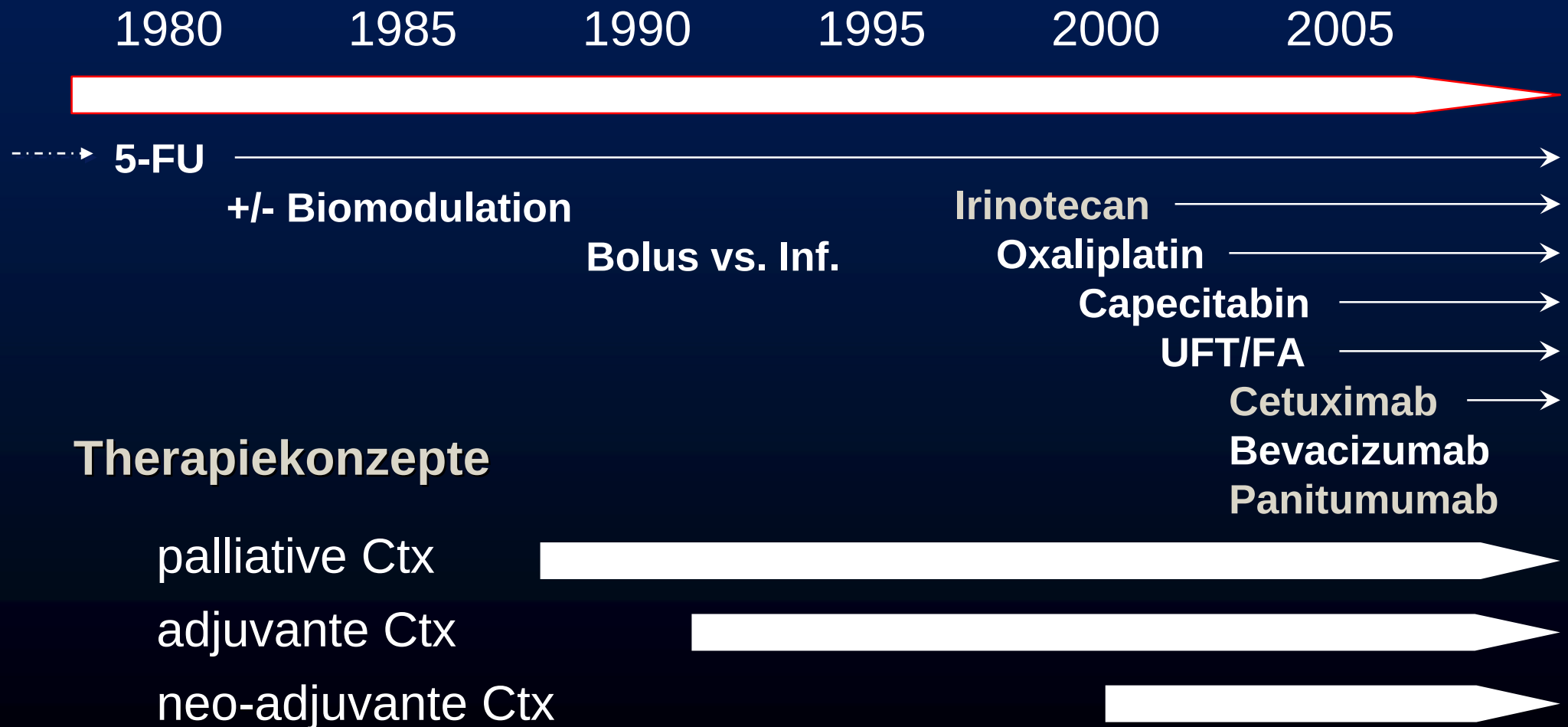


Hannover-Meeting 2008
State of the Art in der Hämatologie und Onkologie
**2nd line systemische Therapie
des metastasierten KRK**

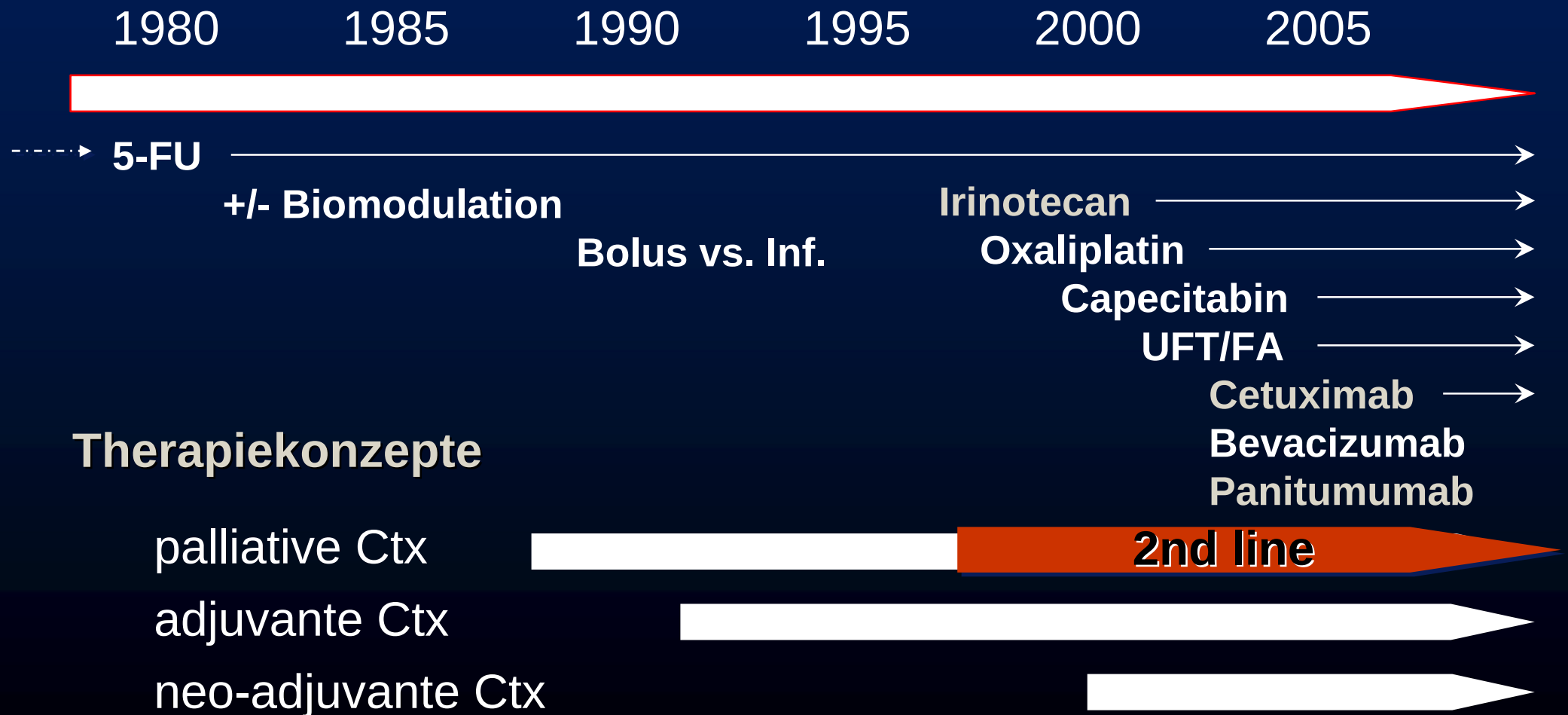
Dirk Arnold
Onkologie und Hämatologie
Martin-Luther-Universität Halle



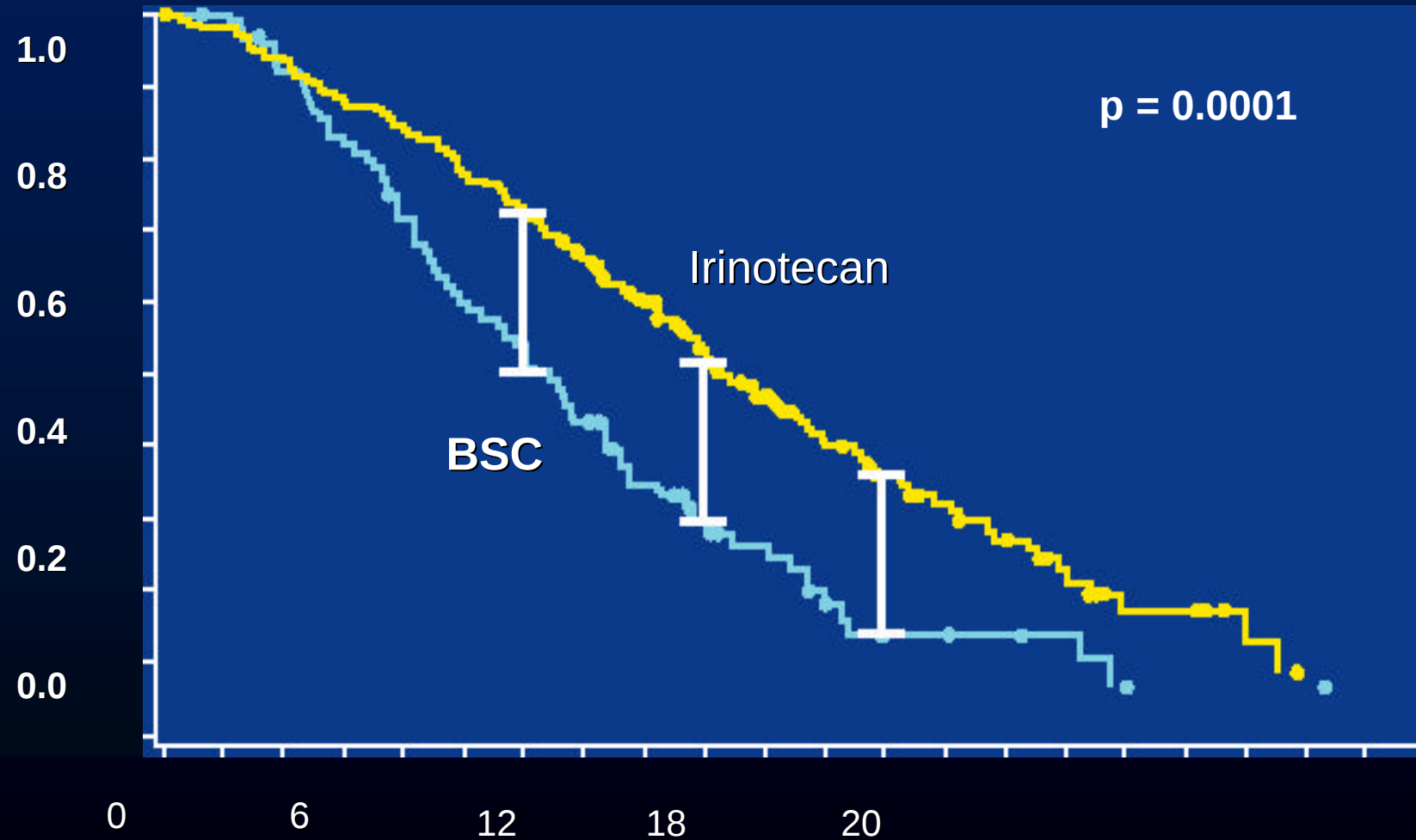
Entwicklung der medikamentösen Therapie des kolorektalen Karzinoms



