

Panitumumab- en cetuximab-monotherapie in de derde lijn bij de behandeling van het chemotherapierefractair gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

De epidermale groeifactorreceptor (EGFR) is een lid van de HER/ErbB-familie van tyrosinekinaseceloppervlaktereceptoren die zijn ontregeld in vele tumoren. In circa 60 tot 80 procent van de gevallen van colorectaalcarcinoom is er sprake van EGFR-overexpressie of van upregulatie van het EGFR-gen. Verhoogde EGFR-expressie is geassocieerd met een slechte prognose bij het colorectaalcarcinoom. Monoklonale antilichamen gericht tegen EGFR, zoals cetuximab, lieten in eerdere studies (bescheiden) activiteit zien bij chemotherapierefractaire patiënten [1, 2]. De mate van de respons bleek verrassenderwijs niet te zijn gerelateerd aan de mate van EGFR-expressie in de tumorcellen.

Panitumumab is, evenals cetuximab, een antilichaam dat is gericht tegen het extracellulaire domein van de EGFR-receptor en voorkomt, na binding, receptordimerizatie, EGFR-tyrosine-autofosforylatie en verdere activering van *downstream signalling*, resulterend in remming van cellulaire proliferatie en tumorgroei, en apoptose-inductie [3].

Paskwil-criteria	Panitumumab	BSC	Vershil	P-waarde	Goed	Onvoldoende
Respons	17%	0%	17%	0,007		X
Mediane responsduur	19,7 wk	n.v.t.	19,7 wk		X	
Mediane PFS	12,3 wk	7,3 wk	5 wk	< 0,0001 (HR = 0,45; 95% CI: 0.34-0,59)		X
Gemiddelde PFS	19,0 wk	9,3 wk	9,7 wk	< 0,0001	X	
Mediane overleving	8,1 mnd	7,6 mnd	0,5 mnd	n.s.	n.t.b.	
1-jaarsoverleving	±25%	±25%	0%	n.s.	X	
Mortaliteit	0%	0%			X	
Toxiciteit graad 3-4	35%	20%	15%		X	
Zwaarte behandeling	1x per 2 weken intraveneus	n.v.t.			X	
Kwaliteit van leven	niet vermeld	niet vermeld				n.v.t.
Kosten	17.840 euro voor 8 behandelingen (16 weken) (70 kg)	n.v.t.				

Tabel 1. Effect panitumumab bij patiënten zonder aangetoonde KRAS-genmutatie (Amado et al, *J Clin Oncol* 2008 [8]).

KRAS-gen

Mutaties in het KRAS-gen, de humane homolog van het *Kirsten rat sarcoma-2 viral oncogene*, worden gevonden bij circa 30 tot 50 procent van de colorectaalcarcinoompatiënten. Een aantal studies heeft laten zien dat een gemuteerd KRAS-gen is gecorreleerd met een slechte prognose en geassocieerd met het ontbreken van respons op EGFR-remmers [4-7]. De reden hiervoor ligt in het feit dat bij een gemuteerd KRAS-gen stimulatie via de EGFR niet nodig is voor activering van de *RAS/RAF/MAPK kinase pathways*, en EGFR-remmers derhalve geen effect zullen hebben. Daarom werd in twee posthoc-analyses gekeken of het effect van panitumumab en cetuximab verschillend was voor patiënten met een gemuteerd versus een ongemuteerd KRAS-gen [8, 9].

Studie panitumumab

In 2007 verschenen de resultaten van een internationale, open label, gerandomiseerde fase-III-studie waarin chemotherapierefractaire patiënten (twee lijnen – 63 procent – of drie lijnen – 33 procent) werden gerandomiseerd tussen panitumumab of *best supportive care* (BSC) [10]. Alleen patiënten met minimaal 1 procent EGFR-expressie werden geïncludeerd. Van de 1.040 geregistreerde patiënten was 27 procent EGFR-negatief en voldeed 38 procent niet aan de inclusiecriteria, met name door laboratoriumafwijkingen. Uiteindelijk werden 463 patiënten gerandomiseerd (231 voor panitumumab + BSC versus 232 voor alleen BSC). Panitumumab werd intraveneus toegediend in 1 uur in een dosis van 6 mg/kg iedere 2 weken. Van groot belang in deze studie is het feit dat patiënten die progressief waren in de BSC-arm alsnog panitumumab mochten krijgen (cross-over). Uiteindelijk betrof dit 176 patiënten (76 procent). Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS). Secundaire eindpunten waren responsduur, totale overleving en toxiciteit.

