

DIE ANTI-EGFR-THERAPIE
MIT SIGNIFIKANTEM
ÜBERLEBENSVORTEIL.

VOM
STAN
DARD
ERWARTE
ICH
DAS*

Mit ERBITUX® + FOLFIRI haben Ihre
mCRC-Patienten die Chance auf verbessertes
Langzeitüberleben bei guter Verträglichkeit:

- nahezu verdoppelte 5-Jahres-Überlebensrate
vs. Bevacizumab + FOLFIRI^{1,**}
- 49% weniger Therapieabbrüche im Vergleich
zu Panitumumab²

MEINE THERAPIEWAHL: ERBITUX®



* Eine Anti-EGFR-Therapie wie z. B. ERBITUX® wird beim linksseitigen RASwt mCRC von aktuellen Leitlinien empfohlen.³

** Die FIRE-3-Studie hat den primären Endpunkt einer signifikanten Verbesserung der Ansprechrate (ORR) in der ITT-Population (KRAS (exon 2)-WT mCRC-Patienten) nicht erreicht.

¹ Heinemann V et al., Br J Cancer 2021; 124: 587-594. ² Petrelli F et al., Oncology 2018; 94: 191-199. ³ AWMF, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, AWMF-Registernummer: 021/007OL. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf.



Dr. Hossein Taghizadeh, PhD

Klinische Abteilung für Innere Medizin 1
Universitätsklinikum St. Pölten - Lilienfeld



Dr. Karl Mayrhofer

1. Zentrum für Onkologie und Hämatologie
Wiener Gesundheitsverbund, Klinik Ottakring

Welchen Stellenwert hat die Anti-EGFR-Therapie im Haus?

Generell befürworte ich die Applikation von 4 bis maximal 6 Monaten Induktionstherapie mit Chemotherapie-Dublette und Anti-EGFR-Antikörper, um maximale Response, Depth of Response und Early Tumor Shrinkage zu erreichen. Falls zumindest eine stable disease erreicht wird, biete ich eine deeskalierte Therapie an.

Einen hohen Stellenwert: Die Anti-EGFR-Therapie ist eine Standardtherapie beim *RAS*-wt mCRC. In der Erstlinie vor allem beim linksseitigen mCRC, in der Zweitlinie dann auch zusätzlich bei der rechten Seite und in späteren Linien im Zuge einer Rechallenge.

Wie sieht diese Erhaltungstherapie aus?

Meines Erachtens ist die intermittierende Therapie mit drug holidays eine durchaus sinnvolle Option, die ich in ausgewählten Fällen anwende. Meine Empfehlung basiert auf den zwei Phase-II-Studien COIN-B¹ und IMPROVE². Die intermittierende Therapie biete ich vor allem ausgewählten Patient*innen an, auf die diese drei Kriterien zutreffen:

- Erzielung einer zumindest partial response nach 4-6 Monaten Induktionstherapie
- Left-sided quintuple wildtype CRC (= keine Aberrationen in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, oder *ERBB2*)
- Niedrige disease burden

In der Therapiepause werden die Patient*innen engmaschig kontrolliert und alle zwei Monaten einer Restaging CT (Computertomographie) unterzogen. Im Falle eines Progresses wird die Induktionstherapie reinduziert.

Typischerweise kommt eine Erhaltungstherapie nach FOLFOX + Antikörper zum Einsatz, da Oxaliplatin aufgrund der kumulativen Neurotoxizität früher oder später abgesetzt werden muss. Der in dieser Therapielinie verabreichte Antikörper wird als deeskalierte Kombination fortgeführt. Die Anzahl der Zyklen wird von der individuellen Verträglichkeit und Präferenz bestimmt.

Wie sehen die Patient*innen aus, die von der Erhaltung bis zum Progress profitieren?

Patient*innen, die trotz intensiver Induktionstherapie nur stable disease erreicht haben, empfehle ich eine Erhaltungstherapie in einer deeskalierten Kombination bis zum Progress.

Tendenziell Patient*innen, die fitter und jünger sind mit höherer Tumorlast oder anderen ungünstigen prognostischen Faktoren.

Was halten Sie vom Therapieschema des Stop and Go?

Stop and Go Ansätze in Bezug auf die Anti-EGFR-Therapie verwende ich persönlich nur selten, da die skin-related toxicity (nicht nur skin rash, sondern auch später auftretende Hautnebenwirkungen wie beispielsweise Pruritus, Hauttrockenheit, Dermatitis akneiforme, Paronychien/Panaritium, schmerzhafte Fissuren und Rhagaden an Fingerkuppen und Zehen, Hyperkeratosen und brüchige Haare) ein wichtiger limitierender Faktor im palliativen Setting ist.

