

Cetuximab zeigt konsistent gute Daten beim kolorektalen Karzinom

Hohes Ansprechen, mehr R0-Resektionen

BERLIN – In der Therapie des kolorektalen Karzinoms hat es in den letzten Jahren grosse Fortschritte gegeben. Vor allem die Einführung zielgerichteter Therapien hat neue Möglichkeiten eröffnet. Der monoklonale IgG1-Antikörper Cetuximab (Erbix®) zeigt in allen Therapielinien konsistent gute Ergebnisse. Cetuximab ist dabei mit allen Standardchemotherapien gut kombinierbar: Die Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen verstärken sich nicht und die Lebensqualität der Patienten bleibt erhalten.

In der internationalen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CRYSTAL¹ wurde die Wirksamkeit von Cetuximab in der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms bei über 1000 Patienten untersucht. Sie erhielten randomisiert entweder Cetuximab in Kombination mit dem Irinotecan-basierten Chemotherapie-Regime FOLFIRI oder FOLFIRI allein.

Die Daten im Detail

Der primäre Endpunkt, die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS), konnte durch die zusätzliche Gabe des Antikörpers signifikant verlängert werden (8,0 vs. 8,9 Monate). Das Risiko einer Tumorprogression unter einer Erstlinientherapie kann so durch

den Einsatz von Cetuximab um 15% gesenkt werden.

Dies spiegelt sich auch in den Einjahres-PFS-Raten wider (34% im Cetuximab-Arm versus 23% unter FOLFIRI allein). Auch die Ansprechrate im Cetuximab-Arm war mit 47% im Vergleich zu 39% deutlich erhöht.

Alle Patienten waren zu Beginn der Therapie als inoperabel eingestuft. Nach der Therapie war bei dreimal so vielen Patienten der Cetuximab-Gruppe eine R0-Resektion möglich. In besonderem Masse profitierten von der Cetuximab-Therapie Patienten mit ausschliesslich Lebermetastasen (PFS 11,4 Monate mit ausschliesslich Cetuximab versus 9,2 Monate unter FOLFIRI-Therapie) – Reduktion des Risikos einer Tumorprogression um

36%. Eine R0-Resektion konnte hier bei doppelt so vielen Patienten des Cetuximab-Arms erzielt werden wie im FOLFIRI-Arm (Abbildung). Und: Die zusätzliche Gabe von Cetuximab erhöhte nicht die Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen.

Die Phase-III-Studie EPIC² untersuchte Cetuximab in Kombination mit Irinotecan im Vergleich zur Irinotecan-Monotherapie bei Patienten, die auf eine vorangegangene Erstlinientherapie mit Oxaliplatin nicht mehr angesprochen hatten. Die Hinzunahme des Antikörpers resultierte in signifikant höheren Ansprechraten (16,4 vs. 4,2%; $p < 0,0001$) und einer signifikanten Reduktion des Risikos einer Tumorprogression.

Zudem wurde der Einfluss von Cetuximab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

Verwendet wurde der allgemein anerkannte Erhebungsbogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (QLQ-EORTC C30). Der Cetuximab-Kombinationsarm erzielte statistisch signifikant bessere Bewertungen in 10 von 15 Symptomskalen, einschliesslich Schmerzen ($p < 0,0001$), Übelkeit ($p < 0,0001$) und allgemeinem Gesundheitszustand ($p = 0,047$).

Die Rolle von K-RAS

Die auf dem ASCO GI 2008 in Orlando vor Kurzem präsentierten Daten zeigen, dass Cetuximab eine gesteigerte Wirksamkeit bei Patienten mit einem Wildtyp K-RAS-Gen aufweist.

Die zuvor unbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erhielten Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI.³ Die An-

sprechrate für Patienten mit K-RAS-Wildtyp lag bei 55% im Vergleich zu 32% bei Patienten mit einer Mutation im K-RAS-Gen. Das relative Risiko einer Progression war in der Subgruppe mit K-RAS-Wildtyp um 53% geringer als in der Gruppe mit Mutation. Das belegt die potenzielle Rolle von K-RAS als prädiktivem Biomarker in der Therapie dieser häufigen Krebserkrankung.

Zwei weitere Studien untersuchten den Einfluss von K-RAS-Mutationen auf die Wirksamkeit von Cetuximab bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom.^{4,5} Auch hier konnte gezeigt werden, dass Patienten mit K-RAS-Wildtyp mehr von der Therapie mit Cetuximab in Kombination mit Irinotecan-basierter Chemotherapie profitieren als Patienten mit K-RAS-Mutation.