Studieresultaten panitumumab

De mediane PFS was 8 weken (P + BSC) versus 7,3 weken (BSC) (n.s.). Door het snel progressieve karakter van de ziekte en de opzet van de studie met een eerste evaluatie na 8 weken was er een steile daling van de curve na de eerste 8 weken. Indien om die reden werd gekeken naar de – gemiddelde – PFS (in plaats van de mediane PFS), was het verschil circa 5 weken (13,8 weken P + BSC versus 8,5 weken voor BSC alleen). De *hazard ratio* (HR) was 0,54 (95 procent CI: 0,44-0,66; $p < 0,0001$). De respons was 10 procent voor panitumumab

(P + BSC) versus 0 procent voor BSC, met een mediane responsduur van 17 weken. De ziekte bleef stabiel bij respectievelijk 27 procent (P + BSC) en 10 procent (BSC) van de patiënten. Er was geen verschil in overleving tussen beide groepen (circa 6 maanden), waarbij moet worden aangetekend dat door het cross-overdesign 76 procent van de patiënten in de BSC-arm alsnog panitumumab kreeg bij progressie. De toxiciteit van de behandeling bestond, zoals te verwachten is bij een EGFR-remmer, hoofdzakelijk uit huidtoxiciteit en maag-darmklachten, waarvan circa 35 procent graad 3-4. Opvallend was het hoge percentage graad 3-4 toxiciteit (20 procent) in de BSC-arm. Bij een niet vooraf geplande subsetanalyse was er een overlevingsvoordeel van circa 2 maanden voor patiënten met huidtoxiciteit graad 2-4.

KRAS en panitumumab

Bij het merendeel van de patiënten, respectievelijk 90 procent (P) en 94 procent (BSC), kon de KRAS-genmutatiestatus worden vastgesteld. Hierbij werden de 7 belangrijkste mutaties bepaald met een gevalideerde KRAS-genmutatiekit uit paraffinematiaal. Respons op panitumumab bleek vrijwel alleen op te treden bij patiënten met een ongemuteerd KRAS-gen (17 procent versus 0 procent). Ook was de mediane PFS significant langer (12,3 weken versus 7,3 weken; HR = 0,45; $p < 0,0001$). Het verschil tussen de gemiddelde PFS was 10 weken (19,0 weken P + BSC versus 9,3 weken voor BSC alleen; $p < 0,0001$) [11]. Bij een gemuteerd gen had de behandeling met panitumumab geen enkel effect. Deze kwantitatieve interactie (verschil in de mate van het effect) was statistisch significant ($p < 0,0001$). Dit betekent dat de aan- of afwezigheid van KRAS-genmutatie een belangrijke voorspeller is voor de effectiviteit van panitumumab. Patiënten met een gemuteerd KRAS-gen hadden in deze analyse overigens een slechtere mediane overleving dan patiënten waarbij het KRAS-gen niet was gemuteerd (8,1 maanden ongemuteerd versus 4,9 maanden voor de gemuteerde groep; HR: 0,67), onafhankelijk van wel of geen behandeling met panitumumab, wat aangeeft dat in deze studie de aanwezigheid van een KRAS-genmutatie bovendien prognostisch ongunstig is.

De patiënten met een ongemuteerd KRAS-gen die aanvankelijk in de BSC-groep zaten hadden na cross-over een vergelijkbare verlenging van de PFS als diegenen die direct werden behandeld met panitumumab. Ook was de overleving van deze groep hetzelfde (8,1 maanden versus 7,6 maanden voor de cross-overgroep; n.s.), wat aangeeft dat uitgestelde behandeling nog werkzaam is.

Paskwil-criteria	Cetuximab	BSC	Vershil	P-waarde	Goed	Onvoldoende
Respons	12,8%	1,2%	11,6%			X
SD	n.r.	n.r.				
Mediane PFS	3,7 mnd (±16 wk)	1,9 mnd (±8 wk)	1,8 mnd (7 wk)	< 0,001 (HR = 0,40; 95% CI: 0,30-0,54)	X	
Mediane overleving	9,5 mnd	4,8 mnd	4,7 mnd	< 0,001 (HR = 0,62; 95% CI: 0,44-0,87)	X	
1-jaarsoverleving	28,3%	±20%	8%	n.s.	X	
Kwaliteit van leven						
- na 8 weken	3,2	-7,7	10,9	0,002	X	
- na 16 weken	-0,2	-18,1	17,9	< 0,001		
Kosten	±17.000 euro voor ±16 weken (1,8 m ²)					

Tabel 2. Effect cetuximab bij patiënten zonder aangetoonde KRAS-genmutatie (Karapetis et al, *N Engl J Med* 2008 [9]).