Entwicklung der medikamentösen Therapie des kolorektalen Karzinoms



2nd Irinotecan nach 5-FU / FS: Gesamtüberleben



¹Cunningham et al., Lancet 1998

2nd line: vs. 5-FU

PD

5-FU / FA

Irinotecan

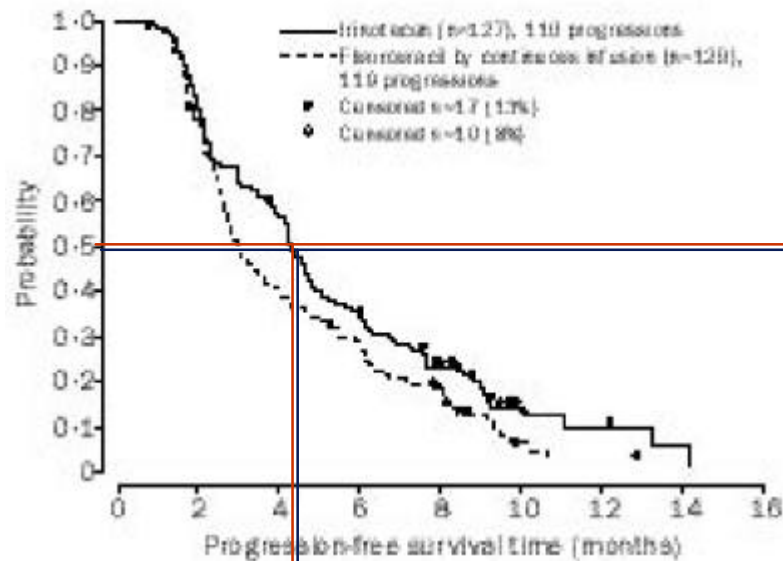
PD

5-FU / FA

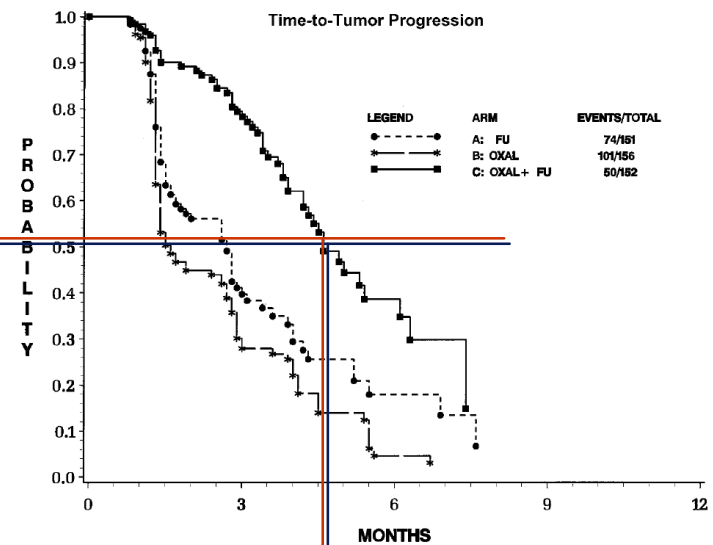
Irinotecan

Oxaliplatin

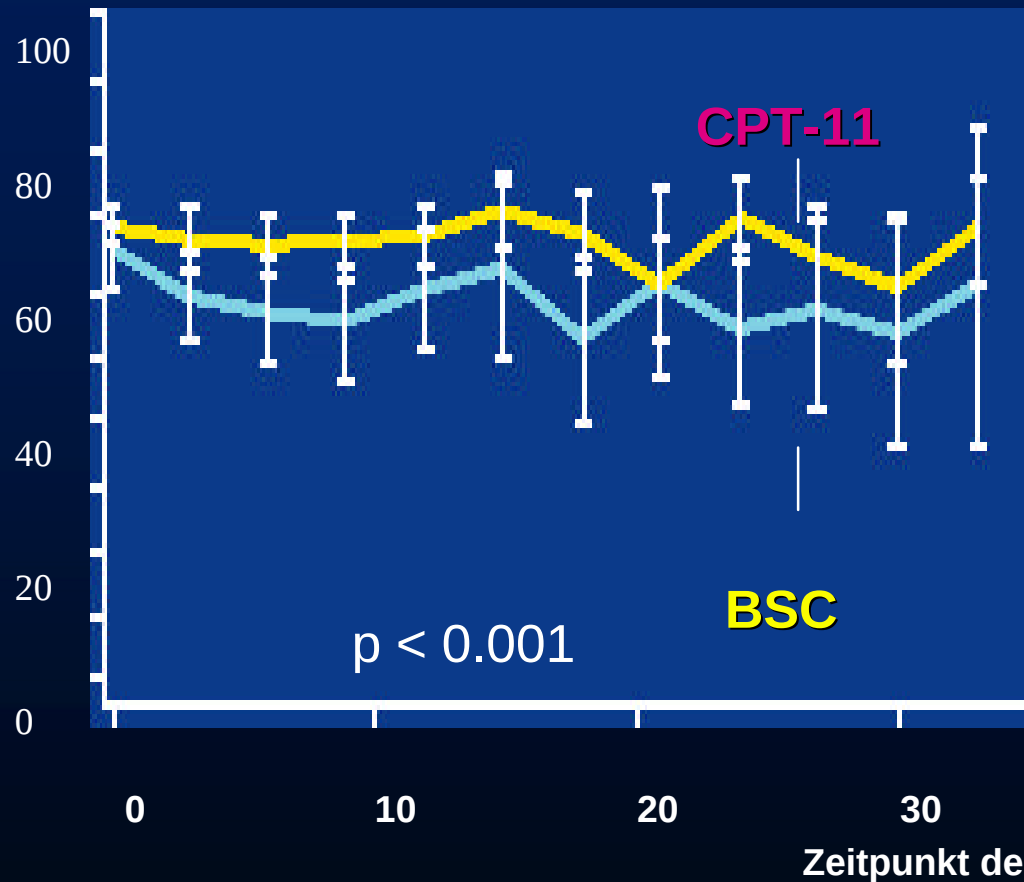
Irinotecan PFS



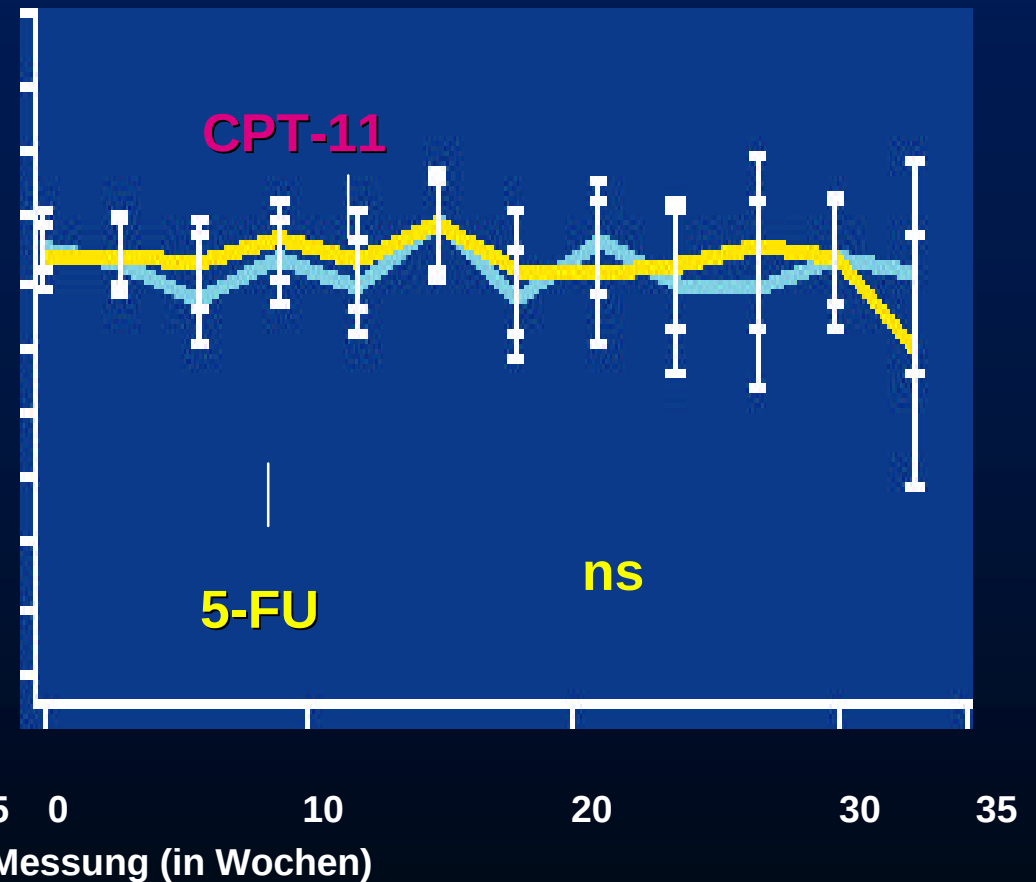
Oxaliplatin TTP



Phase III-Studien - 2nd line: Lebensqualität



CPT-11 vs BSC
signifikanter Unterschied zu Gunsten der
tumorwirksamen Therapie

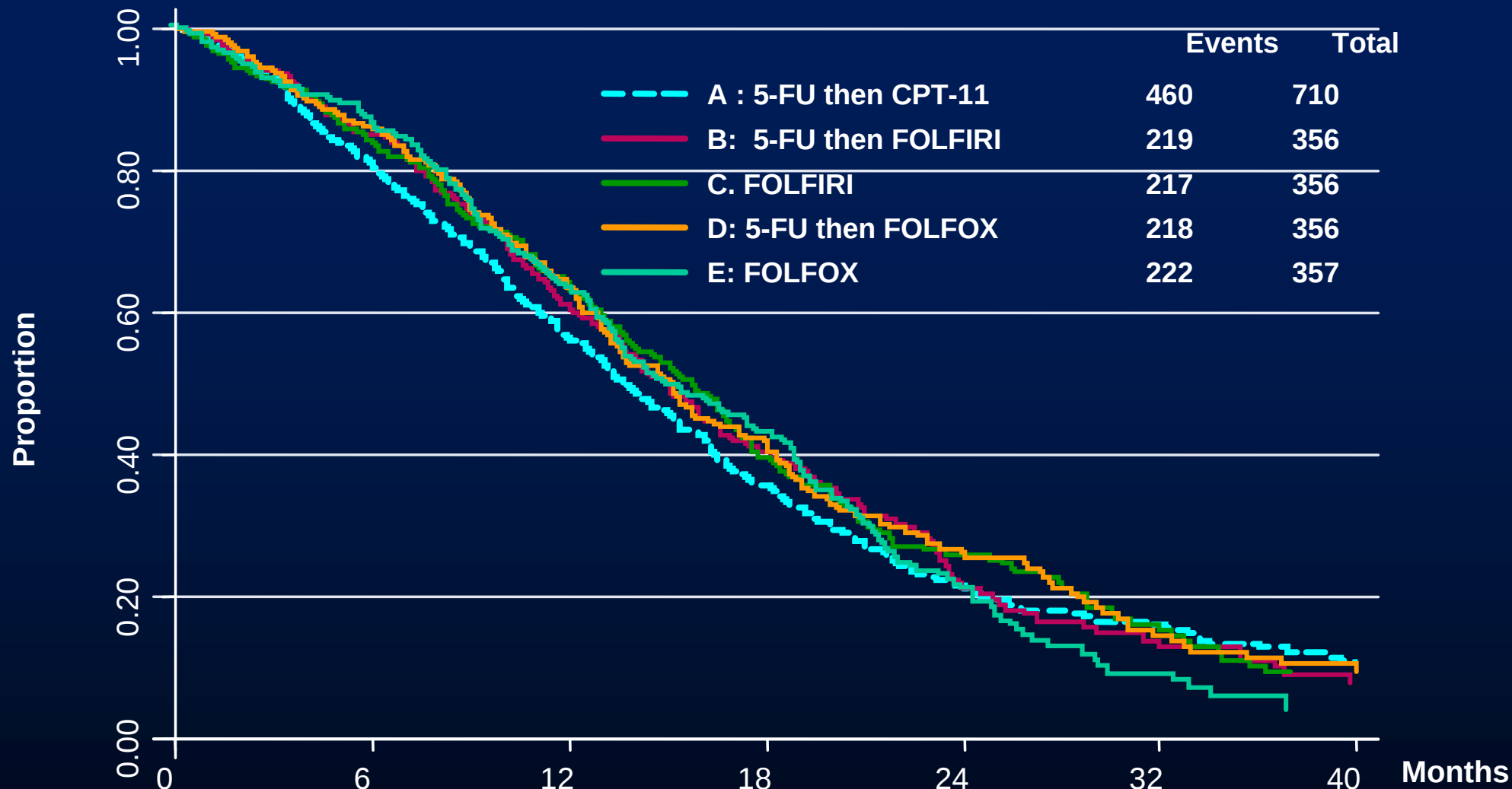


CPT-11 vs 5-FU
kein signifikanter Unterschied

Irinotecan in der 2nd line: Mono oder in Kombination?

1st line	Progression	2nd line	3rd line
Sequenz			
Inf. 5FU/FA	→	Irinotecan	Cap OX
Inf. 5FU/FA	→	Irinotecan („m FOLFIRI“)	Cap OX
Inf. 5FU/FA	→	Oxaliplatin („m FOLFOX“)	Cap Iri
Kombination			
„m FOLFIRI“	→		Cap OX
„m FOLFOX“	→		Cap IRI

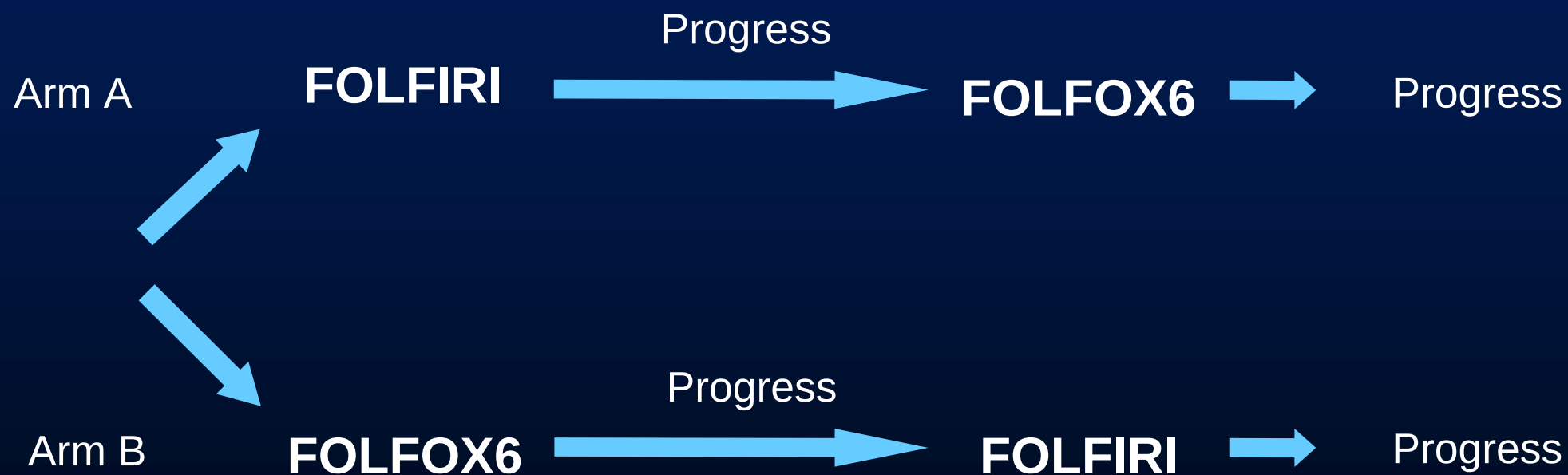
Overall Survival



At risk:

A:	710	522	300	154	69	37	15
B:	356	276	156	86	32	14	7
C:	356	271	167	79	41	19	8
D:	356	278	160	85	40	19	9
E:	357	286	165	86	33	9	2

