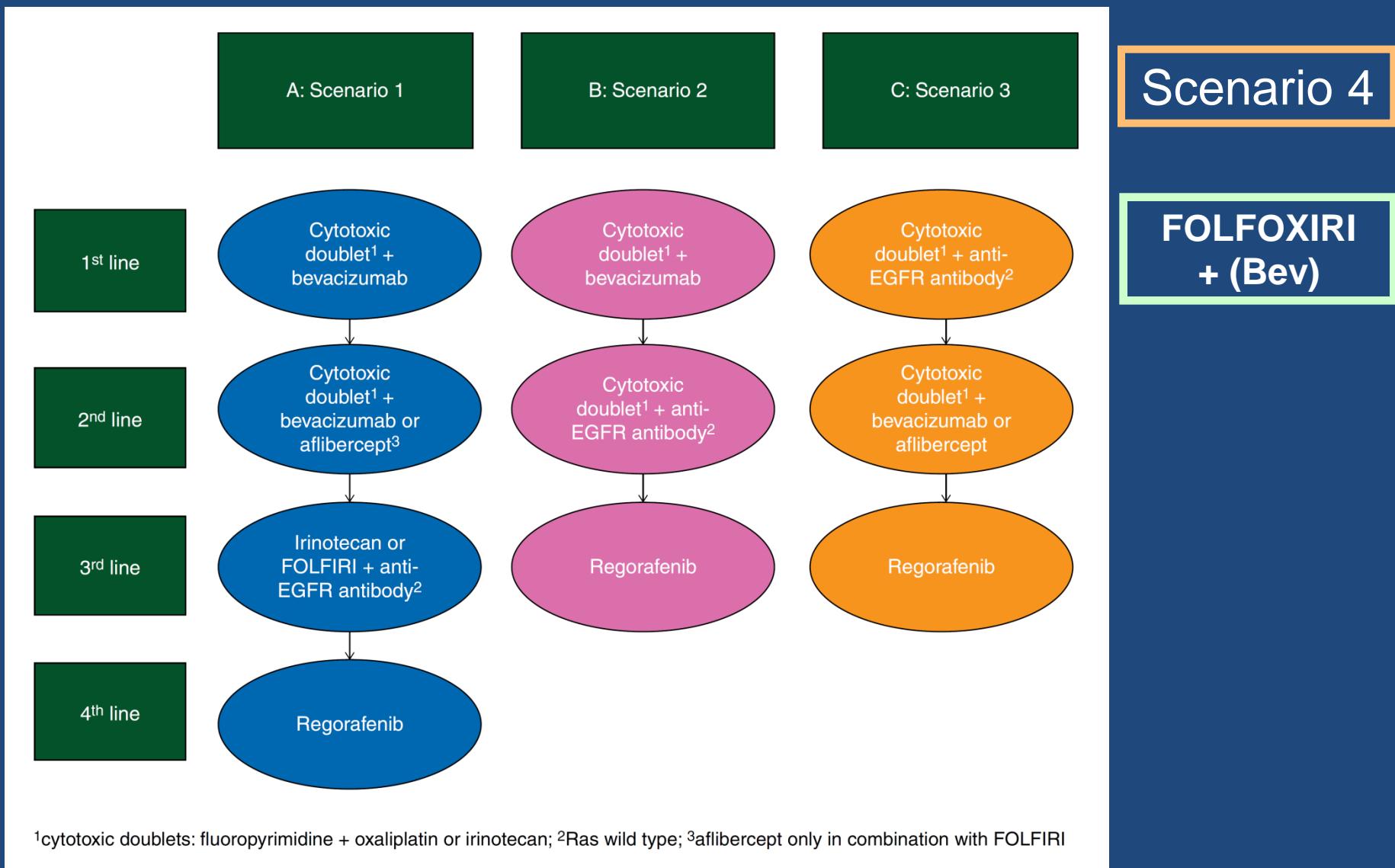
zur Wirksamkeit einer **Cetuximab-Reexposition** bei Patienten mit
metastasiertem kolorektalem Karzinom (RAS Wildtyp) welche auf eine
Erstlinien-Behandlung mit FOLFIRI plus Cetuximab ein Ansprechen
zeigten

Sponsor: Klinikum der Universität München, University of Munich (LMU)

Principle investigator: Professor V. Heinemann; Coordinator; PD Dr. S. Stintzing

Financial funding: MERCK-Serono GmbH Deutschland

mCRC- ESMO clin. prac. GL (RAS wt)