Ich persönlich bevorzuge es, bei einem Progress auf eine Zweitlinientherapie umzustellen (= Wechsel des Chemotherapie-Backbones und des Antikörpers). Dadurch können die Substanzen, die in der Erstlinie zum Einsatz kamen, „aufgehoben“ werden für eine Rechallenge in einer späteren Therapielinie.

Wie stufen Sie das Wirkprofil und die therapeutische Effektivität von Cetuximab in der Erstlinientherapie ein?

Cetuximab ist eine wirksame Substanz, die in großen Phase-III-Studien, unter anderem in CRYSTAL³, CALGB/SWOG-80405⁴ (Alliance), FIRE-3⁵, FIRE-4⁶, ASPECCT⁷, ihre Wirksamkeit beim metastasierten Kolorektalkarzinom demonstriert hat. Basierend auf dem CRYSTAL³-Trial hat Cetuximab einen ESMO-MCBS von 4 Punkten in der Kategorie Gesamtüberleben erreicht, was einem substantial benefit entspricht.⁸

Ich schätze die therapeutische Effektivität von Cetuximab sehr gut ein, die Ansprechrate ist sehr hoch. Wird beispielsweise im oligometastasierten Setting bei *RAS*- und *BRAF*-wt eine Metastasenverkleinerung präoperativ angestrebt, ist eine Triple-Chemotherapie nicht notwendig. Eine Chemotherapie-Dublette in Kombination mit Cetuximab ist hier stark wirksam.



OA Dr. Arno Amann

Universitätsklinik für
Innere Medizin V Innsbruck
Tirol Kliniken



OA Dr. Ferdinand Haslbauer

Abteilung für Innere Medizin 1
Salzkammergut-Klinikum
Vöcklabruck

Bis zuletzt war eine klare Empfehlung bezüglich einer EGFR-Antikörper basierten Erhaltungstherapie nach einer Induktionstherapie in Kombination mit einem EGFR-Antikörper nicht möglich und vor allem eine Einzelfallentscheidung. Zuletzt nach Aufnahme der Empfehlung in den Updates der ESMO CRC Guidelines⁵ kann aber eine Erhaltungstherapie mit einem EGFR-Antikörper in einer deeskalierten Kombination von Anfang an in die Therapieentscheidung mit evaluiert werden.

Die Anti-EGFR-Therapie hat einen sehr hohen Stellenwert, vor allem beim linksseitigen RAS-wt mCRC. Zusätzlich wurde kürzlich in PARADIGM⁹-Studie gezeigt, dass auch für eine durch liquid biopsy detektierte negativ hyperselektionierte Patient*innengruppe (WT für RAS, BRAF, EGFR, HER2, MET, ALK, RET, NTRK) ein klarer Vorteil für rechtsseitige mCRC (ca. 50% der Population) besteht.

Auch hier würde ich den neuen Guidelines⁵ der ESMO folgen und wenn möglich eine EGFR Erhaltungstherapie in einer deeskalierten Kombination anbieten. Hier kann meiner Meinung auch schon nach 3-4 Monaten einer Induktionstherapie und gut kontrollierter Erkrankung eine Erhaltungstherapie begonnen werden. Diese sollte dann klar bis zum Progress oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen gegeben werden. Auch eine Reinduktion der initialen nicht 5-FU basierten Chemotherapie kann dann in Abhängigkeit der vorliegenden Nebenwirkungen erwogen werden. Zusätzlich zeigte sich zuletzt bei nicht mutierten linksseitigen Kolorektalkarzinom ebenfalls nochmals bestätigt, dass ein Switch in der Maintenance Therapie auf einen VEGF-Antikörper keinen Vorteil bringt (FIRE-4⁶) und ein EGFR-Antikörper bis zum Progress gegeben werden sollte.

Eine Anti-EGFR-Therapie in einer deeskalierten Kombination kann nach einer entsprechenden Induktionstherapie bis zum Progress oder Unverträglichkeit empfohlen werden.

Da sind vor allem Patient*innen die entweder auf 3-4 Monate Chemotherapie-Dublette mit einem EGFR-Antikörper ein gutes Ansprechen zeigen und eine Deeskalation aufgrund anderer Faktoren wie Alter, Komorbiditäten oder Patient*innenwunsch zu empfehlen wäre. Natürlich ist es auch eine gute Option für Patient*innen mit klaren Chemotherapie assoziierten Nebenwirkungen wie Polyneuropathie oder Diarrhoe um eine längere Therapiedauer mit einer Deeskalation auf eine Erhaltungstherapie zu erreichen.