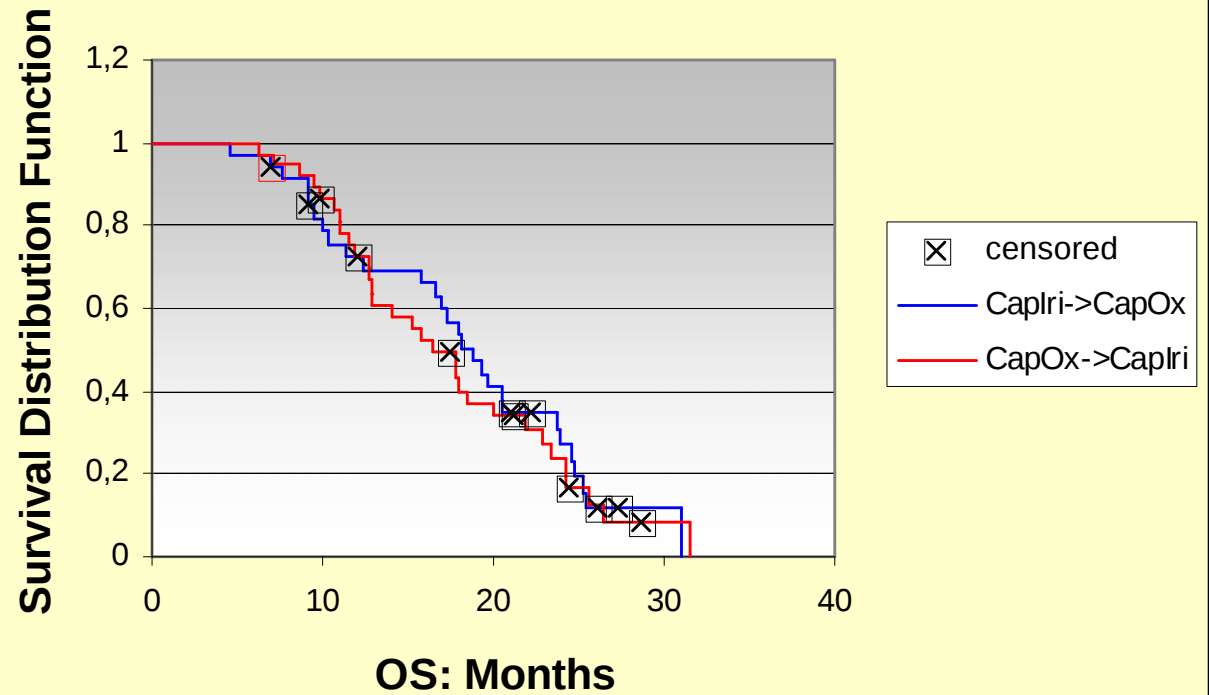
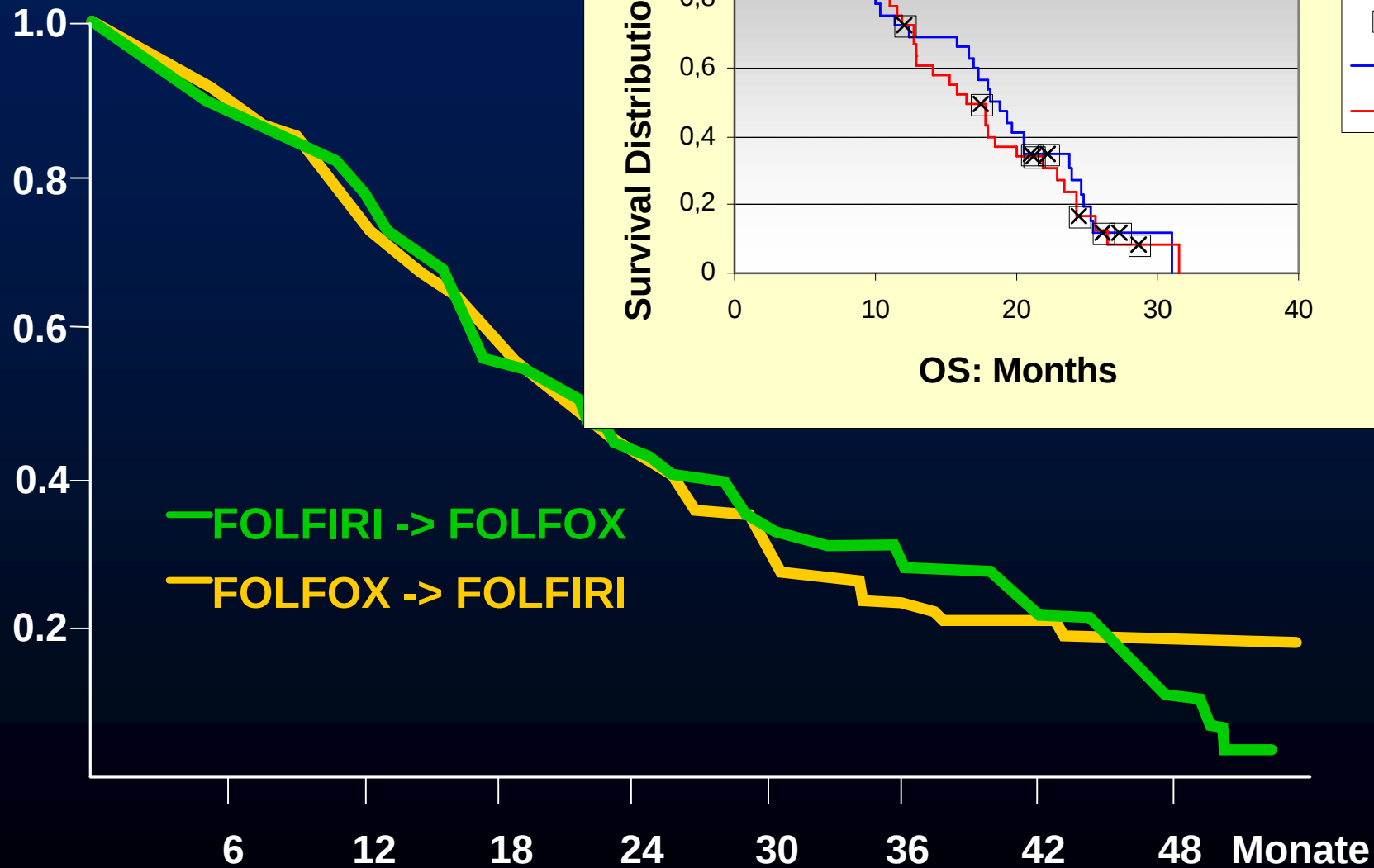
Standardsequenz: FOLFOX → FOLFIRI oder FOLFIRI → FOLFOX?



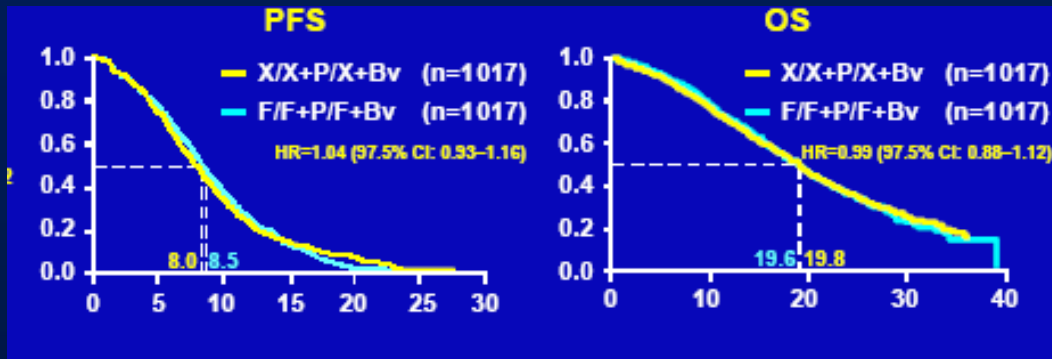
Sequentielle Therapie: FOLFIRI / FOLFOX

	Arm A		Arm B		
	FOLFIRI n = 109	— FOLFOX n = 81	FOLFOX n = 111	— FOLFIRI n = 69	<i>p value</i>
ORR (CR) %	56 (3)	15	54 (5)	4	0.68
ORR + SD %	79	63	81	35	
Median TTP Mo	14.2	4.2	10.9	2.5	0.64
Median Ges.Ü. Mo	21.5		20.6		0.9
2 Jahresüberleben %	41		45		

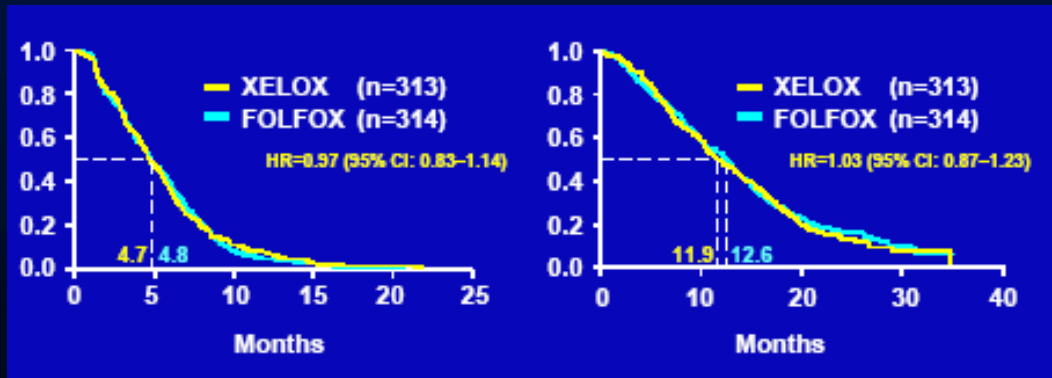
FOLFIRI Gesamtüberlebensfunktion



XELOX = 5FU/Ox

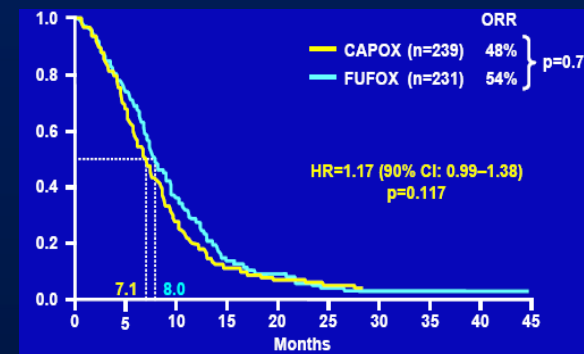


NO16966; Cassidy et al., ASCO 2007



NO16967; **2nd line**

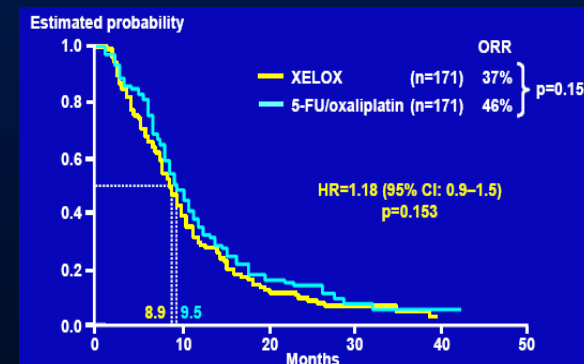
Rothenberg et al., ASCO 2007



AIO;

Porschen et al.,

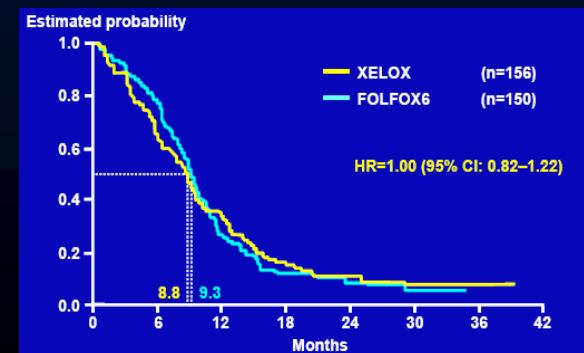
JCO 2007



TTD;

Diaz Rubio et al.,

JCO 2007



France;

Ducieux et al.,

ASCO 2007

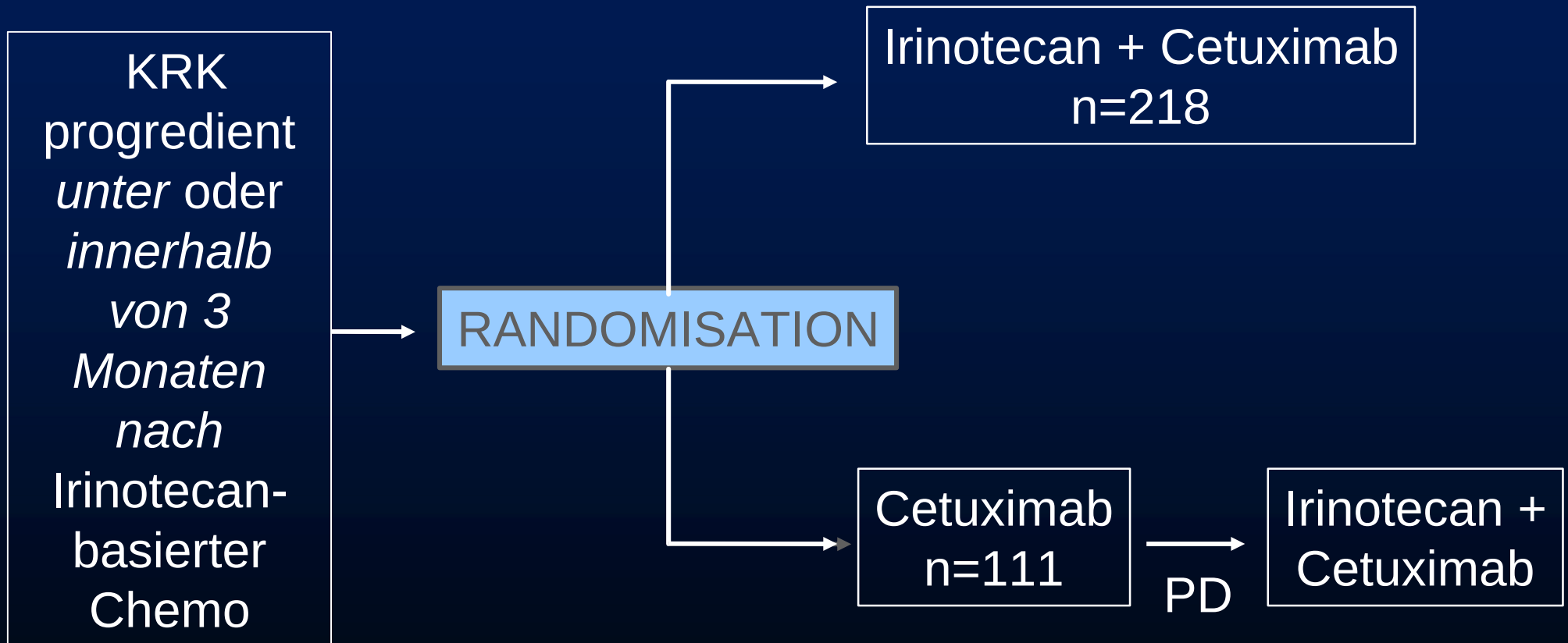
Entwicklung der medikamentösen Therapie des kolorektalen Karzinoms



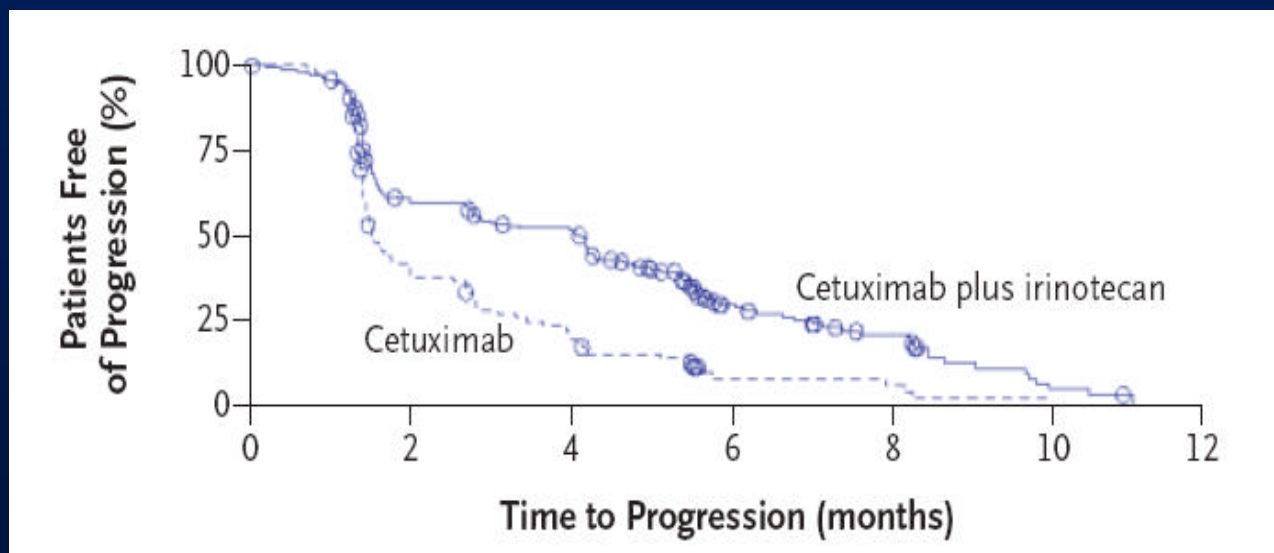
Entwicklung der medikamentösen Therapie des kolorektalen Karzinoms