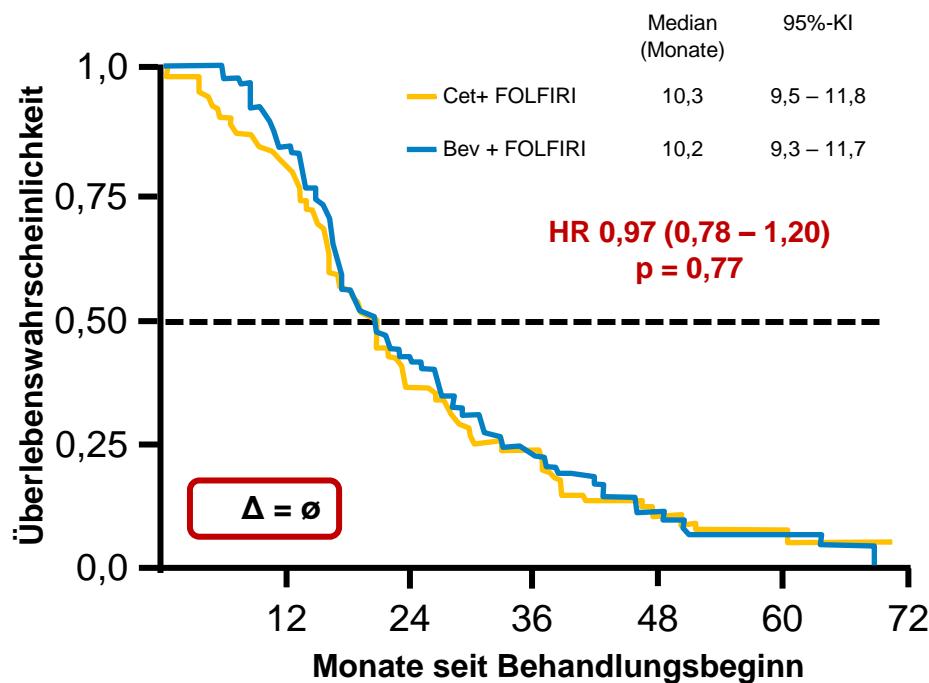


FIRE-3-Studie

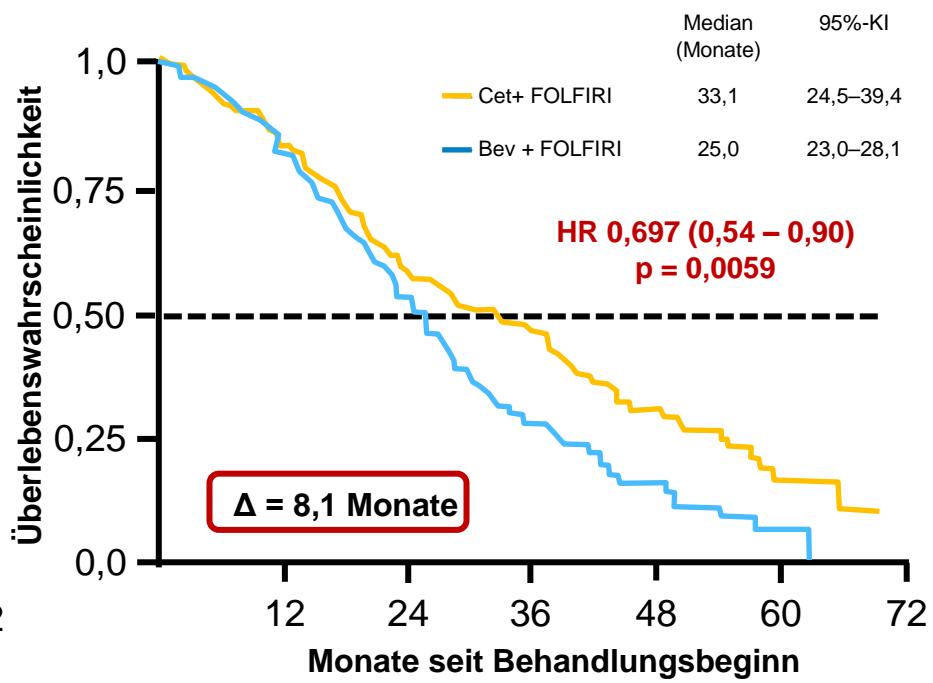
RAS-WT Population



PFS

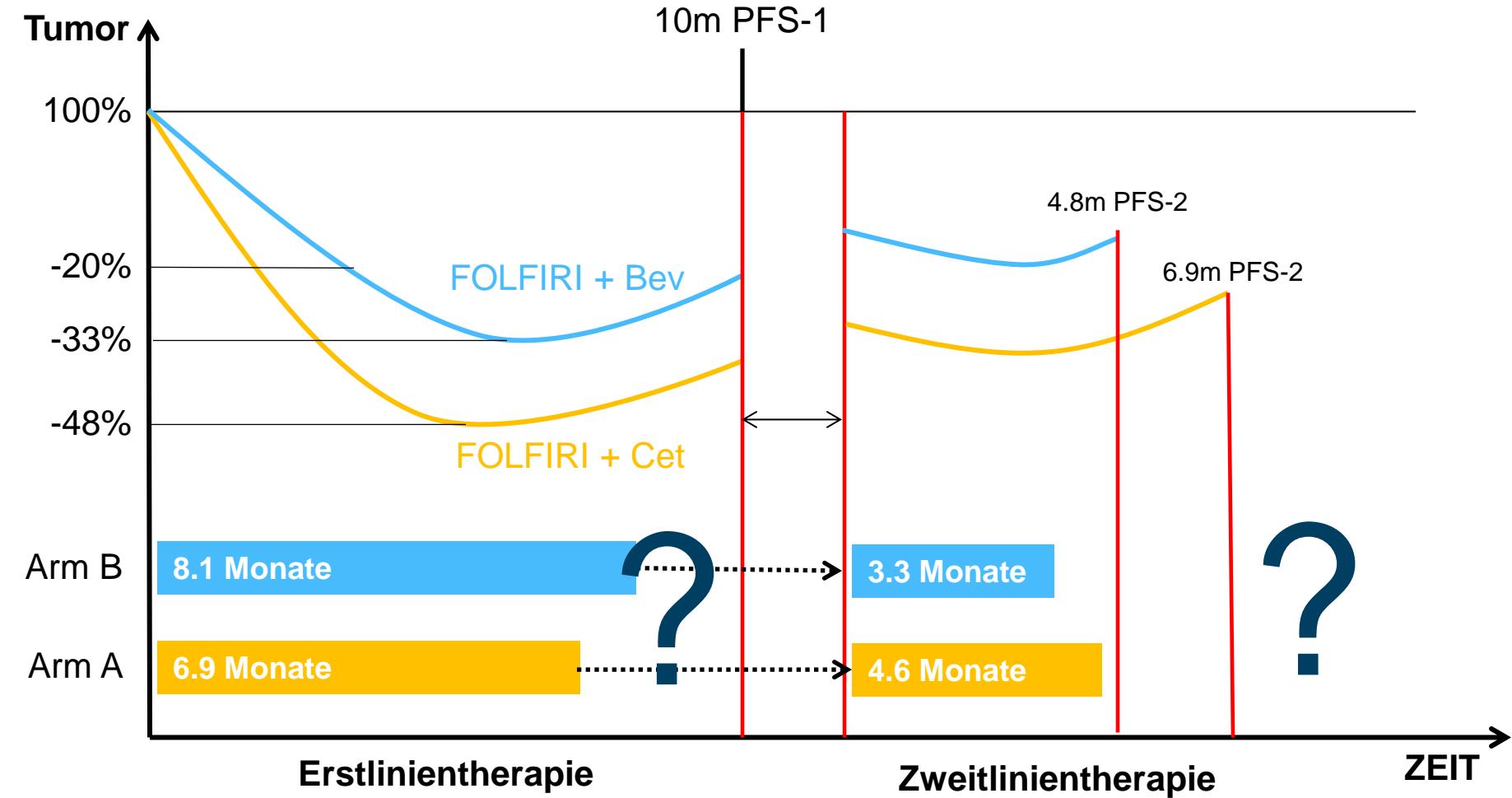


OS

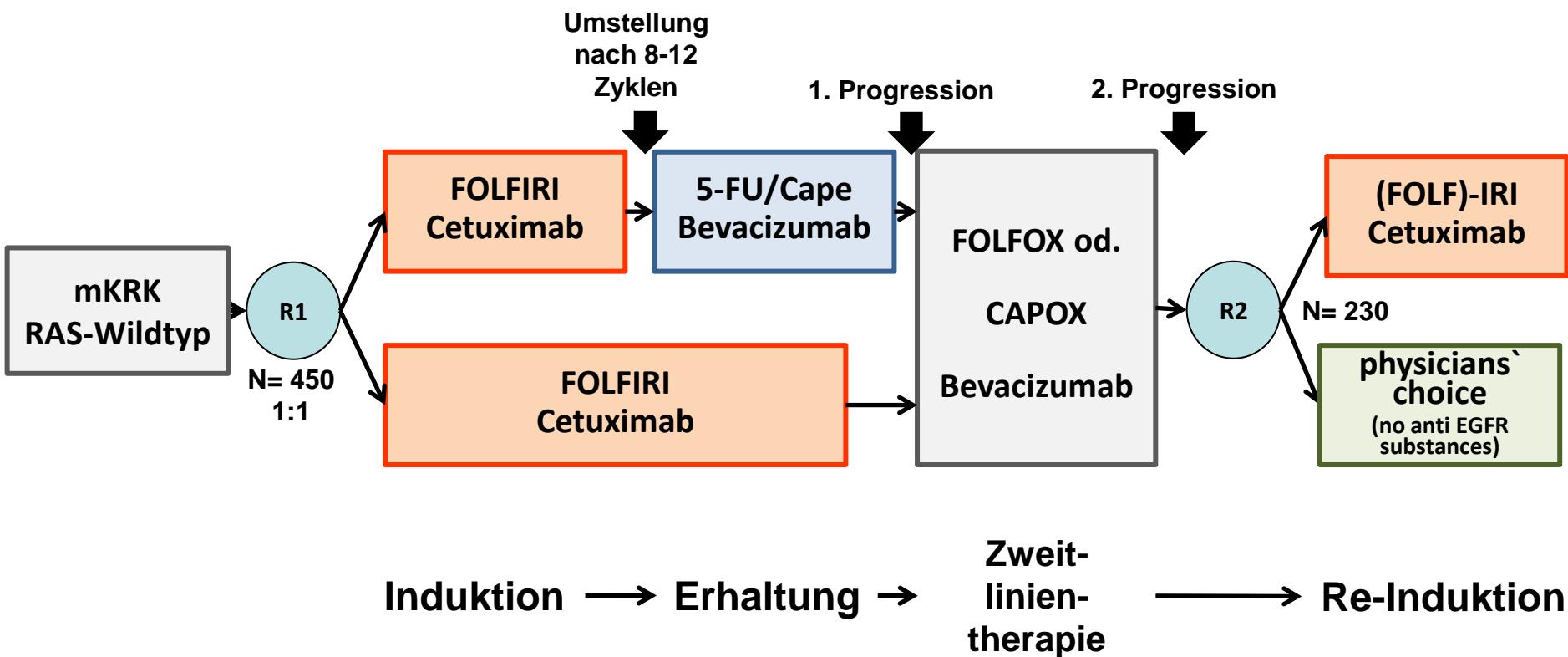


N=400	Cetuximab + FOLFIRI (N = 199)	Bevacizumab + FOLFIRI (N = 201)	OR/ (95%-KI)	p-Wert
ORR, % (95%-KI) Primärer Endpunkt	65,3 (58,3 – 51,6)	58,7 (51,6 – 65,6)	1,33 (0,88 – 1,99)	0,18