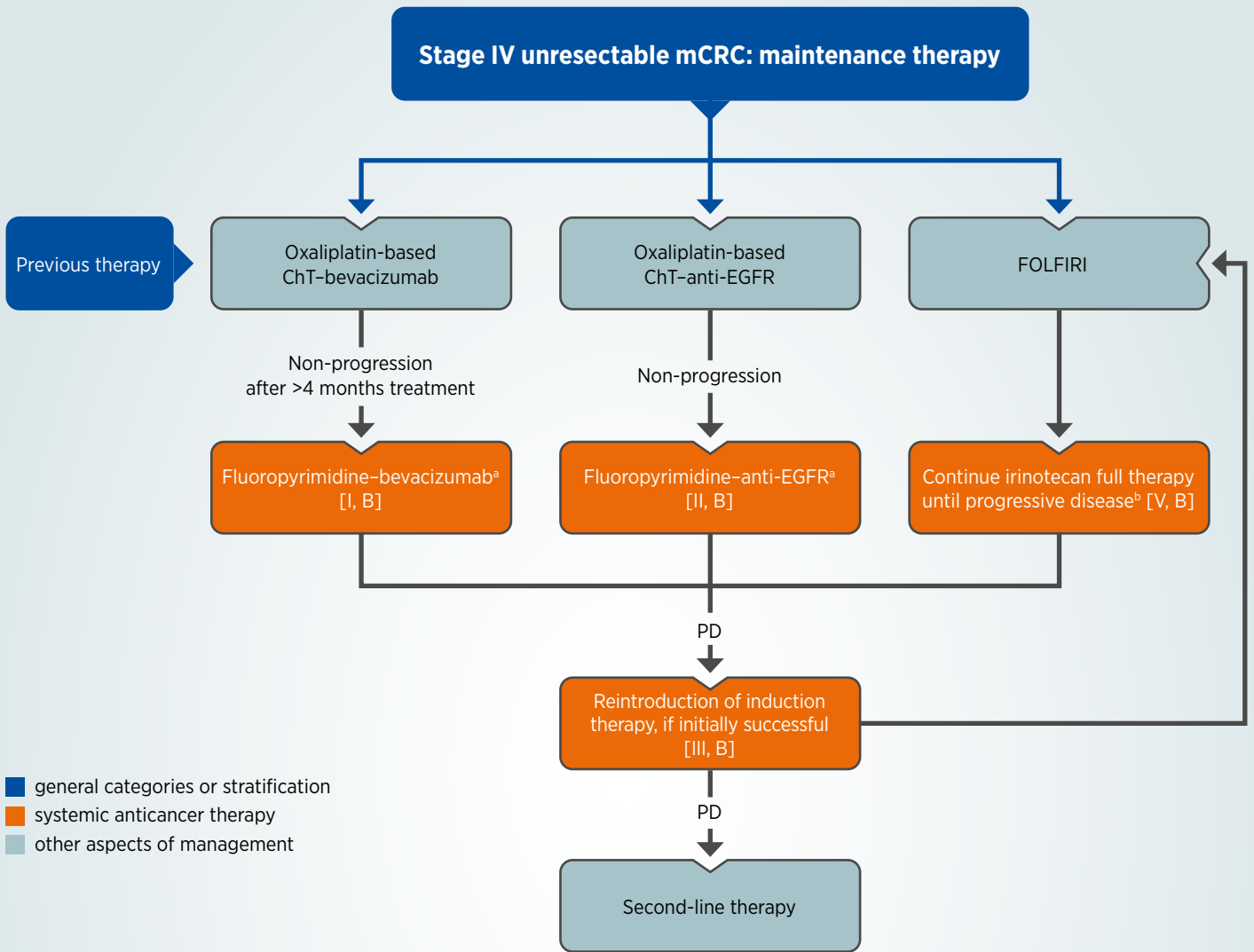
Das sollten Patient*innen sein mit Erreichen einer CR, PR oder SD nach Chemo-EGFR-Induktionstherapie.

Auch eine Stop and Go Strategie kann für bestimmte Patient*innen eine valide Option sein, um auch hier Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen nicht aufkommen zu lassen oder zu minimieren. Die zuletzt präsentierte IMPROVE²-Studie zeigte vor allem bei linksseitig nicht mutierten Kolorektalkarzinomen ansprechende Daten.