Cetuximab bei Irinotecan-refraktären Patienten: BOND Studie

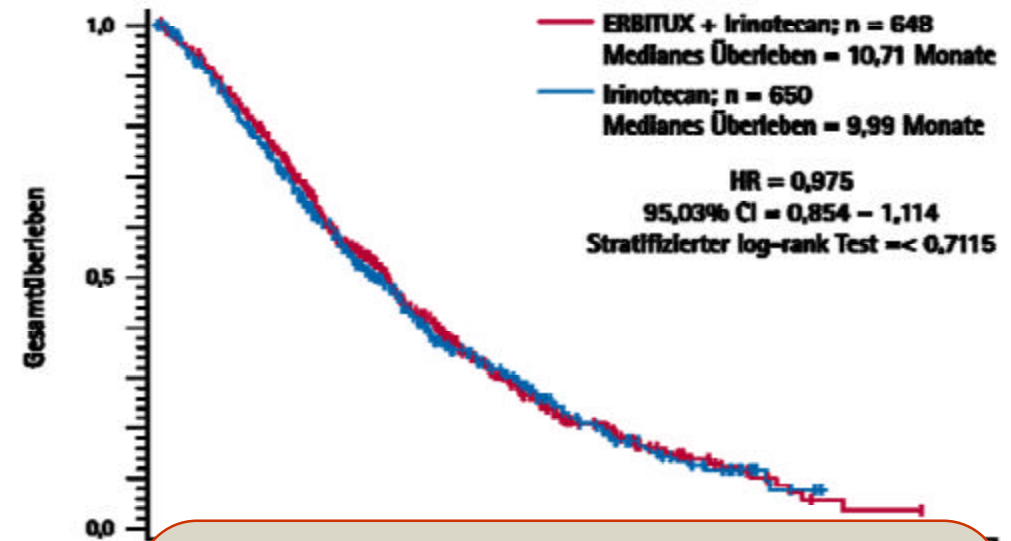
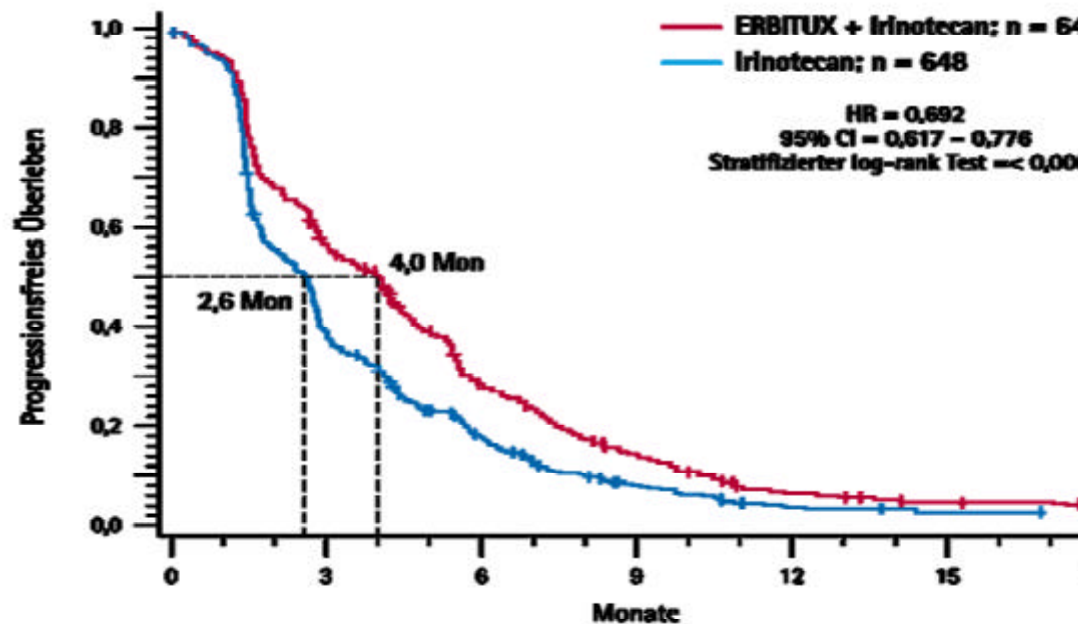


Cetuximab in Irinotecan-pretreated MCRC pts.



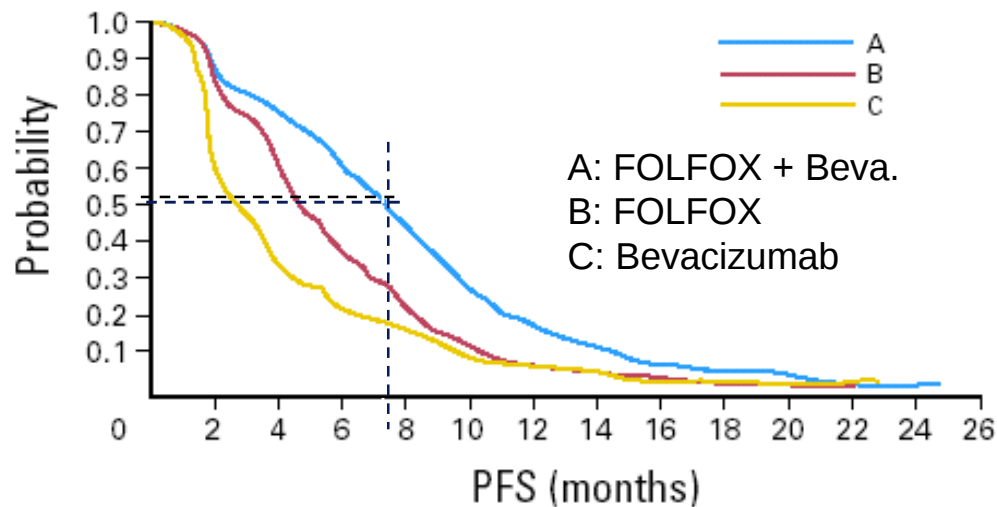
	n	RR	RR + SD	TTP (mos)	OS (mos.)	
Cetuximab	111	11%	35%	1.5	6.9	BOND trial Cunningham et al. NEJM 2004
Cetuximab + irinotecan	218	23%*	55%	4.1*	8.6	
Cetuximab + irinotecan	1147	20%	45%	n.a	9.2	MABEL trial Wilke et al., ASCO '06

EPIC-Studie: 2nd line Irinotecan +/- Cetuximab, n=1298

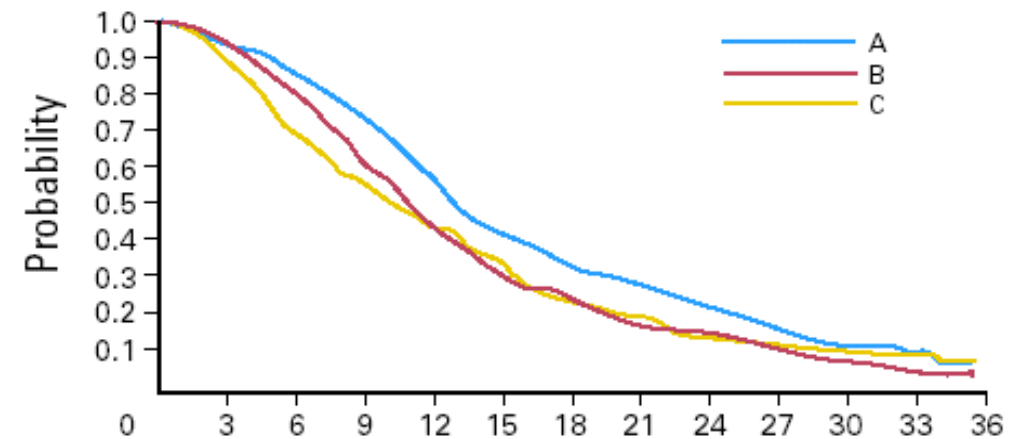


x-over nach Progression
kein ÜL-Vorteil

E3200-Studie: 2nd line FOLFOX +/- Bevacizumab, n=796



Treatment	Total	Fail	Censored	Median
A	280	253	27	7.3
B	279	251	28	4.7
C	237	223	14	2.7



**kein x-over:
signifikanter ÜL-Vorteil**

Wem nutzt diese intensivierte 2nd line?

	n	PFS	OS
FOLFIRI + Cetuximab	1298	2.6 4.0	9.9 10.7
FOLFOX + Bevacizumab	559	4.7 7.3	10.8 12.9

Wem nutzt diese intensivierte 2nd line?

	n	PFS	OS	RR	RR & SD
FOLFIRI + Cetuximab	1298	2.6	9.9	4%	46%
FOLFOX + Bevacizumab		4.0	10.7	16% - 22%	61%
					45%
					56%

RR-Erhöhung:

(Resektion)

symptomatische Patienten?

PFS-Verlängerung:

längere Symptomkontrolle?

Überleben:

Cetuximab: kein Unterschied sequentiell vs. simultan

Bevacizumab: verbessert ÜL,

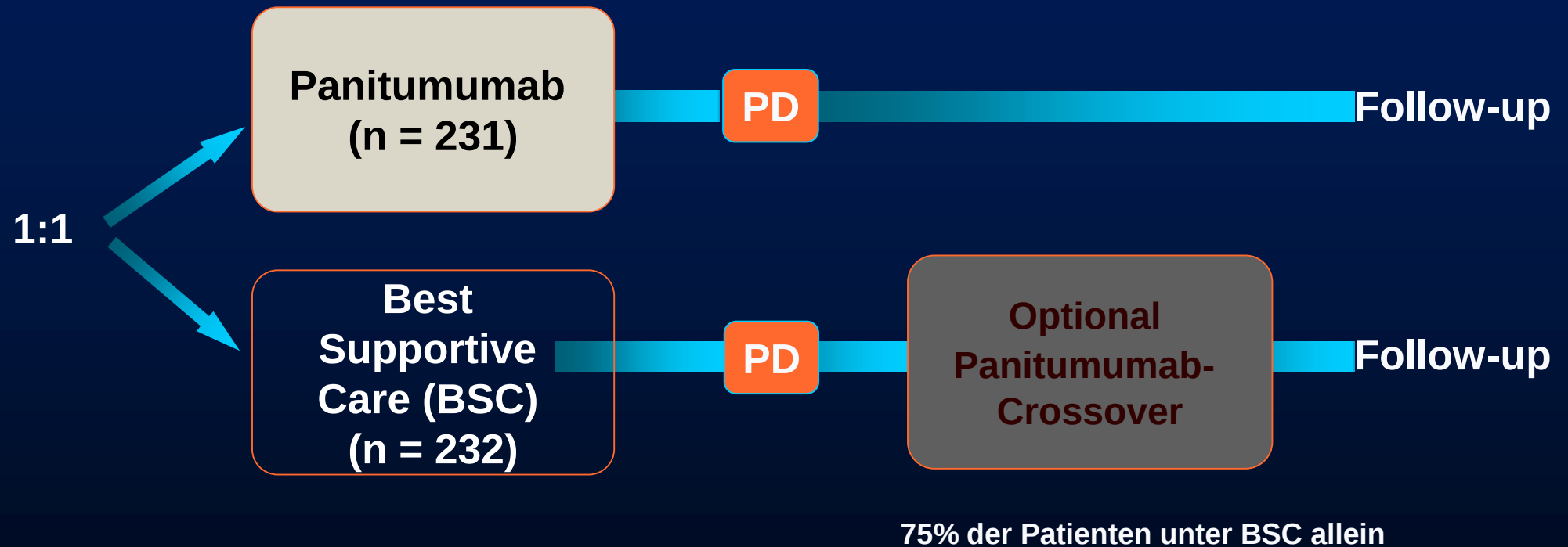
wenn nicht in der 1st line gegeben

Anti- EGFR Antikörper: Gleiche Aktivität in jeder Therapielinie

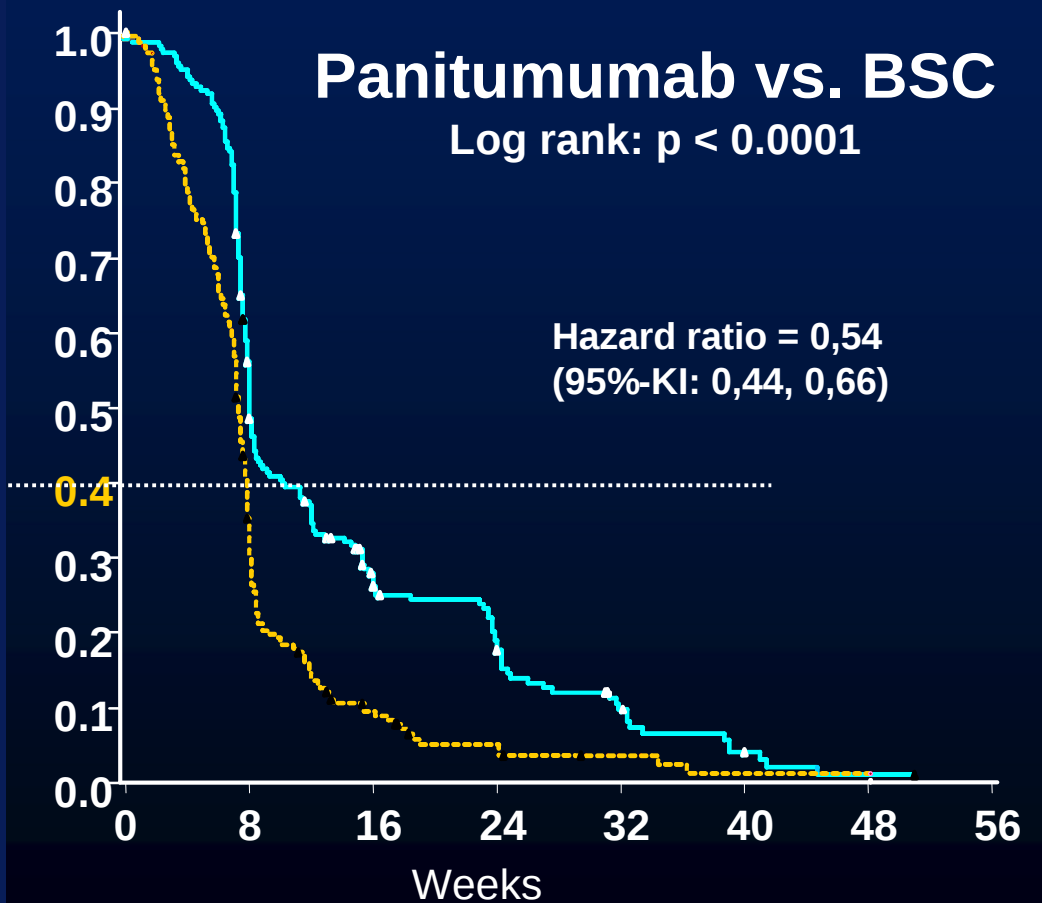
	n	% 3rd line	RR	RR & SD
Cetuximab	57	40	11%	27%
Cetuximab	111	61	11%	35%
Cetuximab	350	100	12%	32%
Panitumumab	148	78	10%	38%
all	663	40-100	10-12%	27-38%