FIRE-3 RAS Wildtyp: Erst- und Zweitlinien Therapie-Modell

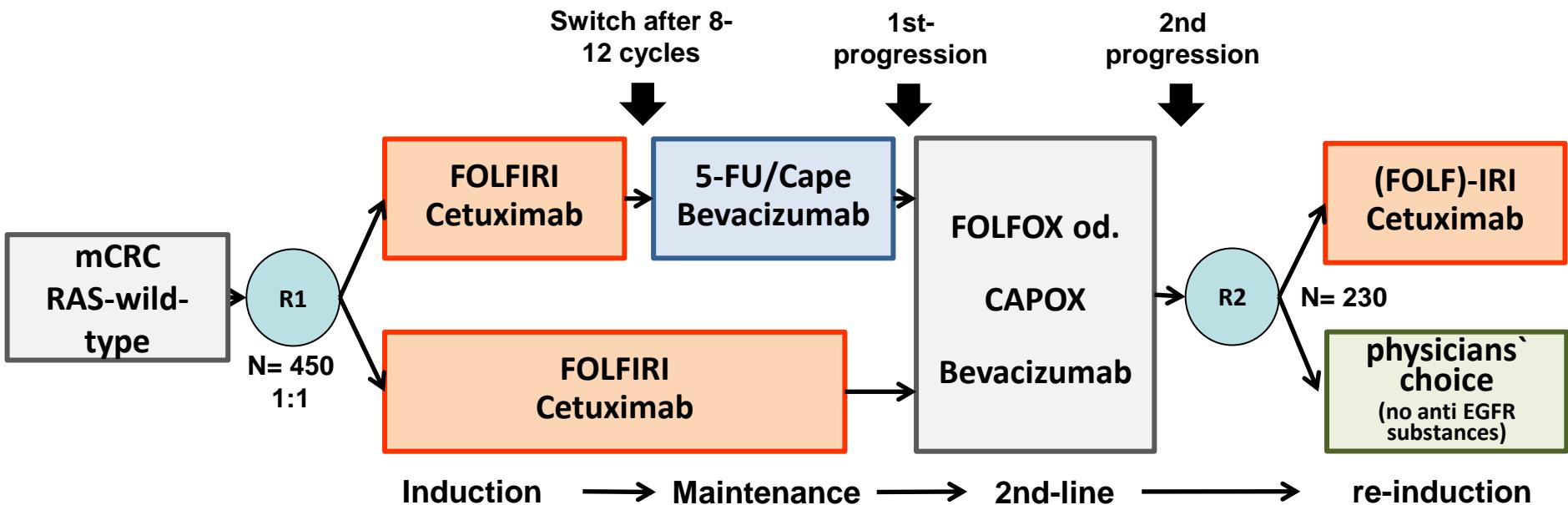


FIRE-4 (AIO KRK-0114)



FIRE-4 (AIO KRK-0114)

Translational workup



Primary Endpoint: OS3 after randomisation 2 (R2)
Co-primary Endpoint: PFS in 1st-line



FIRE-4.5 Study (AIO KRK-0116)

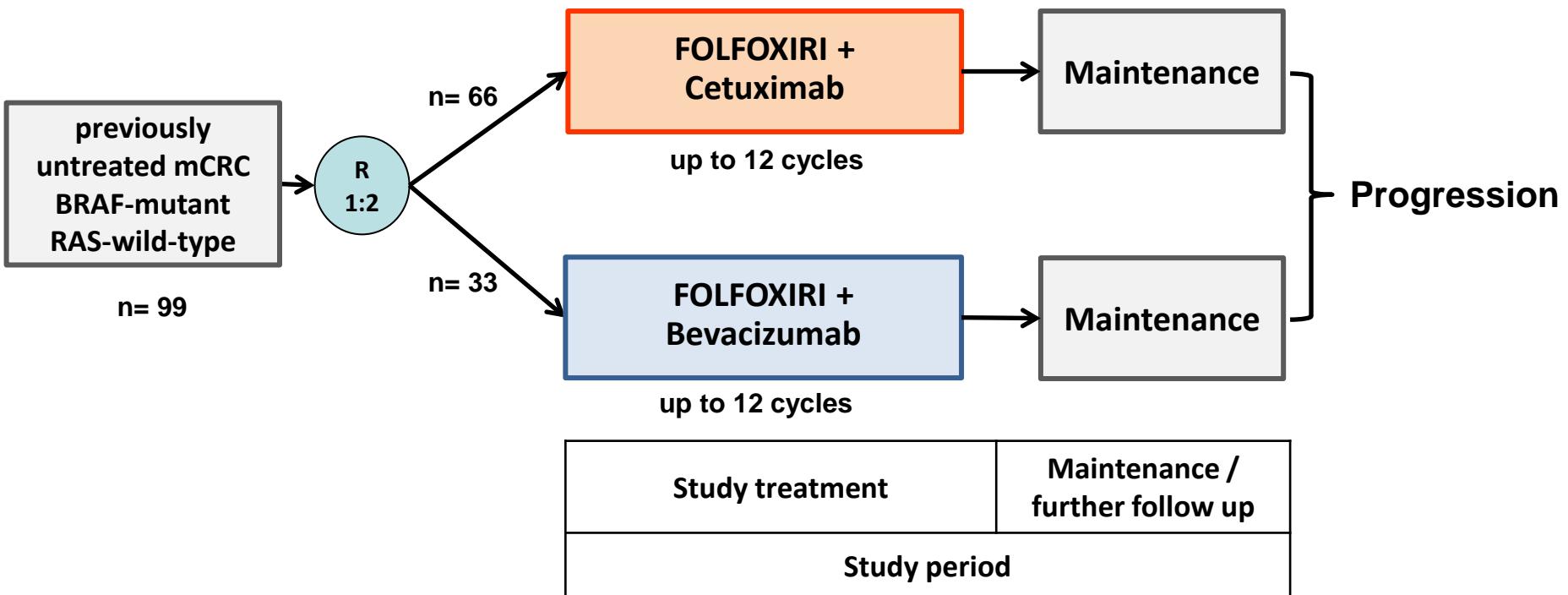
Randomised phase-II study to investigate
FOLFOXIRI plus Cetuximab vs. FOLFOXIRI plus Bevacizumab
as first-line treatment of BRAF-mutant
metastatic colorectal cancer

Sponsor: Klinikum der Universität München, University of Munich (LMU)

