

Das Wirkprinzip der EGFR-Blockade

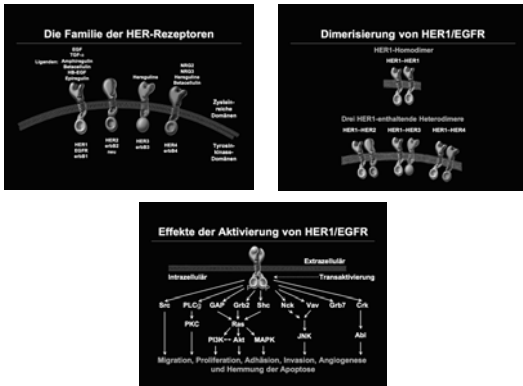
Onkologische Fachtagung
 Berlin
 01. Juni 2006

Dr. Jan Michael Siehl

Medizinische Klinik III, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin

Übersicht

1. Warum EGFR als Target ?
2. Wie wirkt eine Blockade des EGFR ?
3. Welche Daten belegen die Wirksamkeit einer EGFR-Blockade?
4. Nebenwirkungen der EGFR-Blockade
5. Fragen und Diskussion

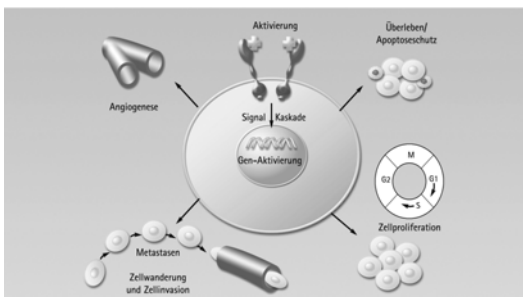


Warum EGFR als Target?

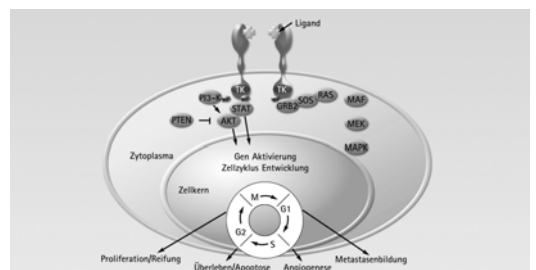
Der EGF (Epidermale Wachstumsfaktor) -Rezeptor

- ... spielt eine zentrale Rolle im Tumorstoffwechsel
- ... ist bei vielen Tumorentitäten (über)exprimiert
- ... korreliert mit schlechterem Krankheitsverlauf
- Idealer Angriffspunkt für zielgerichtete Therapie („targeted therapy“)

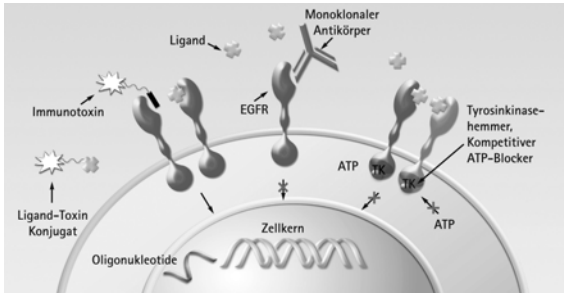
Rolle des EGF-Rezeptors im Stoffwechsel



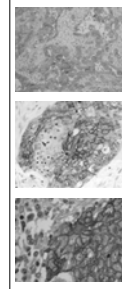
Aktivierung des EGF-Rezeptors und Signalweiterleitung zum Zellkern



Verschiedene Wege der EGFR-Hemmung



EGFR Expression in Tumoren



Darm
Lunge (NSCLC)
Kopf und Hals (SCCHN)

EGFR wird in einer Reihe von soliden Tumoren exprimiert

Tumorart	EGFR-Expression (%)
Darmtumoren	72-89%
Kopf-Hals-Tumoren	88-100%
Nicht-kleinzellige Lungentumoren (NSCLC)	40-80%
Bustumoren	14-91%
Eierstocktumoren	35-77%
Magen	33-74%
Bauchspeicheldrüse	30-90%
Gliom	40-63%
Blase	31-72%

