

Týdenní vs dvoutýdenní aplikace cetuximabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu – aktuální klinická data

Němeček R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) je v současné době jednou z nejvíce diskutovaných oblastí na poli solidní onkologie. Oproti dřívějším omezeným možnostem léčby paliativní chemoterapií (5-fluorouracil, leukovorin, irinotekan, oxaliplatin) se v posledních cca 10 letech pozornost odborné veřejnosti zaměřuje na dvě zásadní otázky, kterými jsou: 1. role a efektivita cílené léčby a 2. role multidisciplinárního týmu v léčbě diseminovaného onemocnění (metastasektomie, případně lokální intervenční metody – radiofrekvenční ablace, chemoembolizace, cílená stereotaktická radioterapie). Tzv. cílená léčba mCRC je zaměřena na ovlivnění dvou základních receptorů – receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) monoklonálními protilátkami (cetuximab nebo panitumumab) a receptoru pro vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF) monoklonální protilátkou (bevacizumab) nebo inhibitorem VEGF (aflibercept). Bylo prokázáno, že nejlepšího efektu dosáhneme kombinací cílené léčby s chemoterapií, která se podává ve většině případů ve dvoutýdenním intervalu. Zatímco pro panitumumab, bevacizumab i aflibercept je dvoutýdenní aplikace současně s chemoterapií FOLFOX či FOLFIRI standardem, cetuximab byl ve většině registračních studií podáván 1krát týdně. Možnost dvoutýdenního podávání cetuximabu na základě dostupných dat z klinických studií se věnuje toto sdělení.

Cetuximab weekly či biweekly – data z klinických studií u chemorefrakterních pacientů

Cetuximab je IgG1 chimérická monoklonální protilátka proti receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), který je zvýšeně exprimován na buňkách mCRC. Cetuximab kompetitivně inhibuje navázání přirozených ligandů na EGFR, čímž stimuluje internalizaci a degradaci EGFR a následnou inhibici onkogenní downstream signalizace směrem k jádru buňky.

Týdenní aplikace cetuximabu vycházela z původních farmakokinetických dat ze studií fáze I. Plné saturace receptoru bylo dosaženo týdenními dávkami nad 200 mg/m² [1], což vedlo k nastolení známého schématu aplikace nasycovací dávky 400 mg/m² následované týdenním podáváním dávky 250 mg/m². Toto dávkovací schéma bylo využíváno ve většině studií druhé a třetí fáze a následně i v klinické praxi.

Farmakoklinická data cetuximabu však biweekly aplikaci umožňují [2]. Dvoutýdenní podávání cetuximabu bylo prověřováno v rámci dvoudílné dávkově-eskalační studie I. fáze u nepředléčených pacientů s mCRC [3]. Z první části této studie vyplynul jednoznačný závěr, že cetuximab lze podávat efektivně a bezpečně i biweekly v dávce 400–700 mg/m², přičemž pro následující studie byla doporučena dávka 500 mg/m². Výsledky několika dalších klinických studií pak účinnost a bezpečnost biweekly aplikace cetuximabu u pacientů s chemorefrakterním mCRC potvrdily [4–10].

Článek byl podpořen firmou Merck Serono.

This article was supported by Merck Serono.