Principle investigator: Professor V. Heinemann; Coordinator; PD Dr. S. Stintzing

Financial funding: MERCK-Serono GmbH Deutschland

FIRE-4.5 Study Design

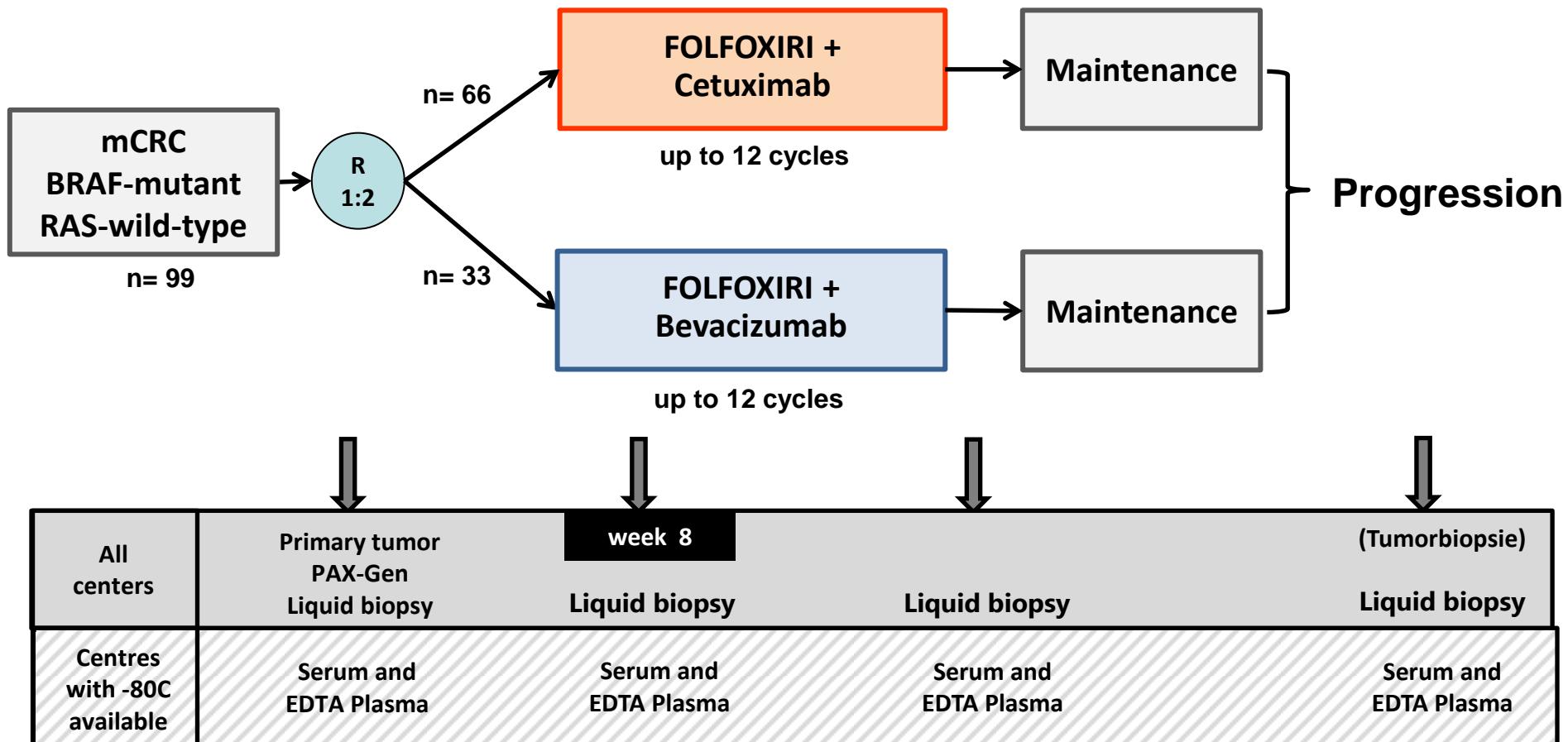


Primary Objective:

Prospective investigation of the overall response rate (ORR) according to RECIST 1.1 during treatment with FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFOXIRI plus cetuximab.

FIRE-4.5 Study Design

translational workup



„FIRE-4-Plus“

Studie für primär *RAS-mutierte*

Patienten mit mKRK

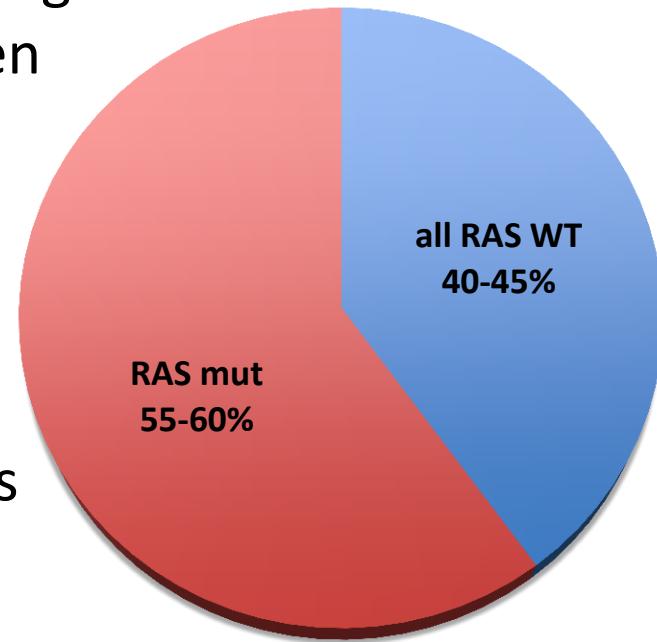
Alexander Baraniskin

ADDZ, Hamburg, 25.06.2016

RAS-Mutationsstatus

Keine innovative zielgerichtete Strategie
für die Mehrheit der mCRC Patienten

Patienten mit einer RAS-Mutation
haben eine schlechtere Prognose als
Patienten mit all-RAS-Wildtyp