Prognostische Bedeutung der EGFR Expression in Tumoren

Tumorart	Prognose	Überleben	Metastasierung	Quelle
Kolorektalkarzinom	↘		↑	Mayer Hemming (1993) ¹ (1992) ²
Kopf-/Halskarzinom	↘	↓		Grandis Maurizi (1998) ³ (1996) ⁴
Pankreaskarzinom	↘	↓		Dong Yamanaka (1998) ⁵ (1993) ⁶
NSCLC*	↘	↓	↑	Volm Veale (1998) ⁷ (1993) ⁸ Ohsaki (2000) ⁹ Pavetic (1993) ¹⁰

Nachweis der Wirksamkeit von Arzneimitteln



Stoffwechselmodell
Theoretische Wirkmechanismus am Targets



Tumorzelllinien
„Reagenzglasforschung“ (in vitro)



Tiermodelle
Präklinische Studien (in vivo)



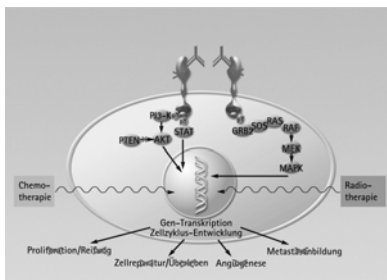
Patienten
Klinische Prüfungen Phase I-III

Aufklärung auf molekularer Ebene

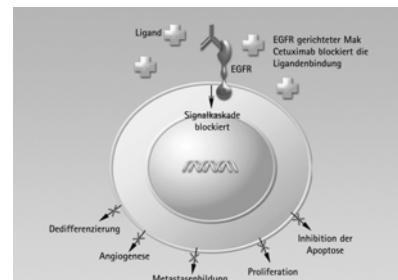
Dosis Applikation Toxizität

Wirksamkeit Indikation Kombinationen

Gegen EGFR gerichtete Therapien wirken synergistisch mit Chemo- und Strahlentherapie



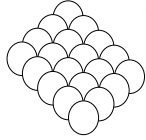
Erbix - Wirkungsmechanismus



In-vitro-Untersuchungen

Cetuximab zeigt in vitro bei folgenden Tumorarten eine (zytostatische) Hemmung des Wachstums

- Kolonkarzinom
- Kopf-/Halskarzinom
- Blasenkarzinom
- Mammakarzinom
- Nierenzellkarzinom



In-vitro-Untersuchungen

Cetuximab verstärkt in vitro die Wirksamkeit von

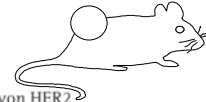
Zytostatika:

- Topotecan
- Paclitaxel
- Gemcitabin
- Cisplatin
- Doxorubicin

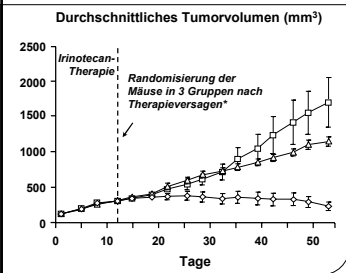
Biologika:

- MAK-Blockade von HER2
- EGFR-Tyrosinkinase Inhibitoren (Gefitinib)

Bestrahlung



Erbix- Wirksamkeit mit Irinotecan



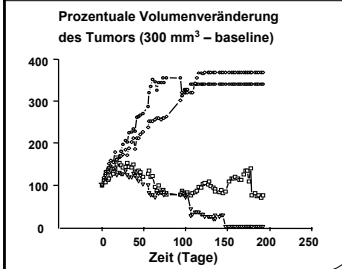
⇐ Erbix + Irinotecan ist wirksam bei Irinotecan-refraktären HT29 Kolonkarzinom-Xenografts

- Erbix (p=NS vs. Irinotecan)
- ▲ Irinotecan
- ◆ Erbix + Irinotecan (p<0.01 vs. Erbix oder Irinotecan)

* Therapieversagen: > 2fache Zunahme des Tumolvolumens

Prewett et al. Clin Cancer Res 2002;8:994-1003

Erbix: Synergie mit Strahlentherapie (RT)