Saltz et al., JCO 2004; Cunningham et al., NEJM 2004; Lenz et al., J Clin Oncol '06; Hecht et al., ASCO '06

Panitumumab bei 5FU/FS-, Irinotecan- und Oxaliplatin-refraktären Patienten

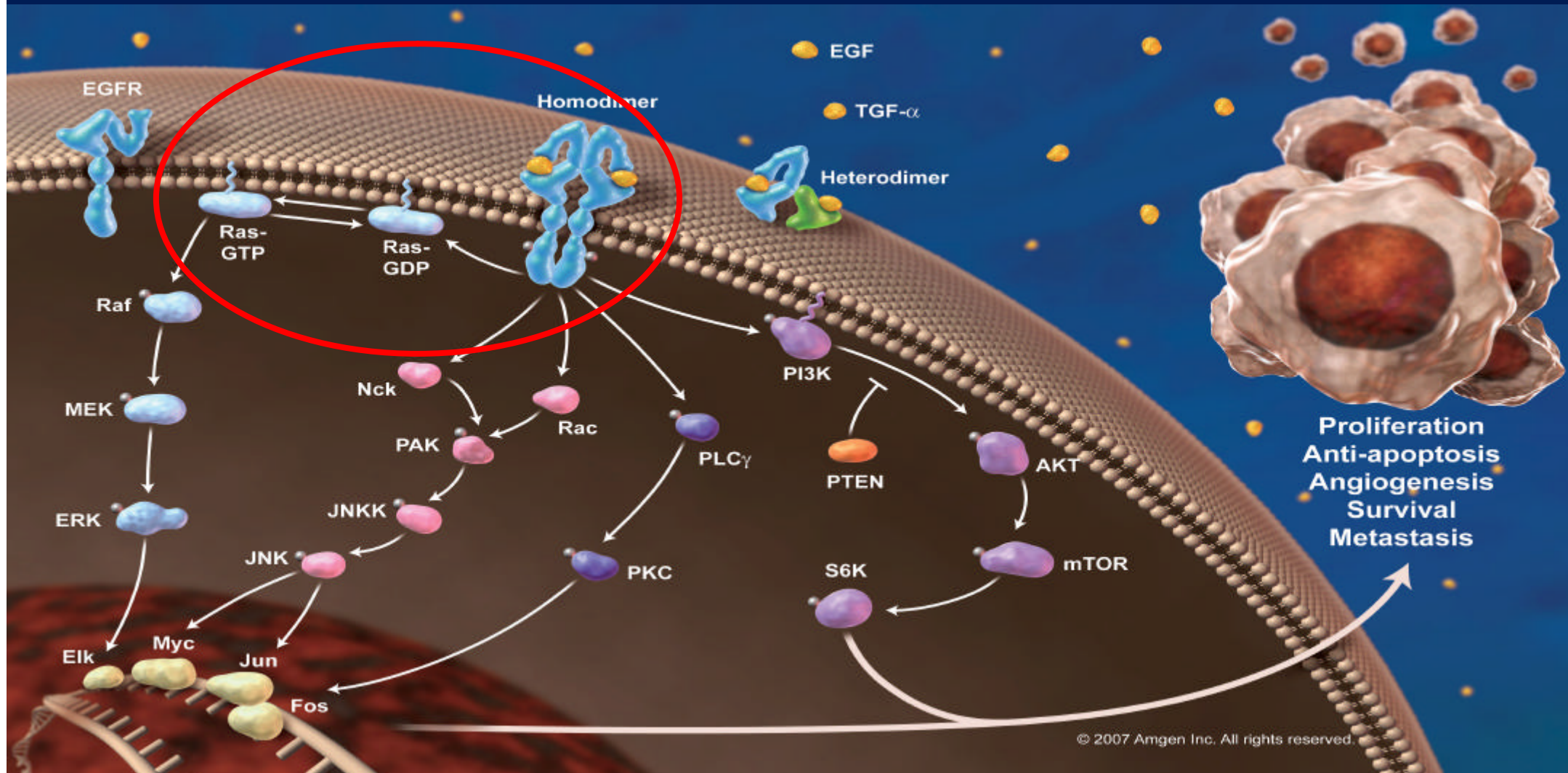


EGFR-Antikörper: Mono-Aktivität bei refraktären Patienten

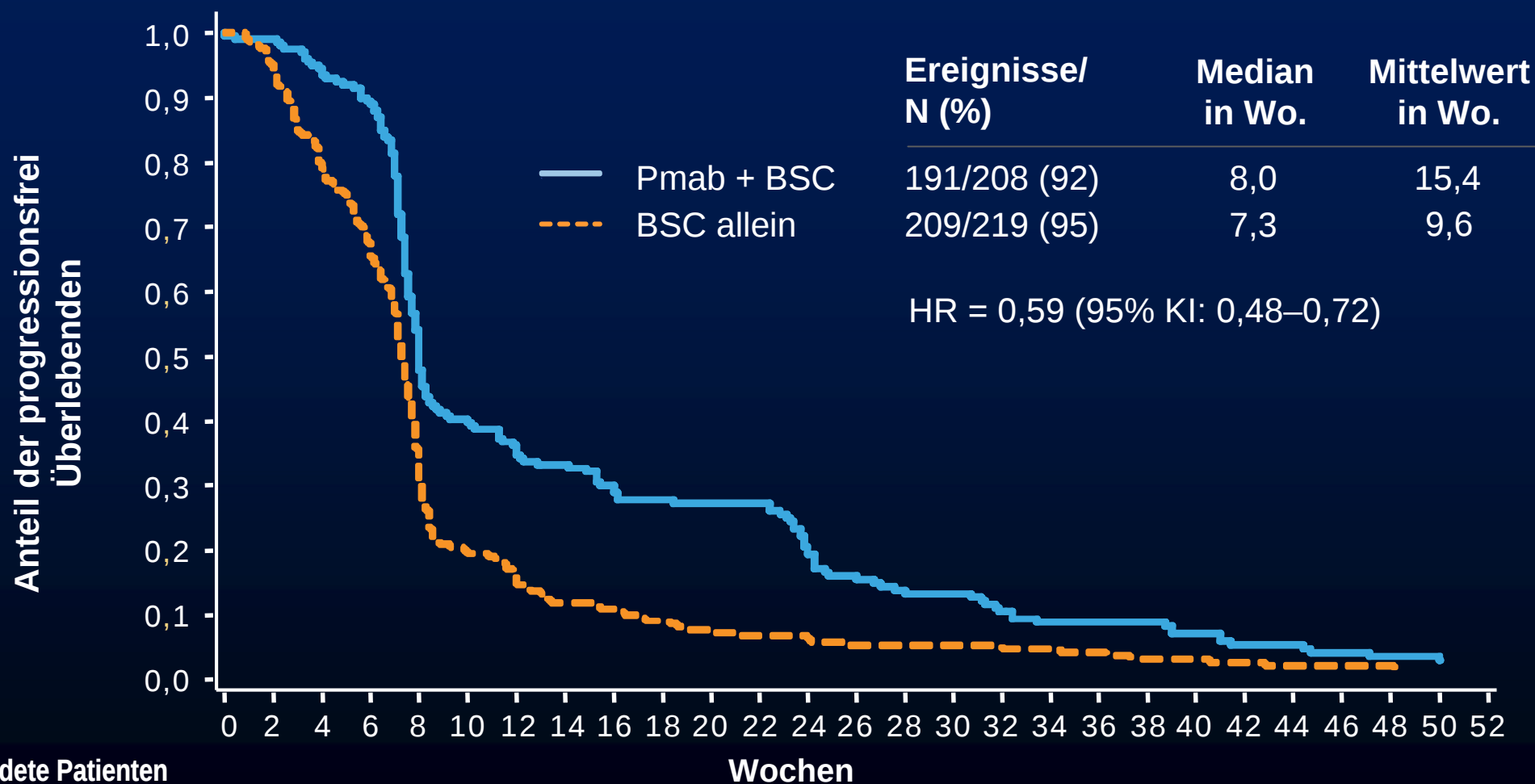


Van Cutsem et al., JCO 2007

Der EGFR-Signalweg bildet die Eintrittspforte zu multiplen intrazellulären Signalkaskaden



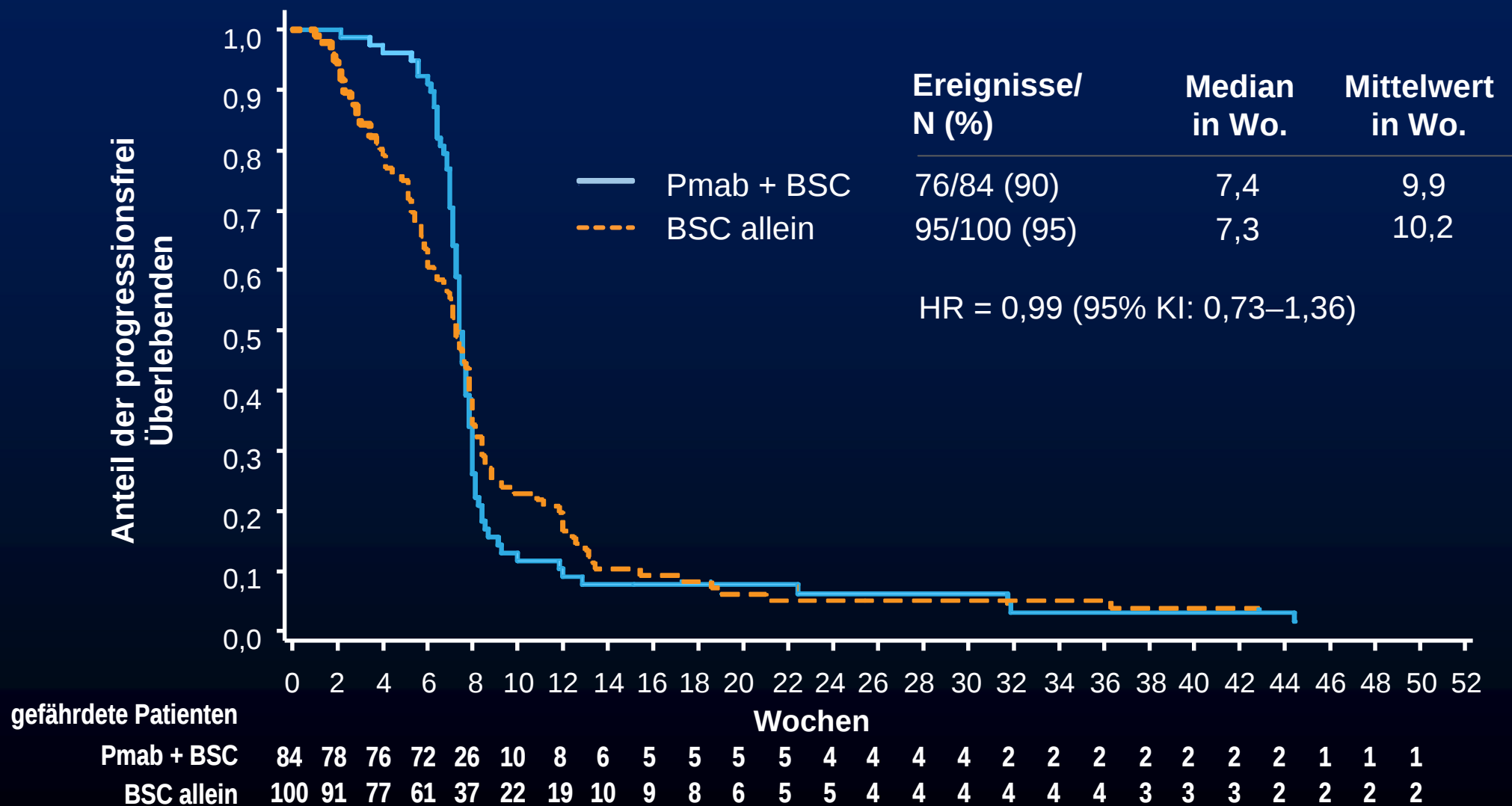
Patienten mit auswertbarem *KRAS*-Status: PFS aller Patienten



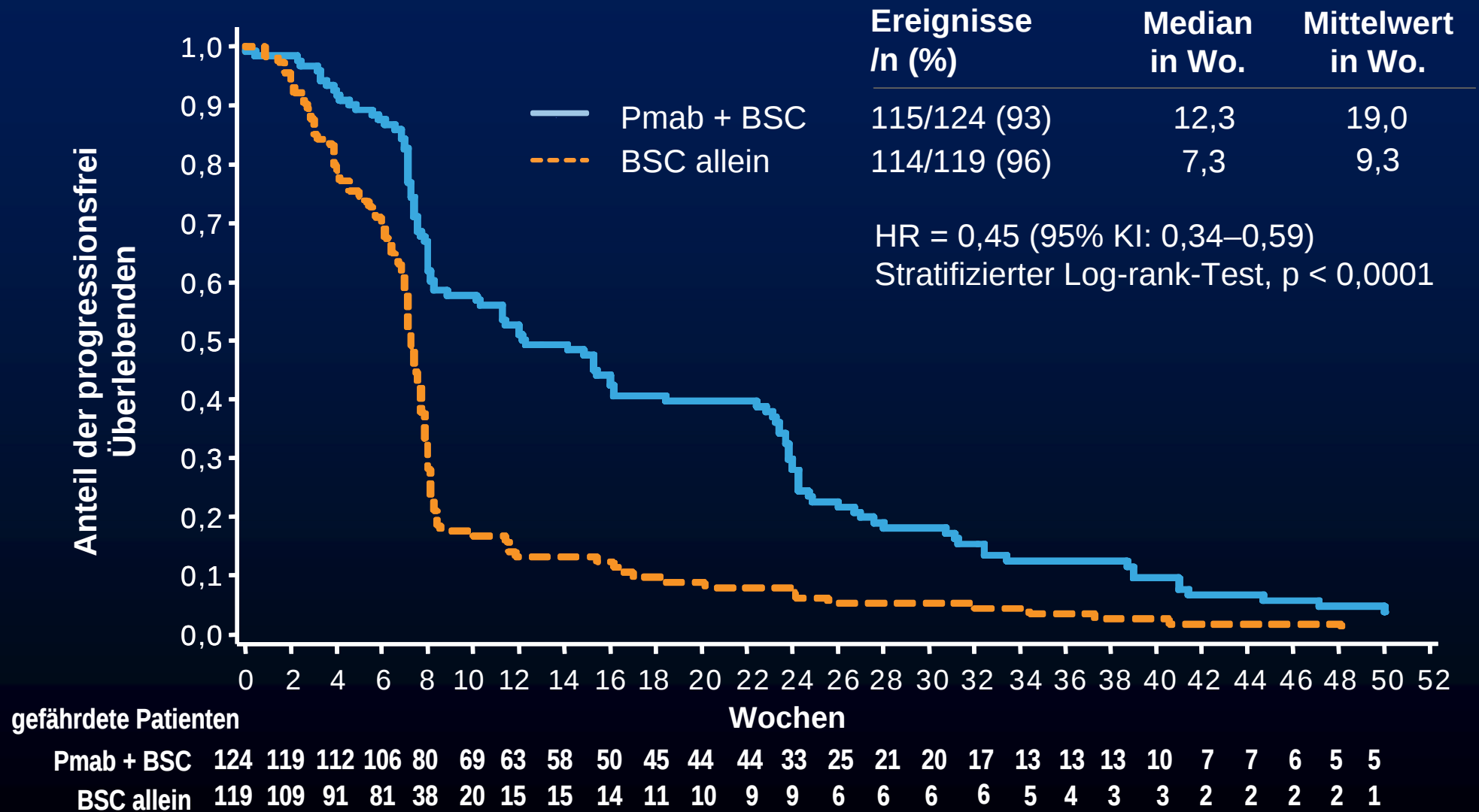
gefährdete Patienten

Pmab + BSC	208	197	188	178	106	79	71	64	55	50	49	49	37	29	25	24	19	15	15	15	12	9	9	7	6	6
BSC allein	219	200	168	142	75	42	34	25	23	19	16	14	14	10	10	10	10	9	8	6	6	5	4	4	4	3