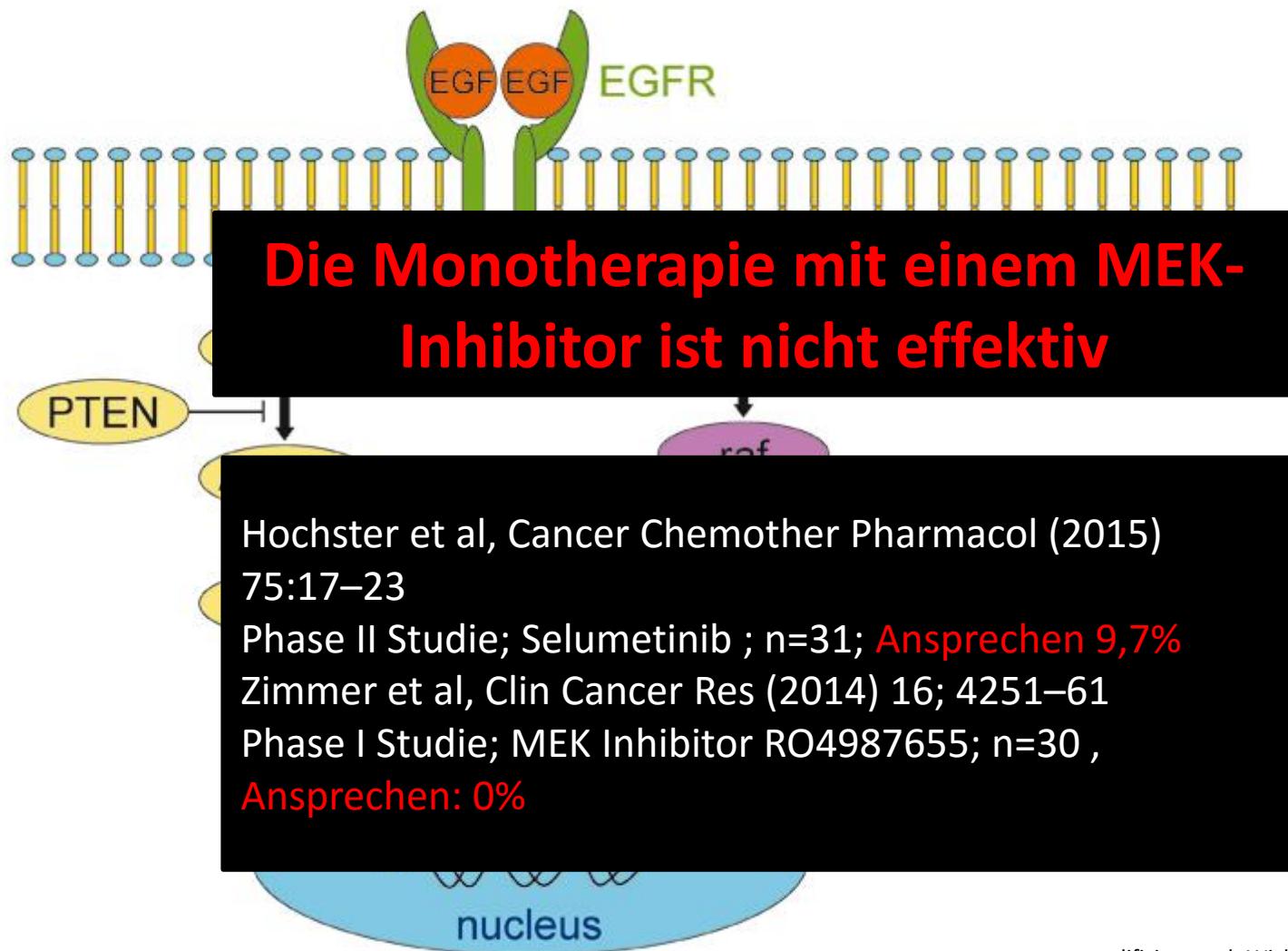


Peters M, et al ASCO GI 2014,

Hahn, SA et al ECC 2015

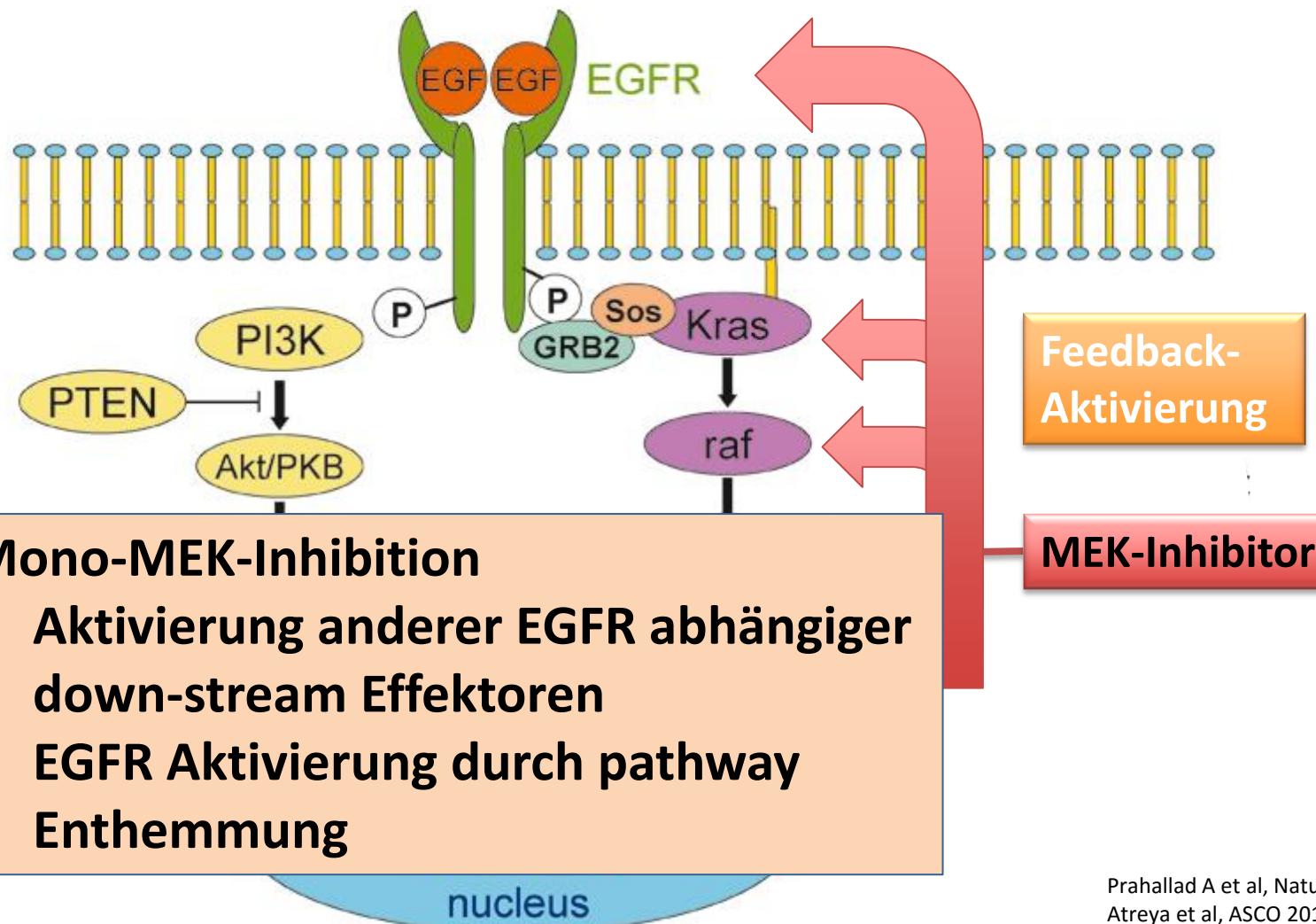
Phipps A I et al, British Journal of Cancer (2013) 108, 1757–1764