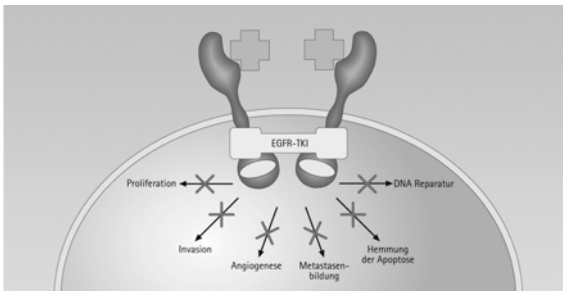


Menschliches A431-Plattenepithelkarzinom

- Kontrolle
- ◇ 10 Gy
- Erbix
- ▽ Erbix + 10 Gy

Saleh et al. Cancer Biother Radiopharm 1999;14:451-463

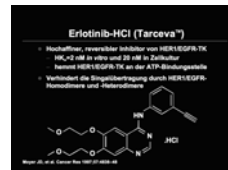
EGFR-TKI: Wirkmechanismus



EGFR-Tyrosin Kinase Inhibitoren

⇐ EGFR-Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI) konkurrieren mit Adenosintriphosphat um die Bindung an der intrazellulären katalytischen Tyrosinkinase-Domäne

⇐ Nach ihrer Bindung hemmen EGFR-TKI die Phosphorylierung des Rezeptors und blockieren dadurch die nachgeschalteten Signalwege, an denen Proteine wie z.B. Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) und AKT beteiligt sind



Zulassungsstudie „BOND“

Erbix® (Cetuximab) in Kombination mit Irinotecan oder als Monotherapie bei Patienten mit EGFR-exprimierendem, Irinotecan-refraktärem metastasiertem kolorektalem Karzinom (Studie EMR 62202-007)

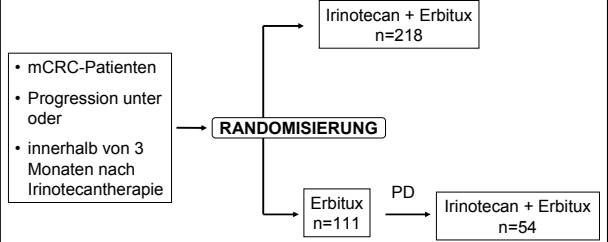
BOND-Studie*

D. Cunningham, Y. Humblet, S. Siena, D. Khayat, H. Bleiberg, A. Santoro, D. Bets, M. Mueser, A. Harstrick, C. Verslype, I. Chau, E. Van Cutsem

* Bowel Oncology with Cetuximab aNtiboDy

Cunningham D. et al. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 11-19

BOND – Studiendesign



BOND-Studie Erbitux ± Irinotecan ist beim mCRC wirksam

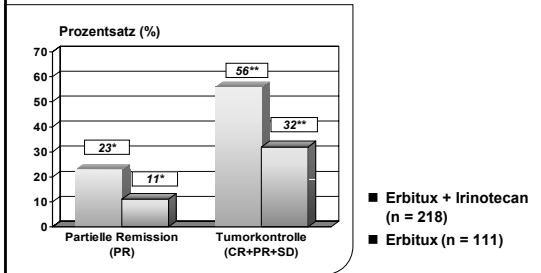
	Erbitux % (n=111)	Erbitux + Irinotecan % (n=218)	P-Wert
RR	11	23	0.0074
DC	32	56	< 0.001
mTTP	1,5 Monate	4,1 Monate	< 0.001
mOS	6,9 Monate	8,6 Monate	0,48

RR = Ansprechrate
DC = Tumorkontrollrate
mTTP = Medianer Zeitraum bis zur Progression
mOS = Medianes Gesamtüberleben

Diese Studie war nicht gepowert, um unterschiedliche Überlebenszeiten festzustellen