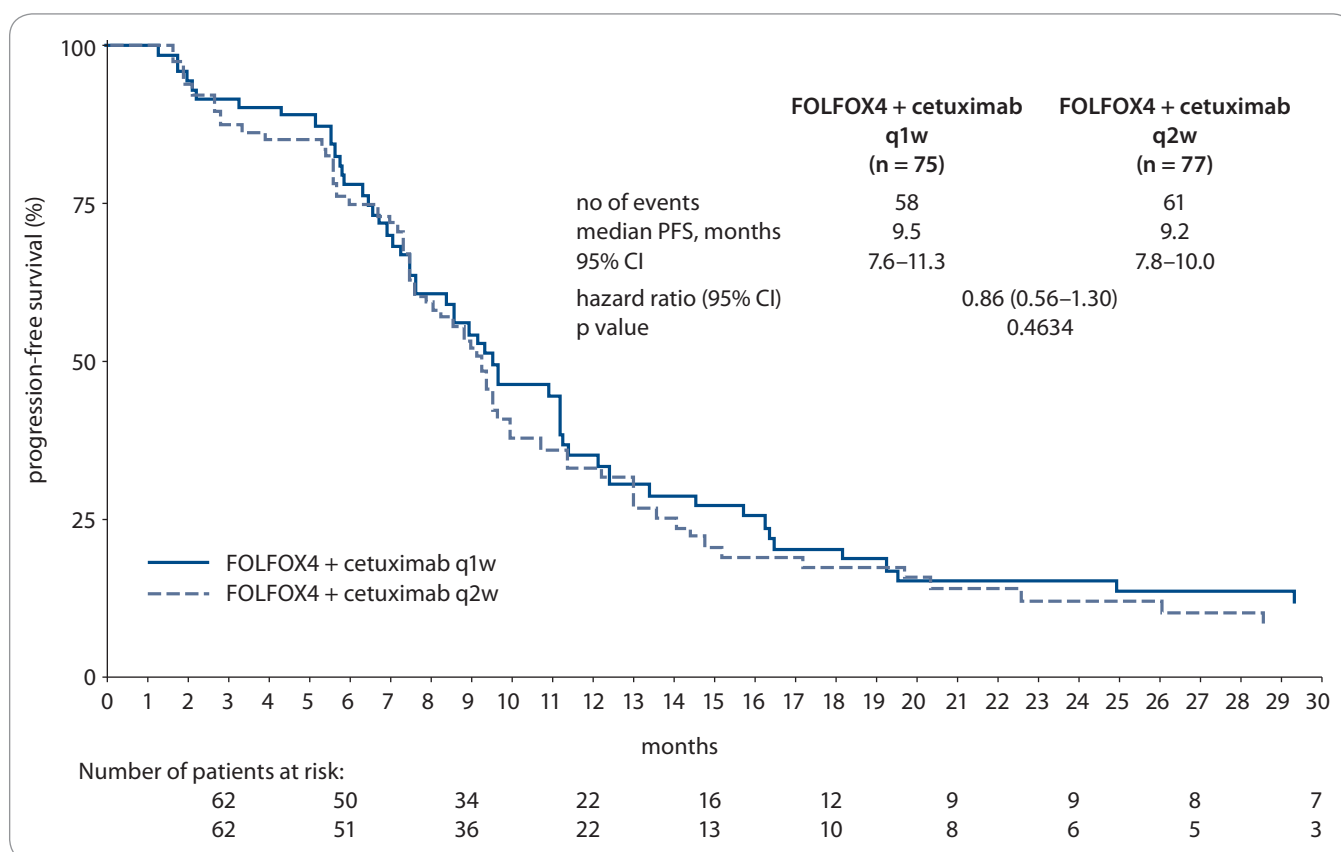
MUDr. Radim Němeček

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: nemecek@mou.cz

Cetuximab biweekly v kombinaci s režimem FOLFOX4 v první linii léčby mCRC – aktuální studie evropské skupiny CECOG

Efektivita a bezpečnost dvoutýdenní aplikace cetuximabu při podávání v první linii léčby mCRC byla ověřena v randomizované studii fáze II s názvem „**FOLFOX4 plus cetuximab administered weekly or every second week in the first-line treatment of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase II CECOG study**“, která byla publikována v *Annals of Oncology* v dubnu roku 2013 [11].

Do studie bylo v období od září 2007 do září 2009 randomizováno 163 pacientů ze 22 onkologických center ve 12 zemích Evropy. Jednalo se o pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem nevhodné k metastasektomii (s kurativním záměrem). U 152 pacientů byla vyloučena mutace v onkogenu *KRAS*, která predikuje rezistenci k anti-EGFR terapii. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do léčebných ramen FOLFOX4 + cetuximab weekly (75 pacientů) vs FOLFOX4 + cetuximab biweekly (77 pa-



Graf 1. Přežití bez známek progresu onemocnění u wt-KRAS populace. Upraveno dle [11].

cientů). Demografické charakteristiky pacientů byly v obou ramenech vyrovnané. Rovněž léčebná expozice cetuximabu byla srovnatelná v obou ramenech (relativní dávkové intenzity nad 80 % bylo dosaženo u 79 % pacientů). Zatímco redukce dávek byla poněkud častější v rameni s dvoutýdenní aplikací cetuximabu (30 % vs 25 %), v rameni s týdenním podáváním byly zaznamenány mírně častější odklady léčby. *BRAF* mutace byla detekována u 14 ze 148 vyšetřovaných pacientů, tj. u 9 % vyšetřované populace, což je ve shodě s běžně uváděnou mutační frekvencí u pacientů s mCRC.