Targeted-Therapien



modifiziert nach Wicki et al, SMW, 2010

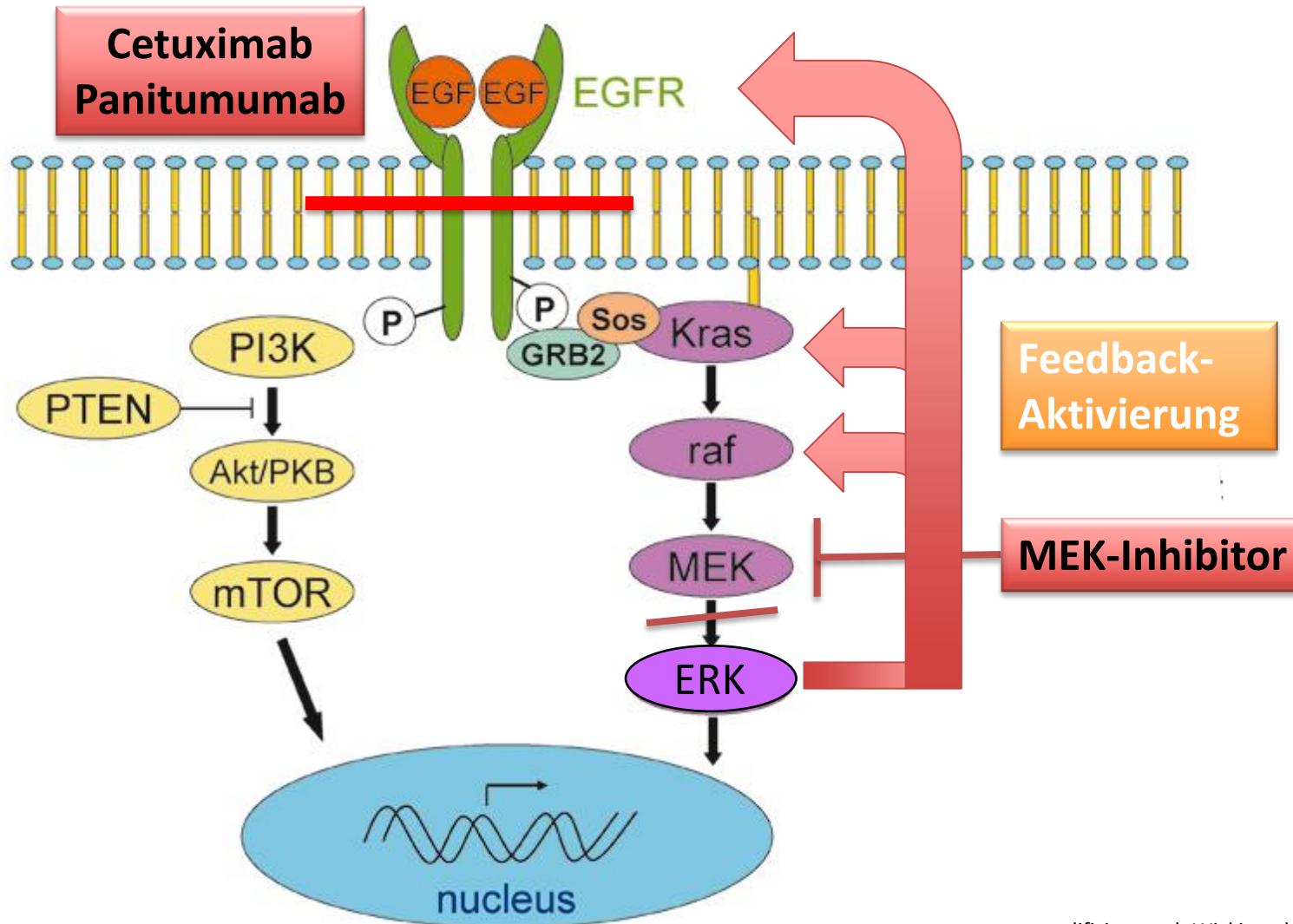
Targeted-Therapien



Prahallad A et al, Nature. 2012;483:100-3
Atreya et al, ASCO 2015
modifiziert nach Wicki et al, SMW, 2010