Cunningham et al. *N Engl J Med* 2004; 351:337-345

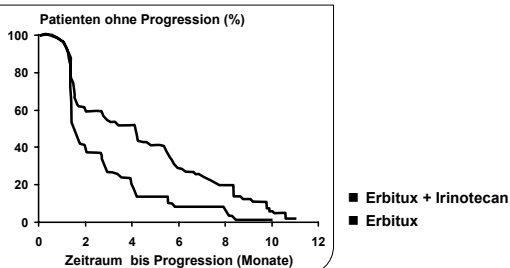
BOND-Studie Ansprechrate



* p=0.0074; ** p<0.001; intent to treat

Cunningham et al. *N Engl J Med* 2004; 351:337-345

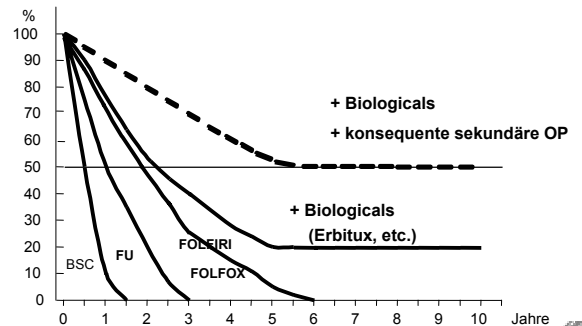
BOND-Studie Erbitux + Irinotecan verlängert progressionsfreies Intervall



p<0.001

Cunningham et al. *N Engl J Med* 2004; 351:337-345

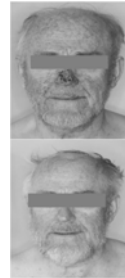
Ziel: Multimodale Therapie mit kurativer Intention



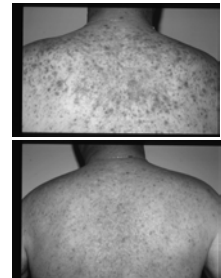
BOND – Relevante Grad 3/4 Nebenwirkungen

Treatment-related grade 3/4 adverse events reported	ERBITUX % (n=111)	ERBITUX + irinotecan % (n=218)
Diarrhea	2	21
Asthenia	10	14
Acne-like rash	5	9
Neutropenia	0	9
Nausea / vomiting	4	7
Anemia	3	5
Abdominal pain	5	3
Stomatitis	1	2
Fever	0	2
Thrombocytopenia	1	1
Dyspnea	13	1
Hypersensitivity reactions	4	0

Akneiforme Hautreaktionen unter Erbitux-Therapie



Nach 1-2 Wochen



Nach 5-6 Wochen

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Faehrich, Dresden

Hautveränderungen (meist acneiforme)

- bei ~88% aller behandelten Patienten
- bei ~80% als Grad 1/2
- bei ~8% als Grad 3 und 0,1% Grad 4
- Hautveränderungen sind beherrschbar
- Beeinträchtigung der Lebensqualität

Alle Hautveränderungen sind nach Beendigung der Therapie vollständig reversibel!

Hautveränderungen (speziell)

Nagelveränderungen:

- bei ~5% aller Patienten
- nur Grad 1 und 2

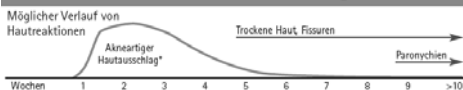
Fissuren:

- bei ~8% aller Patienten
- nur Grad 1 und 2

Auch hier gilt: Alle Hautveränderungen sind nach Beendigung der Therapie vollständig reversibel!

Verlauf und entsprechende Behandlung der Hautreaktionen

EGFR-Inhibitor assoziierte Hautreaktionen – Erfahrungsübersicht



Pathologische schwerere Fälle



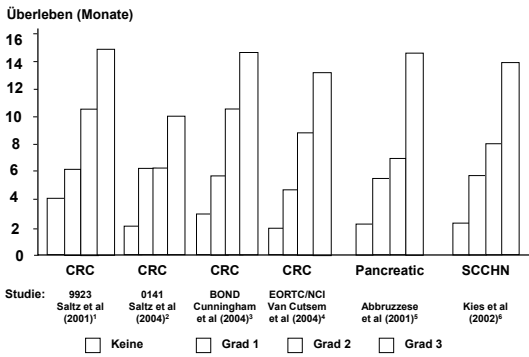
Therapieoptionen

Topisch	Antiakne Cremes	Feuchtigkeitsspendende Cremes**	Topische Antiseptika
Systemisch	+/- systemische Antibiotika (Tetracycline)	+/- systemische Antibiotika bei Pruritus Antihistaminika	

Korrelation von Effektivität und Hautveränderung

	Kombination		Monotherapie	
	Response-rate (%)	Überleben (Monate)	Response-rate (%)	Überleben (Monate)
Akne-ähnlicher Ausschlag				
Keine	16.7	5.8	7.4	5.3
Jede	24.7	8.9	11.9	7.5
≥ Grad 2	30.9	10.8	17.4	9.4
Alle	22.9	8.6	10.8	6.9