Primárním cílem studie byla četnost léčebných odpovědí (response rate – RR), která byla mírně vyšší u pacientů s biweekly aplikací (62 %) oproti pacientům s aplikací weekly (53 %), rozdíl však nebyl statisticky signifikantní. Stejně tak léčebný benefit (resp. disease control rate – DCR, tj. CR + PR + SD) byl v obou ramenech vyrovnaný. 5 % pacientů ve weekly schématu a 10 % pacientů v biweekly schématu aplikace cetuximabu podstoupilo následnou R0 resekci metastáz.

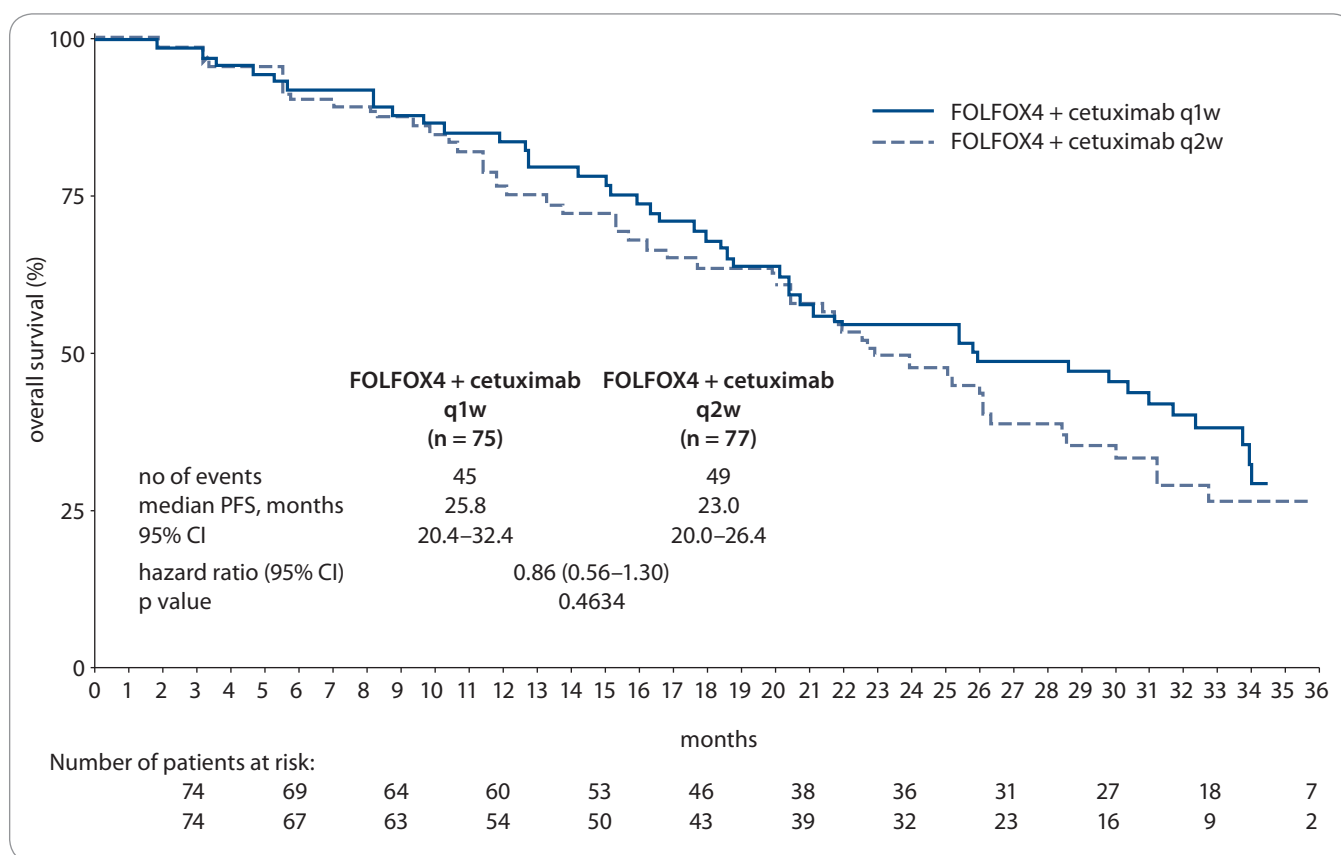
Při mediánu follow-up 31,3 měsíců v rameni s weekly aplikací a 28,7 měsíců v rameni s biweekly aplikací nebyl potvrzen statisticky signifikantní rozdíl ani v mediánu doby do progresu onemocnění (mPFS 9,5 vs 9,2 měsíců, HR = 0,92) (graf 1), ani v mediánu celkového přežití (mOS 25,8 vs 23,0 měsíců, HR = 0,86) (graf 2). Multivariační analýza odhalila následující nezávislé faktory pro PFS a OS: počet postižených orgánů, celkový stav pacienta (performance status – PS), předchozí adjuvantní chemoterapie a součet nejdelších rozměrů cílových lézí.