Cetuximab kombiniert mit Platin-basierter Chemotherapie Überlebensvorteil für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

BERLIN – Auch in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren zeigt Cetuximab konsistent gute Ergebnisse. Nach der Zulassung in Kombination mit Strahlentherapie für die lokal fortgeschrittene Situation, belegen neue Studiendaten, dass Cetuximab auch im metastasierten/rezidierten Zustand wirksam ist. So konnte in der Phase-III-Studie EXTREME⁶ zum ersten Mal seit 25 Jahren ein Überlebensvorteil für diese schwer therapierbaren Patienten nachgewiesen werden.

Die internationale, randomisierte Phase-III-Studie EXTREME untersuchte die Kombination von Cetuximab mit Platin-basierter Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Eingeschlossen waren über 400 Patienten mit metastasierten und/oder rezidierten Kopf-Hals-Tumoren. Das Gesamtüberleben konnte durch die zusätzliche Gabe von Cetuximab von 7,4 auf 10,1 Monate verlängert werden.

Im Kombinationsarm war ausserdem die Ansprechrate signifikant erhöht und die Zeit bis zur Tumorprogression beinahe verdoppelt. Cetuximab plus Platin-basierte Chemotherapie ist damit seit 25 Jahren die erste systemische Therapie, die

einen Überlebensvorteil bei Patienten mit metastasierten und/oder rezidierten Kopf-Hals-Tumoren erzielt hat. Die Kombination wurde gut vertragen. Cetuximab erhöhte die Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen nicht.

Zugelassen ist Cetuximab seit 2006 in Kombination mit Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. In einer anderen randomisierten Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass durch die synergistische Wirkung von Strahlentherapie und Cetuximab die mediane Überlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie um mehr als 20 Monate verlängert wird.⁷ Das ist der grösste absolute Überlebensvorteil, der jemals in einer Phase-III-Studie (>100 Patienten pro Arm) in dieser Indikation erreicht werden konnte.

Dieses Ergebnis ist umso bedeutender, da keine Zunahme der Strahlentherapie-bedingten Nebenwirkungen zu verzeichnen war und wichtige Lebensqualitätsparameter stabil blieben.

Referenzen:

- van Cutsem E et al., CRYSTAL, a randomized phase III trial of cetuximab plus FOLFIRI vs. FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). Eur J Cancer 2007; 5: 235, abstr#3001
- Scheithauer W et al., Cetuximab plus irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) failing prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial. Eur J Cancer 2007; 5: 235, abstr #3003
- Tabernero J et al., Correlation of efficacy to KRAS status (wt vs. mut) in patients with metastatic

Fazit für die Praxis

Cetuximab zeigt konsistent gute Daten in verschiedenen Indikationen über alle Therapielinien hinweg.

- Signifikante Steigerung von Ansprech- und Resektionsrate in Kombination mit Standardchemotherapie-Regimen bei der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms
- Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, auch bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom
- Erhalt der Lebensqualität
- Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

colorectal cancer (mCRC), treated with weekly (q1w) and q2w schedules of Cetuximab combined with FOLFIRI. ASCO GI 2008, abstr #435

⁴ De Rook W et al., KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with Cetuximab. Ann Oncol 2007 Nov 12 [Epub ahead of print, DOI 10.1093/annonc/mdm496]

⁵ Lièvre A et al., KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. J Clin Oncol 2008; 26: 374–379

⁶ Vermorken JB et al., Cetuximab plus platinum-based therapy first-line in recurrent and/or metastatic (RIM) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Efficacy and safety results of a randomized phase III trial (EXTREME). Eur J Cancer 2007; 5: 324, abstr #5501

⁷ Bonner JA et al., Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. New Engl J Med 2006; 354: 567–578

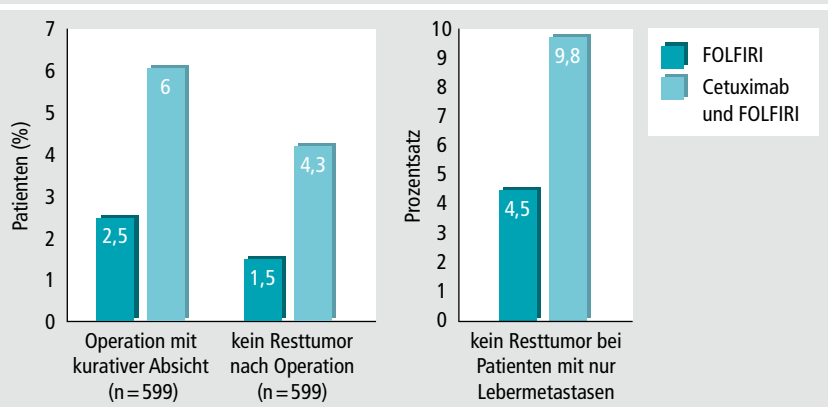
⁸ von Pawel et al., Phase III study comparing cisplatin/vinorelbine plus cetuximab versus cisplatin/vinorelbine as first-line treatment for patients with epidermal growth factor (EGFR)-expressing advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (FLEX). ASCO 2006, abstr 7109