KRAS en cetuximab

Daar cetuximab – evenals panitumumab – een antilichaam is dat is gericht tegen het extracellulaire domein van de EGFR-receptor, was de verwachting dat ook cetuximab een vergelijkbaar klinisch effect zou hebben bij patiënten met een chemotherapieresistent colorectaalcarcinoom zonder aangetoonde KRAS-genmutatie. Tot nu toe waren er alleen retrospectief geanalyseerde data beschikbaar van twee eerste-linjestudies. In de zogenaamde CRYSTAL-studie, een gerandomiseerde fase-III-studie waarin FOLFIRI werd vergeleken met FOLFIRI in combinatie met cetuximab, was er een bescheiden toename van de mediane PFS (8,7 maanden versus 9,9 maanden voor de combinatie; HR: 0,68) [12]. In de OPUS-studie, een gerandomiseerde fase-III-studie waarin FOLFOX4 werd vergeleken met FOLFOX4 in combinatie met cetuximab, werd eveneens een (zeer) bescheiden toename van de mediane PFS gevonden (7,2 maanden versus 7,7 maanden voor de combinatie; HR: 0,57) [13]. Opvallend hierbij was de significant slechtere PFS bij patiënten met een KRAS-genmutatie die werden behandeld met FOLFOX4 in combinatie met cetuximab (8,6 maanden versus 5,5 maanden voor de combinatiearm; HR: 1,83). Ditzelfde fenomeen doet zich voor bij de Nederlandse CAIRO2-studie (PFS: 8,5 maanden versus 5,5 maanden voor de combinatiearm met bevacizumab en cetuximab; HR: 0,47) [14]. Bij patiënten met een *wild-type* KRAS werd geen verschil gezien in PFS (7,2 maanden versus 7,2 maanden).

Naar analogie van de posthoc-analyse bij panitumumab zijn recentelijk gegevens beschikbaar gekomen van een vergelijkbare studie met cetuximab. In 2007 publiceerden Jonker et al in *The New England Journal of Medicine* de resultaten van een studie waarin cetuximab werd vergeleken met BSC bij patiënten met een chemotherapie-refractair coloncarcinoom [14]. In deze studie werden 572 patiënten gerandomiseerd tussen monotherapie met cetuximab 250 mg/m² per week (eerste dosis 400 mg/m²) in combinatie met BSC versus BSC. Van belang is op te merken dat in deze studie géén cross-over plaatsvond. De respons was 8 procent voor cetuximab (C + BSC) versus 0 procent voor BSC. De ziekte bleef stabiel bij respectievelijk 31 procent (C + BSC) en 11 procent (BSC) van de patiënten. De mediane PFS was in beide armen 8 weken (n.s.). Door het snel progressieve karakter van de ziekte en de opzet van de studie, met een eerste evaluatie na 8 weken, was er net als in de panitumumabstudie een steile daling van de curve na de eerste 8 weken. De *hazard ratio* was 0,68 (95 procent

CI: 0,57-0,80; $p < 0,001$). Er was een statistisch significant verschil in overleving tussen beide groepen van 1,5 maanden (HR: 0,77; 95 procent CI: 0,64-0,92; $p < 0,005$). Het verschil in toxiciteit tussen de groep met cetuximab en BSC bestond met name uit huidtoxiciteit (88,6 procent met 11,8 procent graad 3-4), infusiegerelateerde reacties (20,5 procent met 4,5 procent graad 3), en hypomagnesiëmie (53,3 procent met 5,8 procent graad 3-4). Bij een niet vooraf geplande subsetanalyse was er een overlevingsvoordeel van circa 6 maanden voor patiënten met huidtoxiciteit graad 2-4 in vergelijking met géén huidtoxiciteit.

In de posthoc-analyse kon bij 69 procent (N = 164) van de patiënten de KRAS-genmutatiestatus worden bepaald. Hierbij werden de 10 belangrijkste genmutaties bepaald met een gevalideerde KRAS-genmutatiekit middels DNA-isolatie uit paraffinemateriaal. Respons op cetuximab bleek ook in deze studie vrijwel alleen op te treden bij

Panitumumab

Panitumumab is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom met EGFR-expressie die niet KRAS-gemuteerd (*wild-type*) is, na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatine- en irinotecan-bevattende chemotherapieregimes. Panitumumab wordt voor 80 procent vergoed volgens de beleidsregel dure geneesmiddelen.

Cetuximab

Cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom met EGFR-expressie en het *wild-type* KRAS-gen als monotherapie na falen van behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan of bij patiënten die irinotecan niet verdragen. De vergoeding voor cetuximab bij deze indicatie is momenteel in behandeling.

Tabel 3. Status van panitumumab en cetuximab bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (registratietekst uit de *European Public Assessment Report* van de European Medicines Agency [17]).

patiënten met een ongemuteerd KRAS-gen (12,8 procent versus 1,2 procent). De mediane overleving nam toe van 4,8 maanden voor BSC tot 9,5 maanden voor cetuximab (HR: 0,55; 95 procent CI: 0,41-0,74; $p < 0,001$). Ook was de mediane PFS significant langer (3,7 maanden versus 1,9 maanden; HR = 0,40; 95 procent CI: 0,30-0,54; $p < 0,001$). Patiënten met een gemuteerd KRAS-gen hadden in deze analyse overigens geen slechtere overleving dan patiënten waarbij het KRAS-gen niet was gemuteerd (mediane OS: 4,8 maanden voor *wild type* versus 4,6 maanden voor KRAS-genmutatie) [15].