Toxicita léčby se nelišila od běžně uváděných údajů – mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patřily vyrážka (64 % u weekly vs 68 % u biweekly aplikace), neutropenie (41 % vs 48 %), průjem (35 % vs 30 %), celková únava a vyčerpanost (25 % vs 18 %), nevolnost (20 % vs 21 %) a horečka (13 % vs 23 %). Hypomagnezemie, často zmiňovaná v souvislosti s anti-EGFR léčbou, byla detekována pouze u 3 % pacientů při aplikaci weekly a u 6 % pacientů při aplikaci biweekly, přičemž jen u dvou pacientů byla klinicky závažná (grade 3 dle NCI-CTC

kritérií). Incidence závažných nežádoucích účinků grade 3 a vyšších byla opět plně srovnatelná mezi oběma rameny. Nejčastějším nežádoucím účinkem grade 4 byla neutropenie, která byla pozorována u 16 % pacientů s weekly aplikací a 18 % pacientů s aplikací biweekly. Infuzní alergická reakce byla pozorována pouze u jednoho pacienta v rameni s dvoutýdenní aplikací cetuximabu.

Závěr

Nejnovější studie evropské skupiny CECOG potvrdila efektivitu dvoutýdenního podávání cetuximabu v kombinaci s režimem FOLFOX4 v první linii léčby mCRC. Data týkající se četnosti léčebných odpovědí, času do progresu onemocnění i celkového přežití pacientů jsou plně srovnatelná jak s výsledky týdenní aplikace cetuximabu v této studii, tak s výsledky dříve publikovaných studií fáze II a III s režimy FOLFOX a FOLFIRI [12,13]. Rovněž tolerance léčby byla při dvoutýdenním podávání cetuximabu plně srovnatelná s podáváním 1krát týdně. Určitým handicapem této studie je fakt, že



Graf 2. Celkové přežití u wt-KRAS populace. Upraveno dle [11].

nebyla statisticky designovaná na potvrzení noninferiority dvoutýdenní aplikace oproti aplikaci týden, ale jen na vyloučení výraznějších léčebných rozdílů. Nicméně s přihlédnutím k dříve publikovaným výsledkům klinických studií zabývajících se dvoutýdenní aplikací cetuximabu v léčbě mCRC lze noninferioritu na základě těchto dat s určitou mírou extrapolace předpokládat. Synchronizace aplikace cetuximabu s běžně používanými chemoterapeutickými režimy FOLFOX, FOLFIRI nebo dvoutýdenní aplikací irinotekanu přináší četné výhody: nejen že snižuje frekvenci ambulantních návštěv a celkovou dobu, kterou pacient stráví na lůžku (resp. v ambulantním křesle na stacionáři), ale vede i k celkovému snížení nákladů na cílenou léčbu Erbituxem, což by mělo být pozitivně vnímáno jak ze strany poskytovatelů, tak ze strany plátců péče. Určitým problémem může být znění SPC přípravku Erbitux, kde je výslovně uvedeno: „U všech indikací se Erbitux podává jednou týdně.“ V indikačním omezení pojišťovny však o frekvenci aplikace Erbituxu není zmínka. Záleží tedy

na vzájemné domluvě mezi odbornou lékařskou veřejností a plátcem péče, zda bude možné tuto po všech stránkách výhodnou dvoutýdenní formu aplikace cetuximabu převzít do běžné klinické praxe.