⁹ Butts C et al., Randomized Phase II Trial of BLP25 Liposome Vaccine in Stage IIIB and IV Non-Small Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 6674–6681

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosse Poststrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: Merck (Schweiz) AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Brigitte Gonschrowski, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

CRYSTAL-Studie



Quelle: nach van Cutsem et al., ASCO 2007, Abstract Nr. 4000 MF-Grafik

Die zusätzliche Gabe von Cetuximab zu FOLFIRI erhöht die Rate der R0-Resektionen, insbesondere bei Patienten mit ausschliesslich Lebermetastasen.

Fortschritt durch zielgerichtete Therapien beim Bronchialkarzinom

Neueste Studien legen nun nahe, dass Cetuximab auch in der Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) wirksam ist. Die internationale, randomisierte Phase-III-Studie FLEX⁸ untersuchte Cetuximab in Kombination mit Vinorelbine und Cisplatin im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Vinorelbine und Cisplatin. Eingeschlossen wurden über 1000 nicht vorbehandelte Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIB oder IV. Vor kurzem wurde bekannt gegeben, dass die Studie ihren primären Endpunkt, die Verlängerung des Gesamtüberlebens, erreicht hat. Die vollständigen Ergebnisse werden dieses Jahr auf dem ASCO 2008 in Chicago vorgestellt. Auch der therapeutische Krebsimpfstoff BLP 25 (Stimuvax[®]) zeigt in Studien erste positive Ergebnisse. BLP 25 ist ein Vakzin auf Peptidbasis, das in Krebszellen, die das Mucin MUC1 exprimieren, eine Immunantwort auslöst. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde BLP 25 in Kombination mit bester unterstützender Therapie (BSC = best supportive care) bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium IIIB oder IV, die nach Erstlinien-Radiochemotherapie entweder ein Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung erreicht hatten, untersucht.⁹ Nach drei Jahren waren unter BLP 25 und BSC noch fast doppelt so viele Patienten am Leben als unter BSC allein (49% vs. 27%). Aufgrund dieser viel versprechenden Phase-II-Ergebnisse wird BLP 25 derzeit in der Phase-III-Studie START untersucht.

ERBITUX[®] (5 mg/ml) Cetuximab, chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper I: In Kombination mit Irinotecan zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)-exprimierendem metastasierendem Kolorektalkarzinom, wenn eine zytotoxische Therapie unter Einschluss von Irinotecan versagt hat. In Kombination mit Radiotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. D: Erste Dosis: 400 mg Cetuximab pro m² Körperoberfläche. Danach wöchentlich 250 mg/m². Vorbehandlung mit Antihistaminikum. Hinweise zur Dosierung und Handhabung sind strikt zu beachten. KI: Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cetuximab. Schwangerschaft und Stillzeit: V: Schwere infusionsbedingte Reaktionen sind möglich und treten meist während bzw. innerhalb einer Stunde nach der ersten Erbitux-Infusion auf. Diese Reaktionen bedingen einen sofortigen, dauerhaften Behandlungsabbruch und eine symptomatische Therapie. Atemnot; interstitielle Lungenerkrankungen; Elektrolytstörungen wie Hypomagnesiämie, Hypokalziämie oder Hypokaliämie. IA: Keine bekannt. UAW: Sehr häufig: Hypomagnesiämie; Atemnot; leichter bis mässiger Anstieg der Leberenzyme; Hautreaktionen wie akneartiger Ausschlag und/oder Nagelveränderungen; leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel oder Dyspnoe; leichte bis mittelschwere Mukositis. Häufig: Konjunktivitis; schwere infusionsbedingte Reaktionen wie eine rasch auftretende Atemwegsobstruktion, Urtikaria, Blutdruckabfall oder Bewusstlosigkeit. P: 1 Durchstechflasche à 20 ml (100 mg Cetuximab). [A] (* = kassenzulässig, Limitatio). Für detaillierte Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. NOV07