PFS von Patienten mit *KRAS*-Mutation

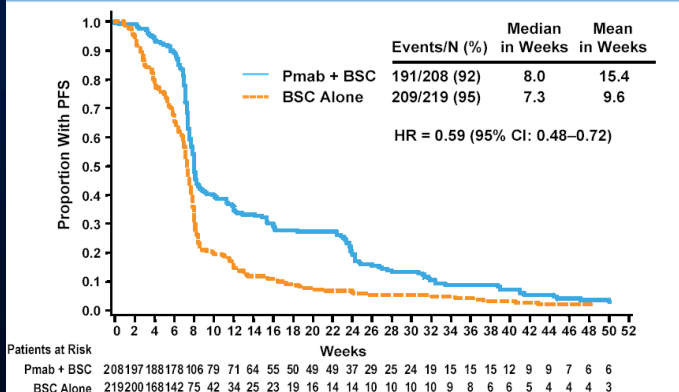


PFS von Patienten mit *KRAS*-Wildtyp



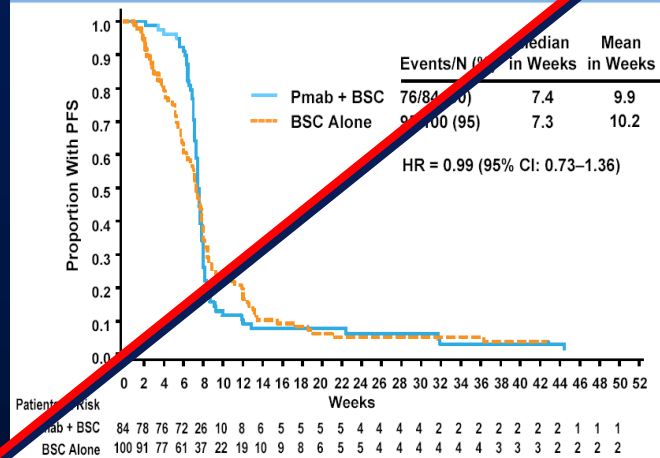
Unterschiedliche Effektivität nach KRAS-Status: „Theranostik“

**KRAS Evaluable Patients:
PFS by Treatment**



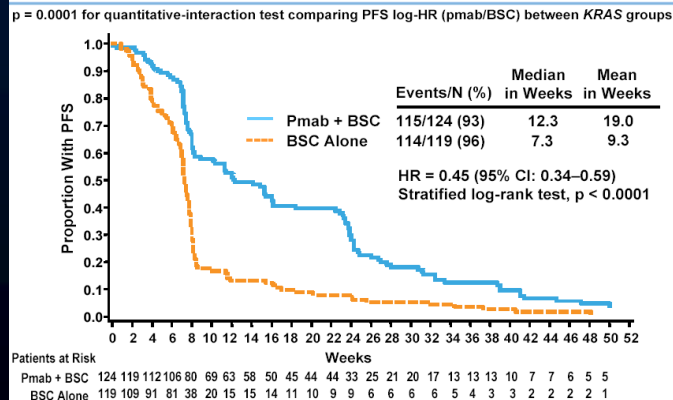
ALLE Patienten

**Mutant KRAS Subgroup:
PFS by Treatment**



ca. 40%

**Wild-type KRAS Subgroup:
PFS by Treatment**



ca. 60%

der Patienten

EGFR Antikörper: Indikation und Fragen

Panitumumab*: **Monotherapie** zur Behandlung des metastasierten, **EGFR+ KRK mit nicht-mutiertem (Wildtyp-)KRAS-Gen**, bei Patienten, bei denen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltige Chemotherapieregime versagt haben.

Cetuximab: **Kombinationstherapie mit Irinotecan** zur Behandlung des metastasierten **EGFR+ KRK** bei Patienten, bei denen eine Irinotecan-haltige Chemotherapie versagt hat.

Ist auch die Wirkung von Cetuximab *KRAS*-Status abhängig?

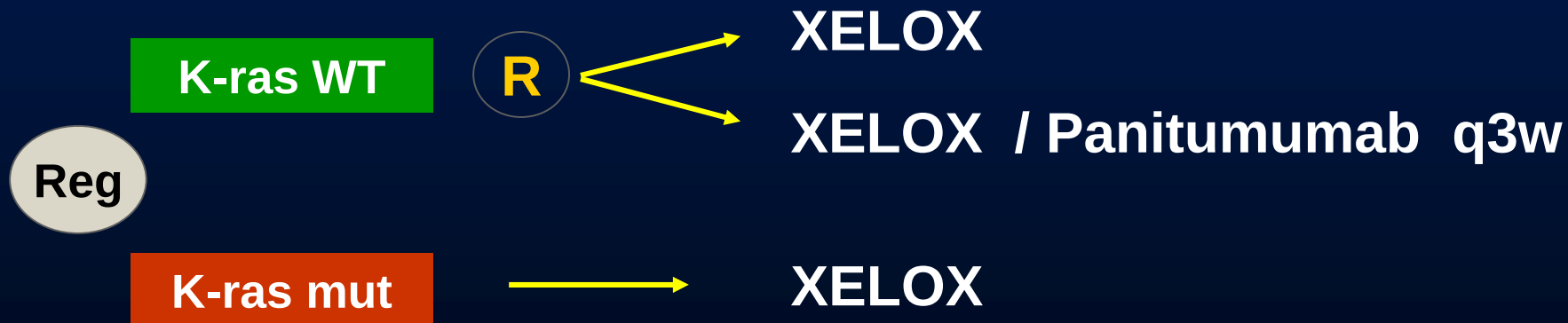
Gilt dies auch für die Kombination mit Chemotherapie?

Gilt dies auch bei Patienten, die noch nicht auf alle Chemotherapien refraktär sind (d.h. für frühere Linien) ?

AIO KRK 0107 / AKS: Randomisierte 2nd line - Studie

randomisierte Phase II

Vorthherapie: FU/ Irinotecan +/- Bevacizumab



- 25 Zentren
- Start Q2/2008

Zweit- und Drittlinientherapie: Zusammenfassung und Fragen

Patienten sollten im Regelfall eine 2nd und 3rd Line Therapie erhalten.

Effektive 2nd und 3rd line Therapien tragen wesentlich (50% bis 70%) zur der Verbesserung des Gesamtüberlebens bei und verbessern die Lebensqualität

Die Wahl der 1st line bestimmt die Folgetherapien.

Zweit- und Drittlinientherapie: Zusammenfassung und Fragen

Patienten sollten im Regelfall eine 2nd und 3rd Line Therapie erhalten.

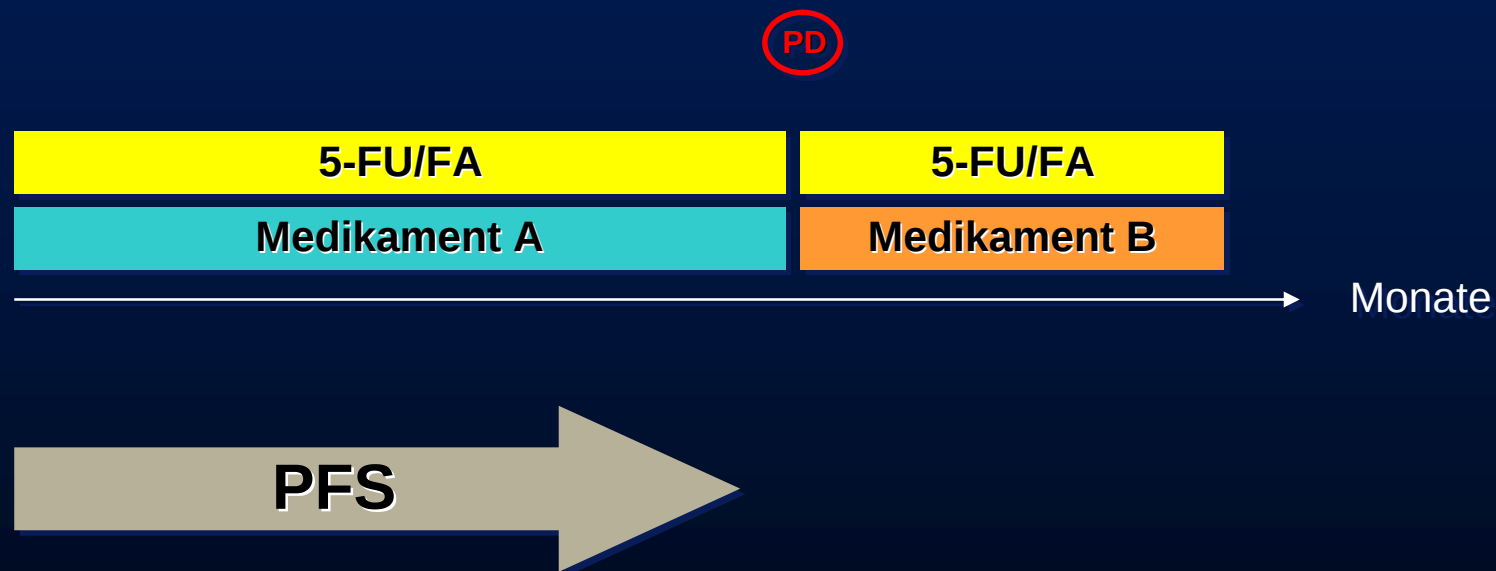
Effektive 2nd und 3rd line Therapien tragen wesentlich (50% bis 70%) zur der Verbesserung des Gesamtüberlebens bei und verbessern die Lebensqualität

Die Wahl der 1st line bestimmt die Folgetherapien.

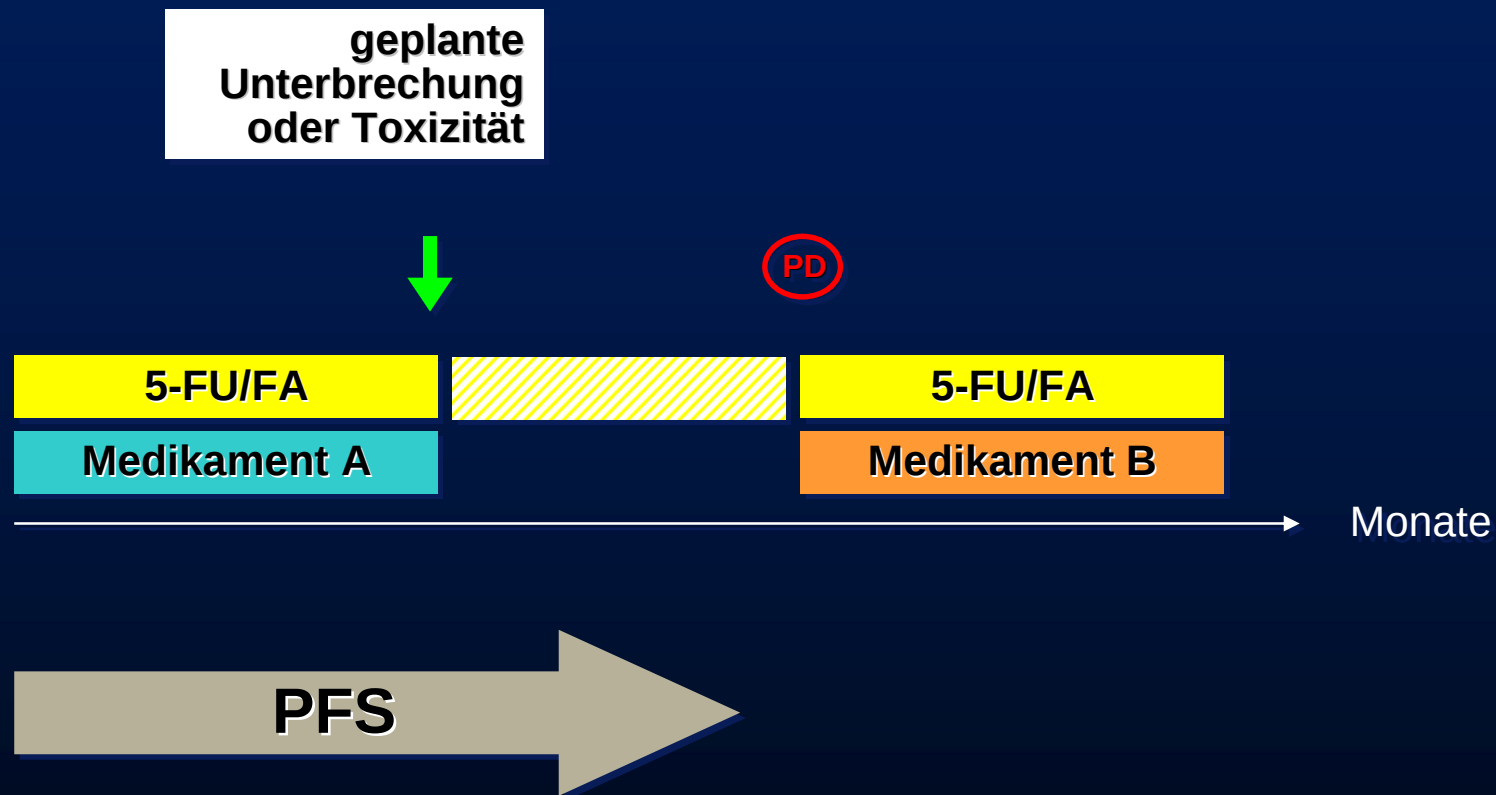
→ *bei modernen 1st line „Sequenztherapien“ ?*