In der IMPROVE²-Studie wurde kürzlich das Prinzip kontinuierlich versus Stop and Go randomisiert verglichen. Es wurde vorerst zumindest eine Verbesserung des PFS_{0t} für den Stop and Go Arm gezeigt, was auch mit besserer Verträglichkeit verbunden war. Die Analyse für das OS ist noch ausständig. Tumor Assessments müssten allerdings engmaschig alle 8 Wochen durchgeführt werden. Patient*innen mit dem Wunsch für Drug Holidays wären somit Kandidat*innen für eine Therapie mit dieser Strategie.

Cetuximab beweist anhaltend seine Stellung als wirksamer EGFR-Antikörper und Kombinationspartner mit Chemotherapie im First-Line Setting bei nicht mutiertem linksseitigem und rechtsseitigem Kolorektalkarzinom im Hinblick auf eine frühere und tiefere Tumorreduktion sowie in der Erhaltungstherapie bei nicht mutiertem linksseitigem Kolorektalkarzinom.

Cetuximab ist eine standard of care first line Therapie für RAS-wt mCRC, was in mehreren großen randomisierten Studien gezeigt wurde. Hervorragendes Ansprechen mit Optimierung des "deepness of response" und auch z. T. damit verbundener besserer Resektabilität der Lebermetastasen sind sicherlich für die signifikante Verbesserung des OS verantwortlich.



■ general categories or stratification
 ■ systemic anticancer therapy
 ■ other aspects of management

Adapted from Figure 4. Management of stage IV unresectable mCRC in the second line. (Cervantes, E et al. Ann Oncol 34.1 (2022): 10-32.)

§ Cervantes, E et al. Ann Oncol 34.1 (2022): 10-32.

^a In patients presenting with cardiotoxicity and/or hand-foot syndrome on 5-FU or capecitabine-based ChT, S-1 may be used as an alternative [III, B].

^b Due to the lack of a cumulative toxicity of FOLFIRI.

Literatur

1 Wasan, H et al. Lancet Oncol 15.6 (2014): 631-639. 2 Avallone, A et al. J Clin Oncol 40.16 (2022): 3503-3503. 3 Van Cutsem, E et al. N Engl J Med 360.14 (2009): 1408-1417. 4 Lenz, HJ et al. J Clin Oncol 37.22 (2019): 1876-1885. 5 Heinemann, V et al. Lancet Oncol 15.10 (2014): 1065-1075. 6 Stintzing, S et al. ASCO Annual Meeting (2022): 3519P. 7 Price T, et al. Lancet Oncol 15 (2014): 569-579. 8 ESMO-MCBS Scorecards Cetuximab: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-17-1> (zuletzt aufgerufen am: 18.04.2023). 9 Shitara, K et al. ASCO Annual Meeting (2023): Abstract No. 11, oral presentation.

Abkürzungen

5-FU 5-Fluorouracil; ChT Chemotherapie; CR Complete Remission; DpR Depth of Response; EGFR Epidermal Growth Factor Receptor; ESMO MCBS ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; ETS Early Tumor Shrinkage; FOLFIRI leucovorine-5-fluorouracil-irinotecan; FOLFOX Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin; mCRC metastatic colorectal cancer; mt Mutation; OS Gesamtüberleben; PD Progressive Disease; PR Partial Response; PR Partial Remission; S-1 tegafur-gimeracil-oteracil; SD Stable Disease; VEGF Vascular Endothelial Growth Factor; wt Wildtyp.

Kurzfassung der Fachinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: Erbitux 5mg/ml Infusionslösung **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Cetuximab. Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält 100 mg Cetuximab. Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält 500 mg Cetuximab. Cetuximab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Säugerzellelinie (Sp2/0) gewonnener chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper. **Anwendungsgebiete:** Erbitux ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp • in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie, • als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX, • als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen. **Einzelheiten siehe Abschnitt 5.1.** Erbitux ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich • in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, • in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung. **Gegenanzeigen:** Erbitux ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannten schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad 3 oder 4) gegen Cetuximab. Die Kombination von Erbitux mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist kontraindiziert bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit Ras-Mutation oder unbekanntem Ras-Mutationsstatus (siehe auch Abschnitt 4.4). Vor Beginn einer Kombinationsbehandlung sind die Gegenanzeigen für die gleichzeitig angewandten Chemotherapeutika oder für eine Strahlentherapie zu beachten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FE01 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Glycerin, Polysorbat 80, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Niederlande **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 05/2022

Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.