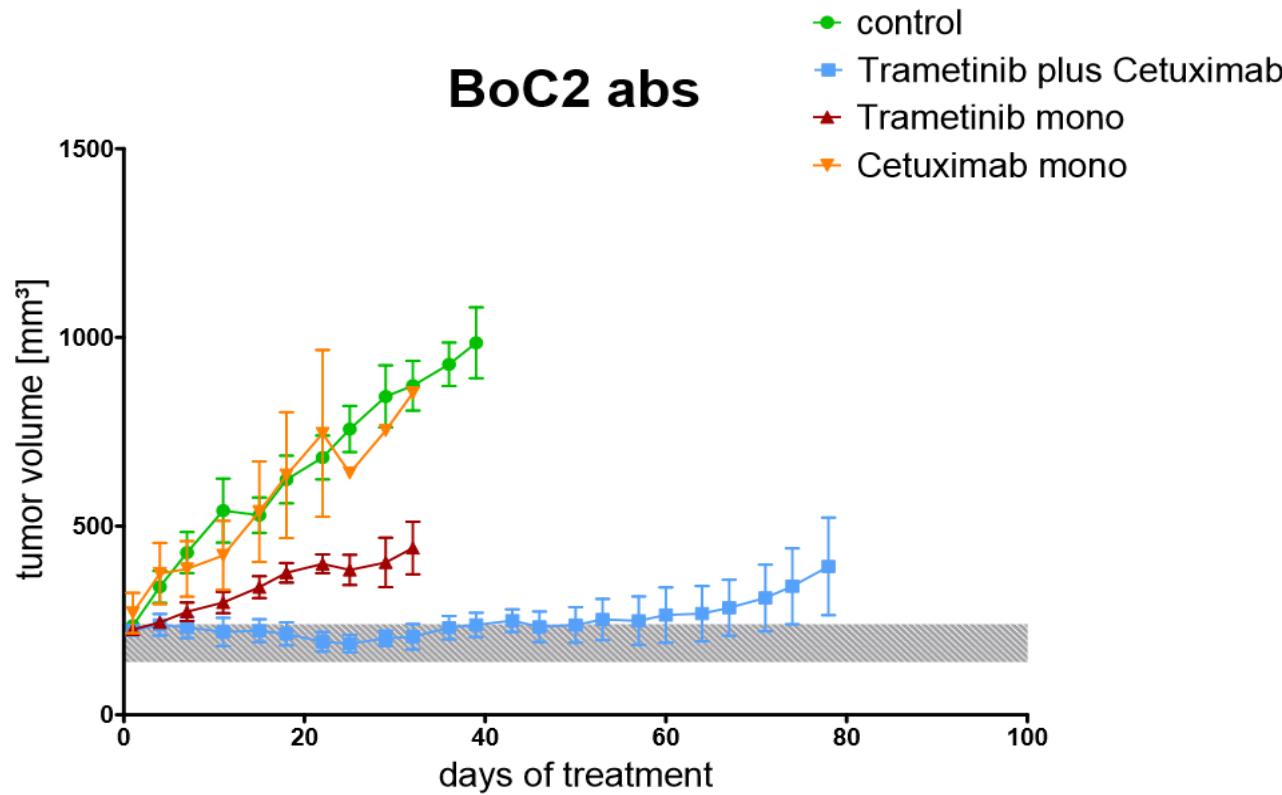
Targeted-Therapien

Vertikale Inhibition



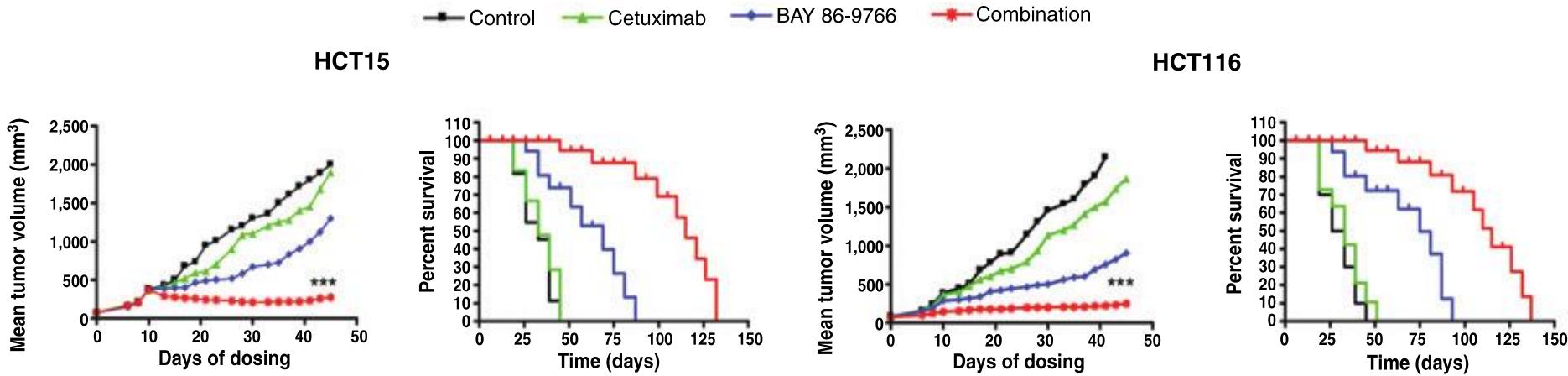
modifiziert nach Wicki et al, SMW, 2010

Vertikale Inhibition: RAS-mut



Eigene unveröffentlichte Daten

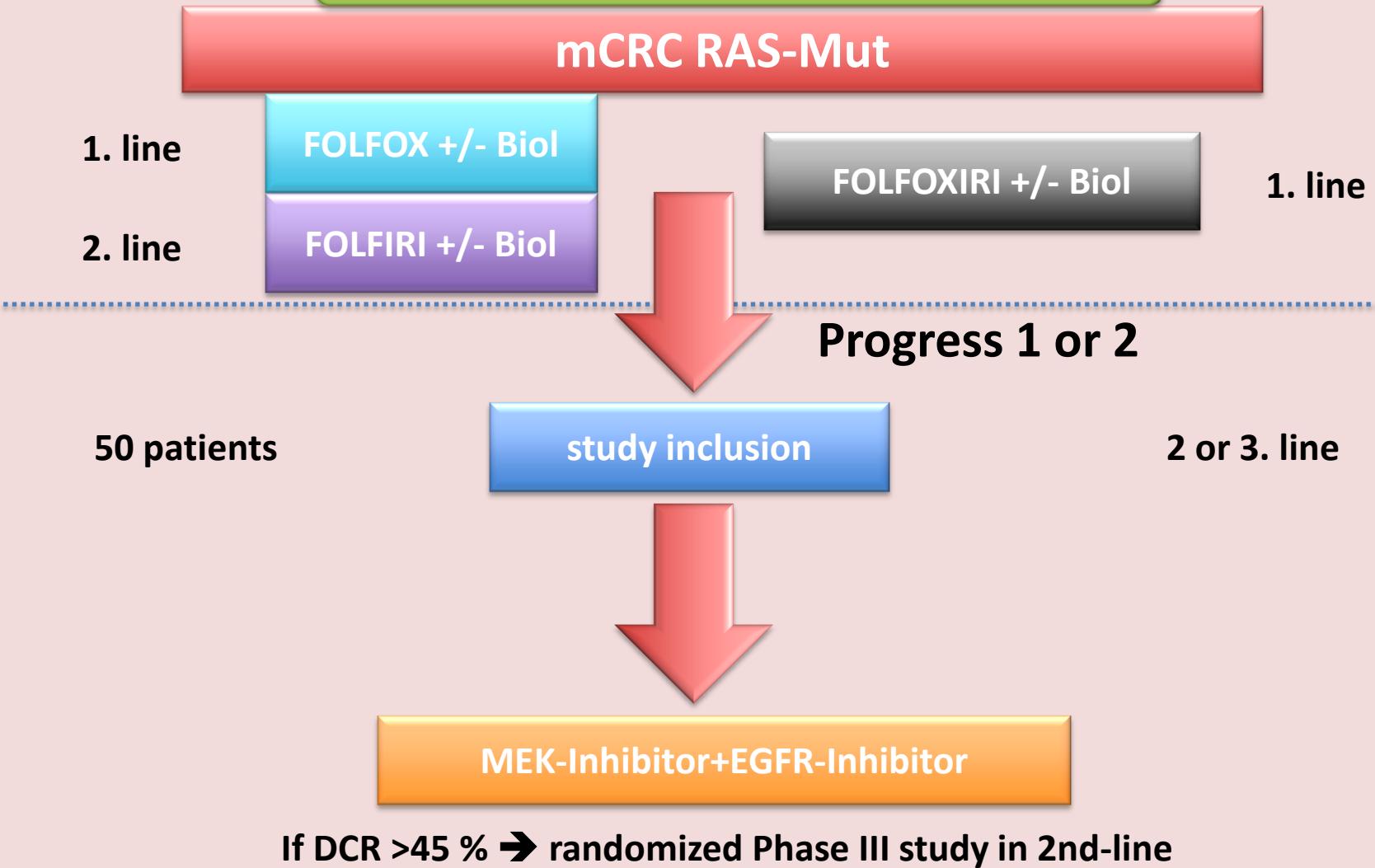
Vertikale Inhibition: RAS-mut



RAS mutierte Zelllinien

Vertikale Kombinationstherapie im EGFR-RAS-RAF-ERK pathway zeigt präklinisch deutliche Effekte in RAS-mutierten Zelllinien *in vitro* und *in vivo*
(Troiani et al, Clin Canc Res 2014; Troiani et al, Clin Canc Res 2015)

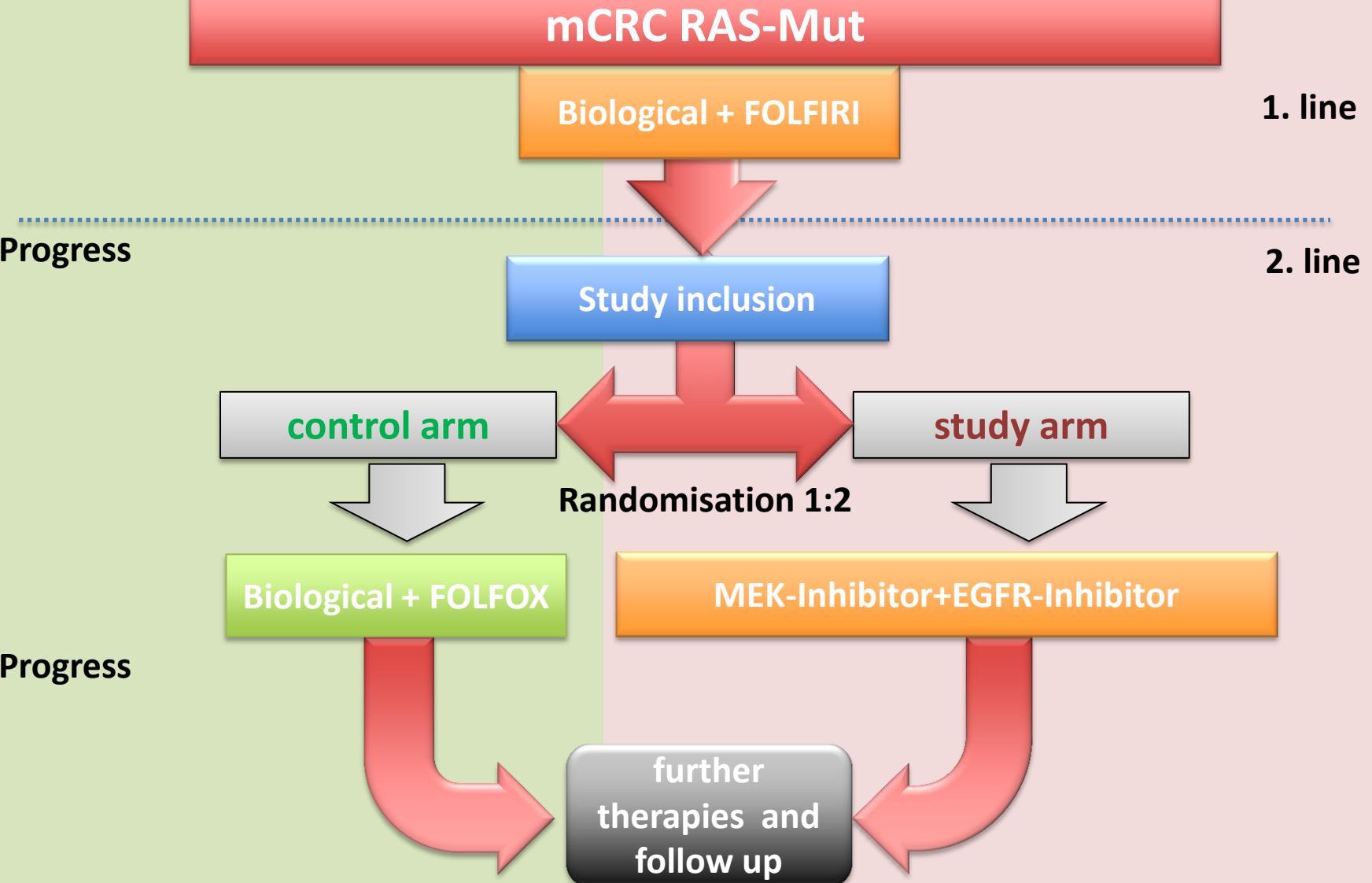
„FIRE-4-Plus“ study design Stage 1



Current status: The study was presented at AIO-Herbstkongress in 2015 and was positively evaluated.