→ *nach Bevacizumab und Cetuximab ?*

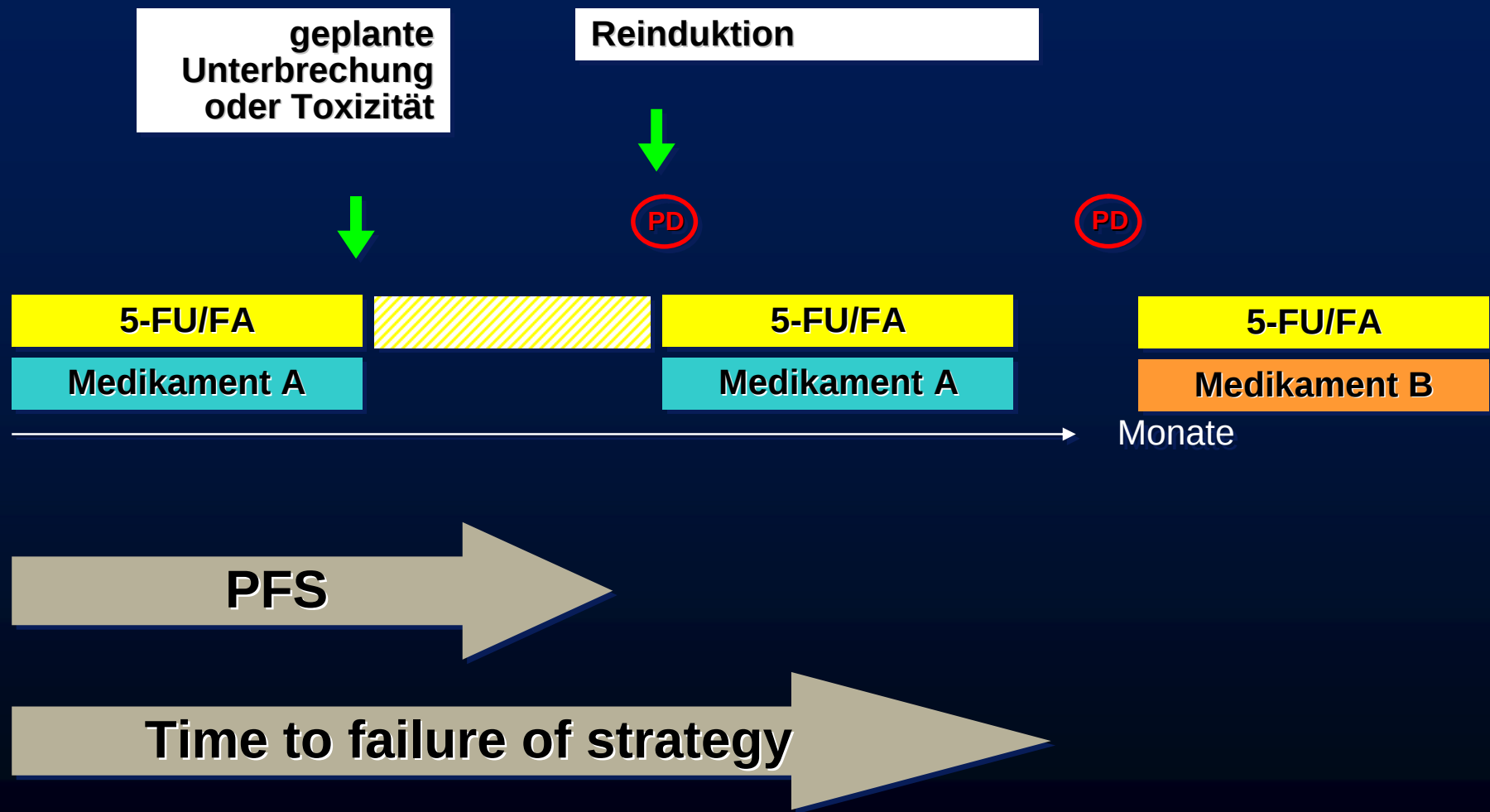
Sequenztherapien: Optionen für die 2nd line



Sequenztherapien: Optionen für die 2nd line



Sequenztherapien: Optionen für die 2nd line



Re-Induktion von pausierten Medikamenten: OPTIMOX-Studien

nach:	RR	RR + SD	
5-FU „Erhaltungstherapie“			
ohne Progression	24%	79%	OPTIMOX1
Progression	7%	50%	OPTIMOX1
	13%	56%	OPTIMOX2
Pause			
Progression	31%	55%	OPTIMOX2

Zuerst Reinduktion
oder
erst andere Therapie (und Reinduktion später)?

Zweitlinientherapie nach 1st-line mit Bevacizumab (oder Cetuximab)

Aktivität nicht in Studien beschrieben

- aber es gibt keinen Grund, vom üblichen Schema abzugehen

Frage: was soll „über die Linie“ weitergeführt werden?

Phase III Studie AIO 0504: „Treatment beyond progression“

AIO 0504: Rolle von Bevacizumab nach „Versagen“ von Bevacizumab

Phase III, n=

N=148 eingeschlossen

Safety Interimsergebnisse @ ASCO GI

Erweiterung → Gesamtüberleben

1° XELOX

oder FOLFOX

plus Bevacizumab

1° XELIRI

oder FU-Iri

plus Bevacizumab

R

2°: XELOX oder FOLFOX

2°: XELOX oder FOLFOX plus Bevacizumab

Bevacizumab

Zweit- und Drittlinientherapie: Zusammenfassung

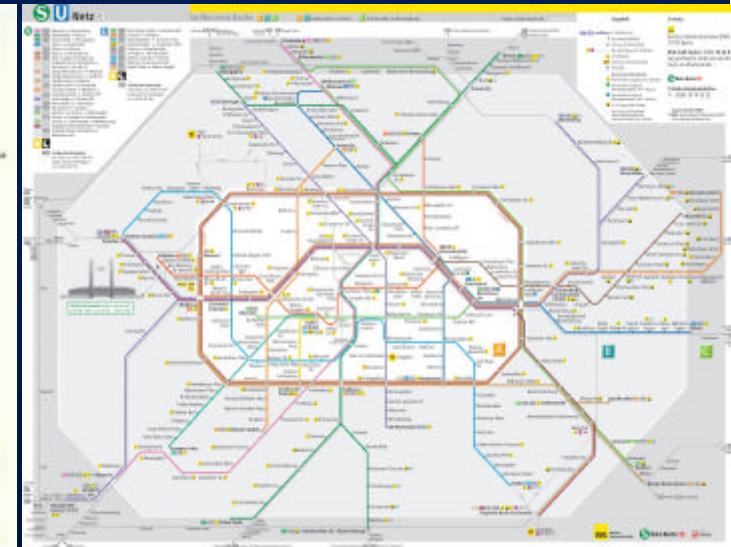
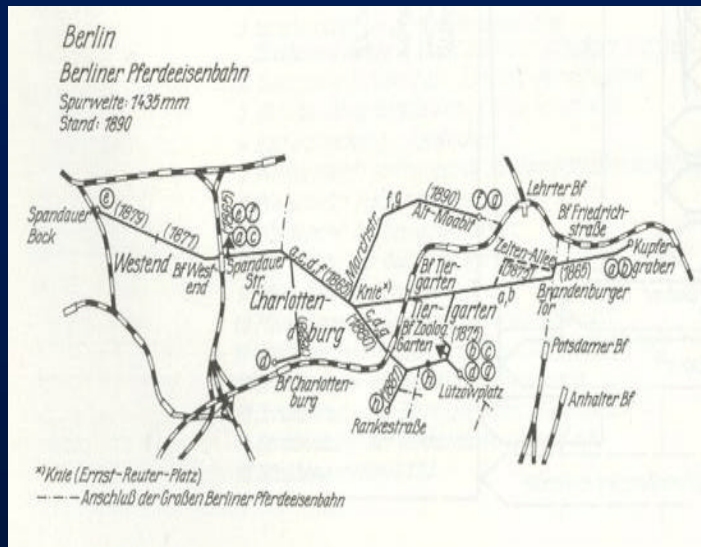
Patienten sollten im Regelfall eine 2nd und 3rd Line Therapie erhalten.

Effektive 2nd und 3rd Line Therapien tragen wesentlich (50% bis 70%) zu der Verbesserung des Gesamtüberlebens bei und verbessern die Lebensqualität

Die Wahl der 1st line bestimmt die Folgetherapien.

Die Intensität der 2nd-line-Therapie (vorwiegend hinsichtlich Ansprechrate) sollte an die klinische Situation angepasst werden.

Und eigentlich gibt's keine „Linien“ mehr...



bis 90'er Jahre

5-FU -> 5-FU

Mitomycin C

Kombinationsära

FOLFOX-> FOLFIRI

FOLFIRI -> FOLFOX

heute

„crossover“

EGFR mono

Oxaliplatin reind.

Irino/Cetuxi

FOLFOX/Beva

Irino/Cet/Beva

RR

4-10%

12%

9-30%

23%

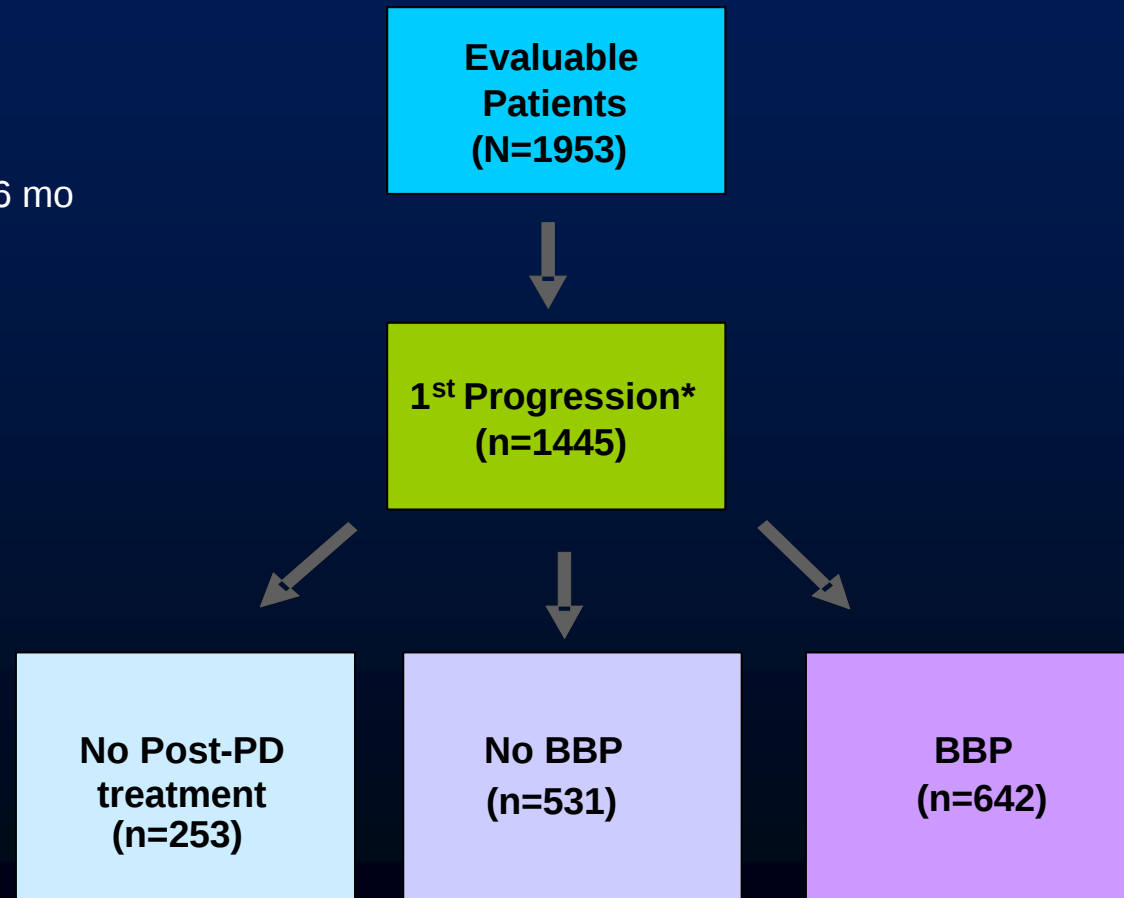
23%

40%



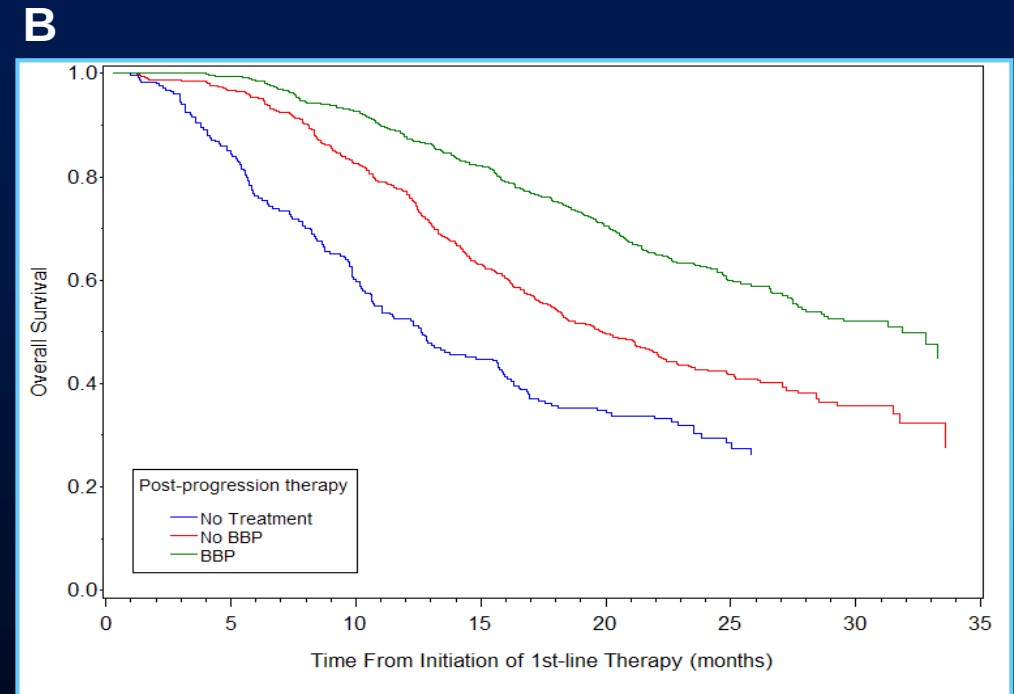
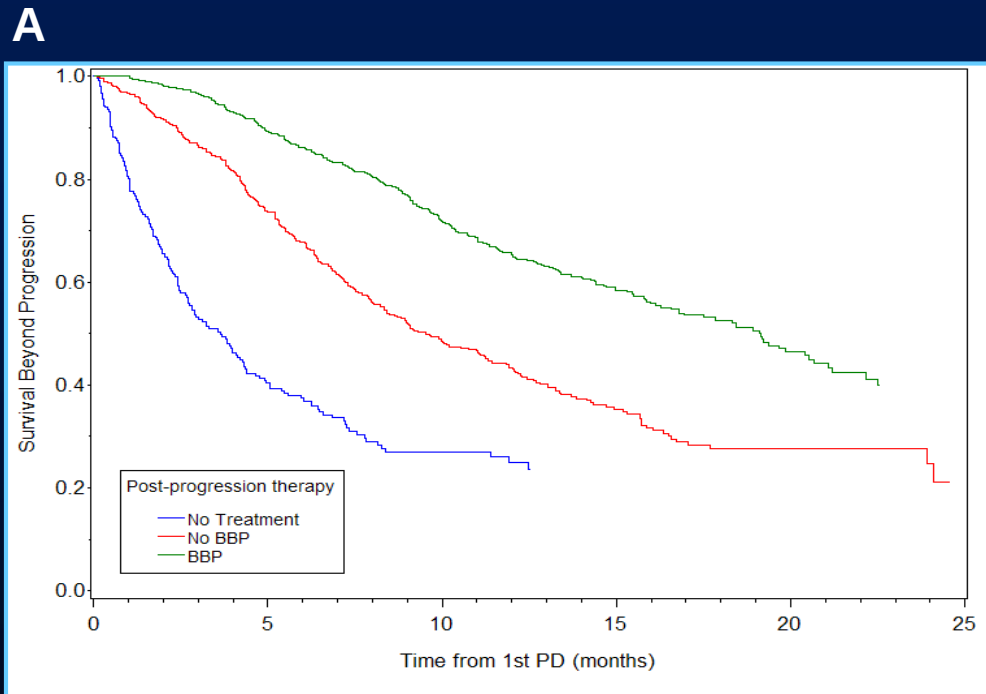
Bevacizumab: Fortführung trotz Progress?