Bespreking panitumumab

De gerandomiseerde fase-III-studie van Van Cutsem is, voor zover te beoordelen, zorgvuldig uitgevoerd. Er wordt aangetoond dat panitumumabmonotherapie bij chemotherapiereductaire patiënten zonder KRAS-genmutatie een bescheiden verbetering van de mediane PFS geeft van ongeveer 5 weken. Wanneer de progressie continu zou zijn gemeten, dan zou de curve een meer geleidelijk verloop hebben, waardoor het verschil tussen de curves meer sprekend zou zijn. Het verschil tussen de gemiddelde PFS was 10 weken (19,0 weken P + BSC versus 9,3 weken voor BSC alleen) [11]. Door het cross-overdesign is er echter geen verschil in de totale overleving aangetoond. Wel heeft men laten zien dat uitgestelde behandeling van de patiënten die aanvankelijk alleen BSC kregen een vergelijkbare verlenging van de PFS gaf en de overleving van deze groep patiënten hetzelfde was.

Bespreking cetuximab

De gerandomiseerde fase-III-studie van Jonker met cetuximab als monotherapie bij chemotherapiereductaire patiënten met een gemetastaseerd colorectaalcarcinoom liet een vergelijkbaar beeld zien. Er was geen toename van de mediane PFS in ongeselecteerde patiënten. Wel werd er een verschil in overleving gevonden van 1,5 maanden, dat werd verklaard door het feit dat in deze studie geen cross-over plaatsvond. In de posthoc-analyse naar KRAS-genmutatie werd slechts bij 69 procent de genmutatiestatus bepaald. Dit was overigens goed gebalanceerd over alle behandelingsgroepen. De PFS toont een bescheiden toename van de mediane PFS van 1,8 maanden (circa 7 weken). De mediane overleving was in deze studie klinisch relevant verlengd met 4,7 maanden. De plaats van cetuximab in de eerste en tweede lijn is momenteel nog niet duidelijk. Wel duidelijk is dat ook cetuximab niet moet worden gegeven aan patiënten met een KRAS-genmutatie [15].

Samenvatting

Toegepast als monotherapie bij geselecteerde patiënten zonder mutatie van het KRAS-gen hebben zowel panitumumab als cetuximab een bescheiden therapeutische meerwaarde wat betreft PFS, terwijl bij cetuximab ook de overleving met 4 tot 5 maanden toeneemt, wat door het cross-overdesign voor panitumumab niet is aangetoond. Deze resultaten moet worden afgewogen tegen de bijkomende (huid)toxiciteit. Hoewel dit een posthoc-analyse betreft zullen er hoogstwaarschijnlijk bij chemotherapiereductaire patiënten geen nieuwe gegevens meer beschikbaar komen. Ook is het onwaarschijnlijk dat er een direct vergelijkende studie zal worden gedaan tussen beide middelen. De plaats van beide middelen in de eerste en tweede lijn is momenteel nog onvoldoende duidelijk.

Conclusie

Zowel panitumumab als cetuximab hebben als monotherapie therapeutische meerwaarde bij geselecteerde patiënten met een chemotherapieresistent gemetastaseerd colorectaalcarcinoom zonder aangetoonde KRAS-genmutatie.

Referenties cetuximab en panitumab

1. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
2. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
3. Foon KA, Yang XD, Weiner LM, et al. Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:984-90.
4. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signalling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007;67:2643-8.
5. Esteller M, Gonzalez S, Risques RA, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:299-304.
6. Roock W De, Piessevaux H, Schutter J De, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann of Oncol* 2007; 19:508-5.
7. Lievre A, Bächet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
8. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
9. Karapetis C, Khambata-Ford S, Jonker D, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
10. Cutsem E Van, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
11. Amado RG, Wolf M, Freeman D, et al. Association of KRAS mutational status and efficacy of panitumumab monotherapy for the treatment (TX) of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of pooled data from 4 clinical studies. *Ann Oncol* 2008;19(S):A359P.
12. Cutsem E Van, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008;26(S):A2.
13. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer with FOLFOX with or without cetuximab: the OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008;26(S):A4000.
14. Punt C, Tol J, Rodenburg C, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer: the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 2008;26(S):LBA4011.
15. Jonker D, O'Callaghan C, Karapetis C, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
16. Sobrero F, Maurel J, Fehrenbacher L, et al (EPIC). Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.
17. Registratietekst uit *European Public Assessment Report* van de European Medicines Agency (www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-nl.pdf).