Primary Endpoint: DCR
Secondary Endpoints: ORR, PFS, OS

„FIRE-4-Plus“ study design Stage 2



Aktueller Status: The study was presented at AIO-Herbstkongress in 2015 and was positively evaluated.

Primary Endpoint: PFS
Secondary Endpoints: ORR, DCR, OS

MEK-Inhibitoren

Trametinib=> Zulassung für Melanome. GlaxoSmithKline / Novartis

Selumetinib=> Keine Zulassung bisher, aber Phase III-Studie zu Aderhautmelanomen. AstraZeneca

Toxizität

Trametinib

Table 2 Most common trametinib toxicities in the Phase III METRIC study

n=211	Any grade*	Grade 2	Grade 3
	Patients, n (%)		
Rash	121 (57)	40 (19)	16 (8)**
Diarrhea	91 (43)	13 (6)	0
Fatigue	54 (26)	11 (5)	8 (4)
Peripheral edema	54 (26)	8 (4)	2 (1)
Acneiform dermatitis	40 (19)	20 (9)	2 (1)
Nausea	38 (18)	5 (2)	2 (1)
Alopecia	36 (17)	3 (1)	1 (<1)
Arterial hypertension	32 (15)	6 (3)	26 (12)
Constipation	30 (14)	3 (1)	0
Vomiting	27 (13)	3 (1)	2 (1)

Flaherty KT et al. N Engl J Med. 2012;367(2):107–114.

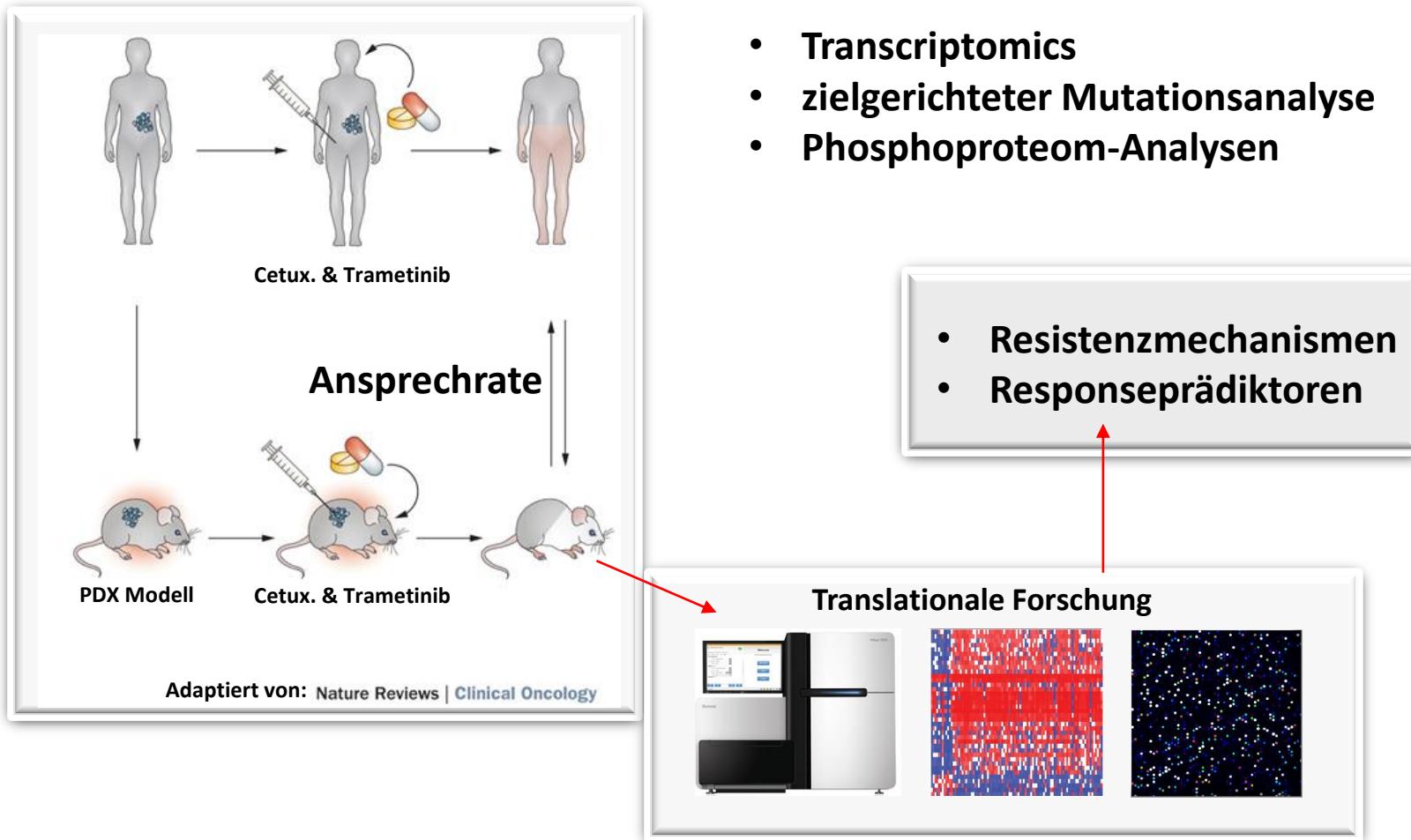
Selumetinib

Table 3 CTCAE grade ≥ 3 AEs that were observed in $\geq 10\%$ of patients

Grade ≥ 3 toxicity	All subjects, N = 31			
	N (%)	All doses (N = 31)	Selumetinib 50 mg BID + irinotecan 180 mg/m ² (N = 3)	Selumetinib 75 mg BID + irinotecan 180 mg/m ² (N = 28)
Neutropenia	5 (16.1)	2 (66.7)	3 (10.7)	
Anemia	4 (12.9)	0	4 (14.3)	
Diarrhea	6 (19.4)	0	6 (21.4)	
Nausea	3 (9.7)	0	3 (10.7)	
Fatigue	4 (12.9)	0	4 (14.3)	

Hochster et al, Cancer Chemother Pharmacol (2015) 75:17–23

Co-Clinical Trial im PDX



Rolle der Studybox...



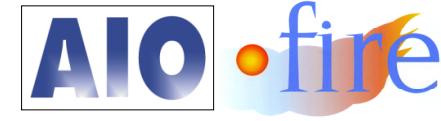
- Rekrutierung von KRK-Studien in Deutschland momentan sehr unbefriedigend
- Größtes Problem: Zeit und Geld
- Relevanz der Daten bei Veröffentlichung eingeschränkt
- Unattraktiv für internationale Phase III- Projekte

Die Studybox hilft...



- Studien-motivierte Zentren zu finden, und diesen Zentren umgekehrt interventionelle Studien zu finden
- Schnell eine Wahrnehmbarkeit von Studien herzustellen (mehr als AIO/DKG?)
- Eine Studie schnell(er) anlaufen zu lassen

Die Studybox hilft nicht...



- Die nicht konkurrenzfähige Anzahl der Patienten/Zentrum zu erhöhen
 - bei >170 DK-Zentren im Land und vielen weiteren Versorgern viel zu niedrig
- Die Rekrutierung zu steigern
- Eine Studie schneller zu rekrutieren