Median follow-up time 19.6 mo



BBP=bevacizumab beyond 1st PD

Bevacizumab: Fortführung trotz Progress ?

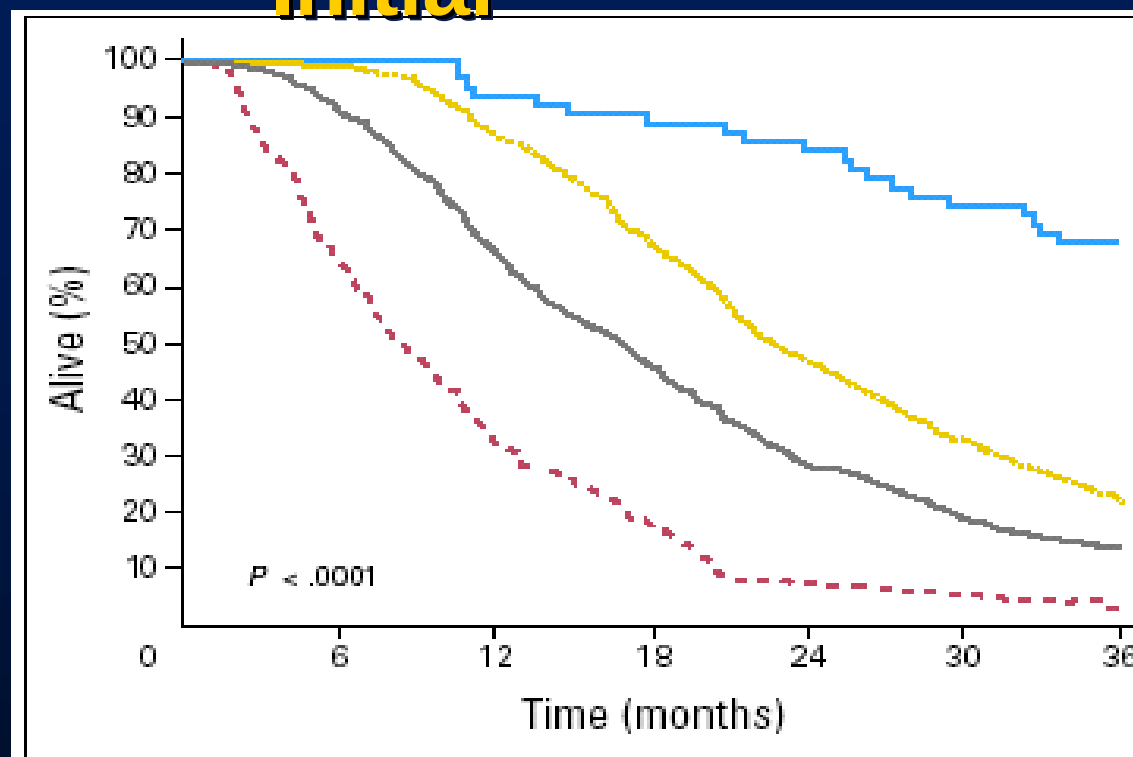


A) Survival Beyond 1st PD
B) Overall Survival

Weitere Studien zur Bedeutung von *KRAS* als Biomarker für eine EGF-R Antikörpertherapie

Reference	Treatment (panitumumab or cetuximab)	No of patients (WT:MT)	Objective Response N (%)	
			MT	WT
A. Lièvre, et al. (<i>AACR Proceedings, 2007</i>)	cmab ± CT	76 (49:27)	0 (0)	24 (49)
S. Benvenuti, et al. (<i>Cancer Res, 2007</i>)	pmab or cmab or cmab + CT	48 (32:16)	1 (6)	10 (31)
W. De Roock, et al. (<i>ASCO Proceedings, 2007</i>)	cmab or cmab + irinotecan	113 (67:46)	0 (0)	27 (40)
D. Finocchiaro, et al. (<i>ASCO Proceedings, 2007</i>)	cmab ± CT	81 (49:32)	2 (6)	13 (26)
F. Di Fiore, et al. (<i>Br J Cancer, 2007</i>)	cmab + CT	59 (43:16)	0 (0)	12 (28)
S. Khambata-Ford, et al. (<i>J Clin Oncol, 2007</i>)	cmab	80 (50:30)	0 (0)	5 (10)

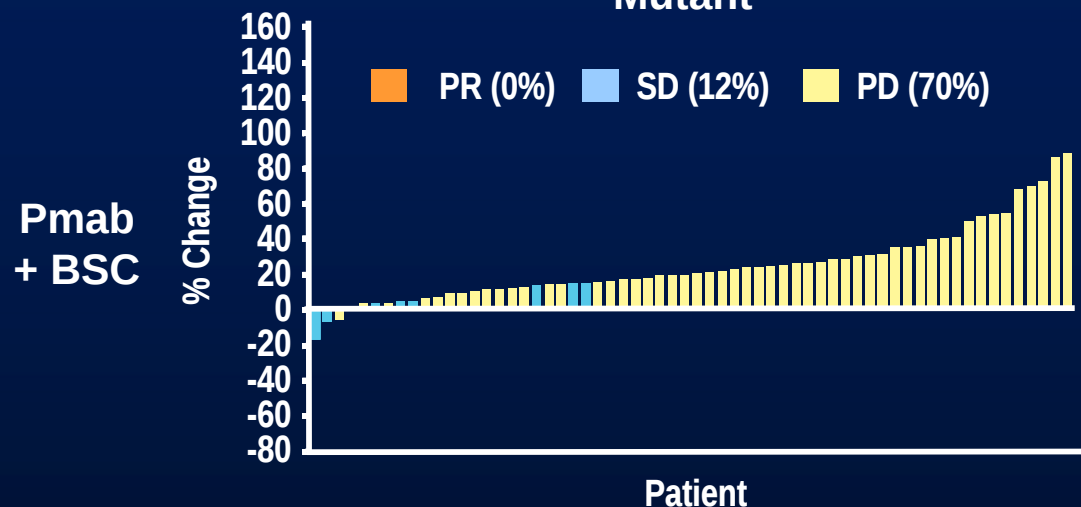
Intergroup 9741–Studie: Initial



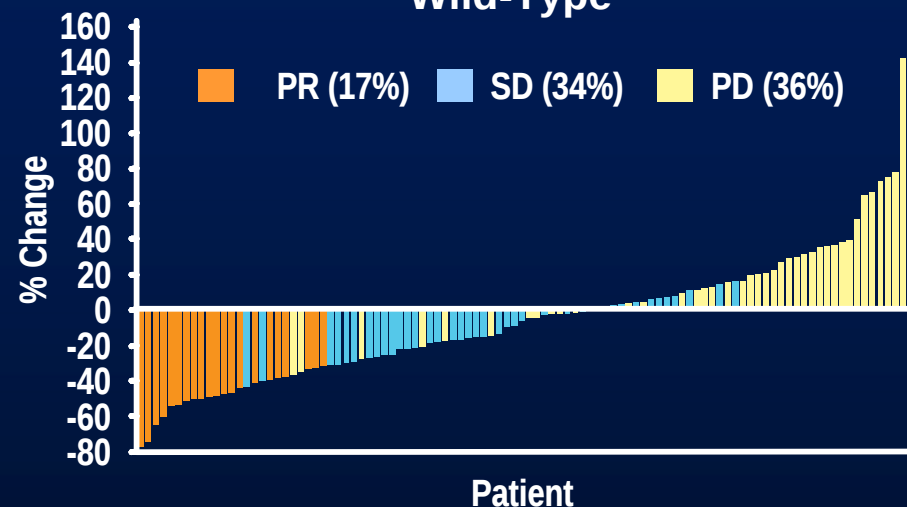
Best response	Median survival (months)
Progression	8.4
Stable	16.8
Confirmed PR	22.6
Confirmed CR	44.3

Maximum Percent Decrease in Target Lesions Final Analysis, *KRAS* Evaluable Group

Mutant



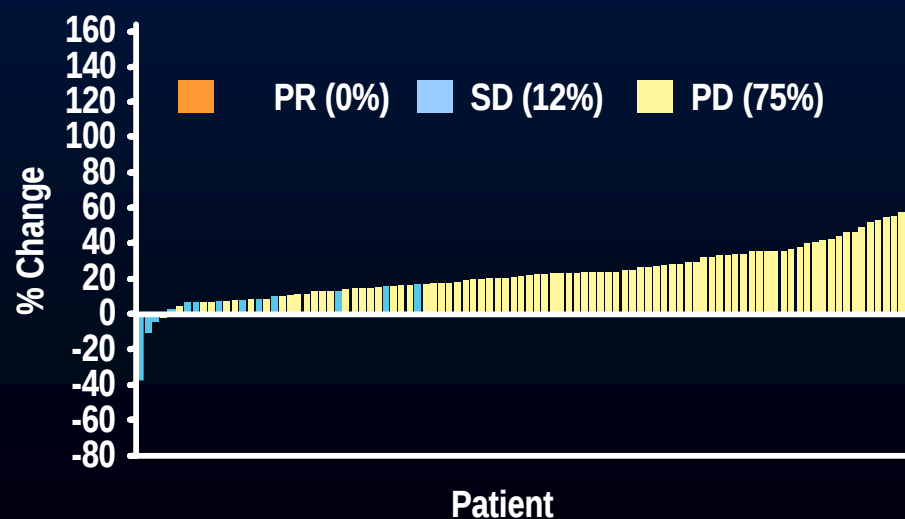
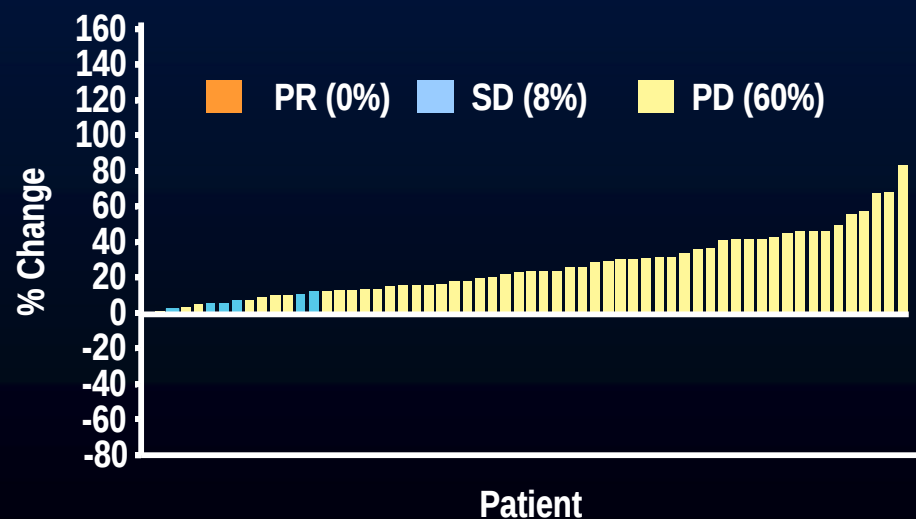
Wild-Type



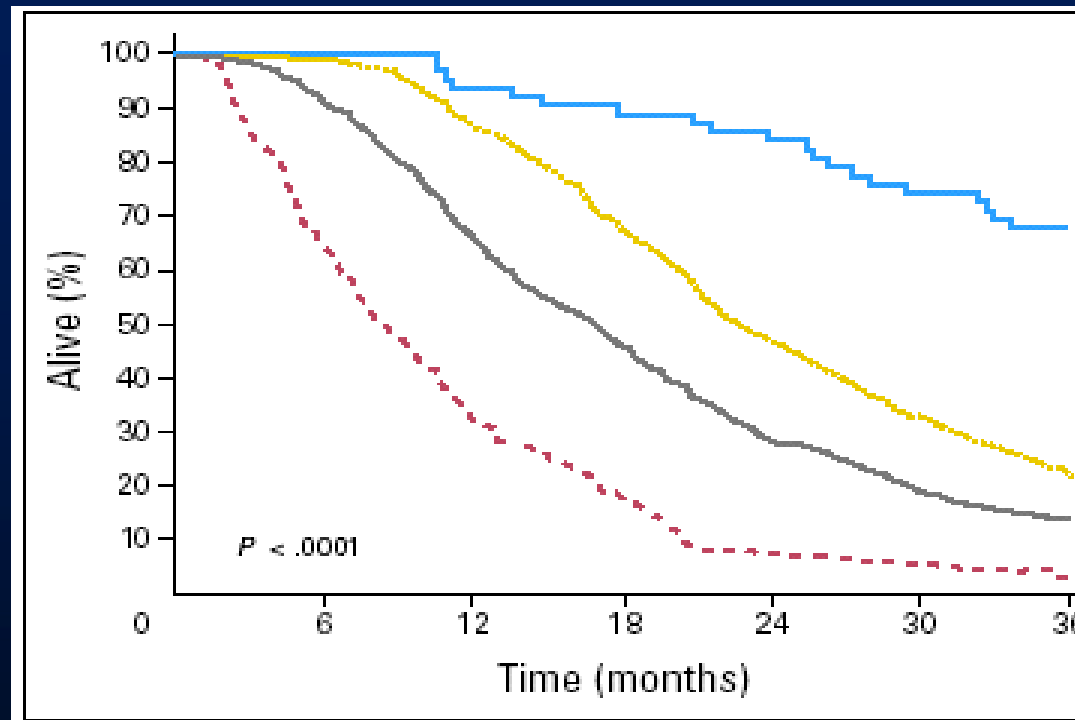
Patient

Patient

**BSC
Alone**



Intergroup N9741 Einfluss der CR auf das Gesamtüberleben



Best response	Median survival (months)
Progression	8.4
Stable	16.8
Confirmed PR	22.6
Confirmed CR	44.3