Literatura

- Nolting A, Fox FE, Kovar A. Clinical drug development of cetuximab, a monoclonal antibody. In: Meibohm B (ed). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs: Principles and Case Studies In Drug Development. Weinheim, Germany: Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2006: 353–371.
- Fracasso PM, Burris H 3rd, Arquette MA et al. A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. Clin Cancer Res 2007; 13(3): 986–993.
- Tabernero J, Ciardiello F, Rivera F et al. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. Ann Oncol 2010; 21(7): 1537–1545.
- Martin-Martorell P, Rosello S, Rodriguez-Braun E et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. Br J Cancer 2008; 99(3): 455–458.
- Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J et al. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. Ann Oncol 2008; 19(6): 1141–1145.
- Shitara K, Yuki S, Yoshida M et al. Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. Invest New Drugs 2012; 30(2): 787–793.

- Kang MJ, Hong YS, Kim KP et al. Biweekly cetuximab plus irinotecan as secondline chemotherapy for patients with irinotecan-refractory and KRAS wild-type metastatic colorectal cancer according to epidermal growth factor receptor expression status. Invest New Drugs 2012; 30(4): 1607–1613.
- Jensen BV, Schou JV, Johannesen HH et al. Cetuximab every second week with irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan: KRAS mutation status and efficacy. J Clin Oncol 2010; 28 (Suppl): 7.
- Bouchahda M, Macarulla T, Liedo G et al. Feasibility of cetuximab given with a simplified schedule every 2 weeks in advanced colorectal cancer: a multicenter, retrospective analysis. Med Oncol 2011; 28 (Suppl 1): S253–S258.
- Roca JM, Alonso V, Pericay C et al. Cetuximab given every 2 weeks plus irinotecan is an active and safe option for previously treated patients with metastatic colorectal cancer. Chemotherapy 2010; 56(2): 142–146.
- Brodowicz T, Ciuleanu TE, Radosavljevic D et al. FOLFOX4 plus cetuximab administered weekly or every second week in the first-line treatment of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase II CECOG study. Ann Oncol 2013; 24(7): 1769–1777.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol 2011; 22(7): 1535–1546.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011; 29(15): 2011–2019.

www.artcasopis.cz



10 x ročně | 855 Kč

www.florence.cz



10 x ročně | 570 Kč

www.zdravky.cz



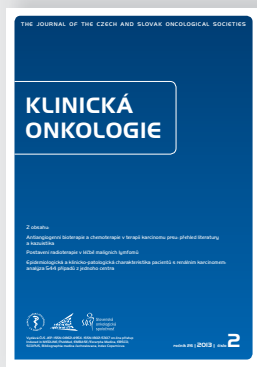
22 x ročně | 590 Kč

www.csgh.info



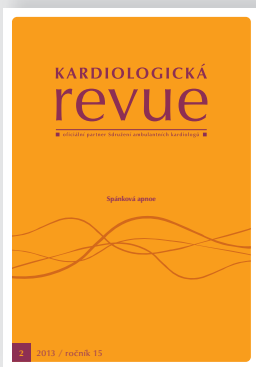
6 x ročně | 600 Kč

www.klinickaonkologie.cz



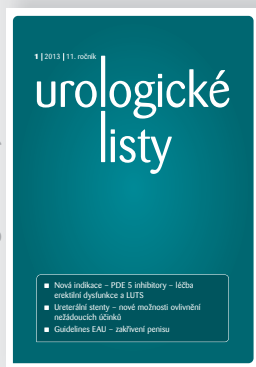
6 x ročně | 540 Kč

www.kardiologickarevue.cz



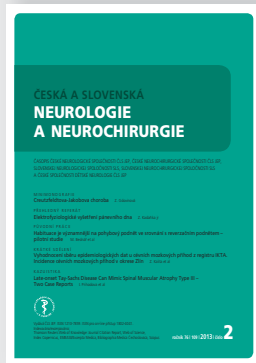
4 x ročně | 300 Kč

www.urologickelisty.cz



4 x ročně | 600 Kč

www.csn.eu



6 x ročně | 750 Kč

11 x ročně | 1320 Kč