Korrelation Hautreaktion und Ansprechen



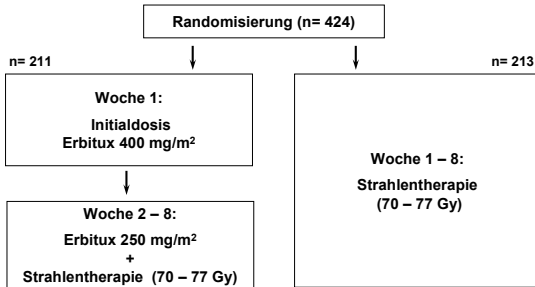
Phase III-Studie bei SCCHN „Bonner“ Zulassungsstudie

Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab

Zulassung seit 1. April 2006

Bonner J. et al. NEJM 2006

Studiendesign



Die Strahlentherapie wurde entweder einmal täglich, zweimal täglich oder als „concomitant boost“ verabreicht

Bonner et al. N Engl J Med 2006; 354:567-578

Phase III-Studie bei SCCHN „Bonner“ Design

Arm 1 – Radiotherapie

Regime	Fractionen	Gesamtdosis [Gy]	Dauer
1 x /Tag	35	70.0	7 Wochen
2 x /Tag	60–64	72.0–76.8	6–6.5 Wochen
Conc. Boost	42	72.0	6 Wochen

Arm 2 – Radiotherapie + Erbitux

Erbitux – Woche 1: 400 mg/m² iv (ohne Strahlentherapie)
Woche 2–8: 250 mg/m² iv gefolgt von Strahlentherapie

Neck Dissection nach Radiotherapie
Empfohlen für > N1

Phase III-Studie bei SCCHN „Bonner“ Randomisation

Table 1. Randomization

	RT (N=213)	RT + Cetuximab (N=211)
Stratification factors (%)		
KPS: 90-100/60-80	67 / 33	67 / 33
N-stage: N0/N+	19 / 81	20 / 80
T-stage: T1-3/T4	72 / 28	72 / 28
RT fractionation (%)		
Concomitant boost	56	56
Once-a-day	27	26
Twice-a-day	17	18

Phase III-Studie bei SCCHN „Bonner“ Therapie Post-RT(E)

Table 4. Post-Radiation Cancer Therapy

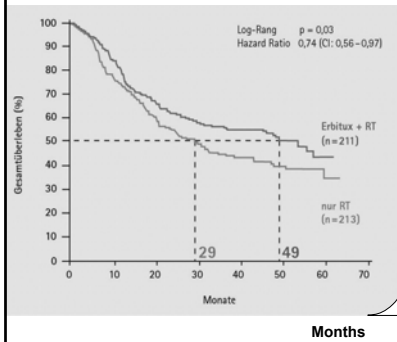
	RT (N=212)	RT + Cetuximab (N=208)
Planned neck dissection (%)	25	25
Salvage surgery (%)	12	14
Secondary radiation (%)	6	6
Systemic therapy (%)	21	18

Phase III-Studie bei SCCHN „Bonner“ Survival

	Radiotherapie	Radiotherapie + Eribitux
Patienten (n)	213	211
Median survival (Monate)	29	49*
3-year survival	45%	55%

*Log-rank p=0.03

Wirksamkeit - Überleben



Bonner et al. N Engl J Med 2006; 354:567-578

Phase III-Studie bei SCCHN „Bonner“ Wirksamkeit - Lokoregionäre Kontrolle

	Radiotherapie	Radiotherapie + Eribitux
Patienten (n)	213	211
Mittlere Dauer (Monate)	14.9	24.4 p=0.005
2-Jahres-Rate	41%	50%
Median je Lokalisation (Monate)		
Oropharynx	23.0	49.0 HR = 0.61
Larynx	11.9	12.9 HR = 0.69
Hypopharynx	10.3	12.5 HR = 0.92
Median je Stadium (Monate)		
Stadium III	16.2	38.9 HR = 0.69
Stadium IV	13.5	20.9 HR = 0.73

Phase III-Studie bei SCCHN „Bonner“ Nebenwirkungen Grad 3/4 (alle Grade)

	Radiotherapie (N=212)	Radiotherapie +Eribitux (N=208)
Strahlendermatitis	18 (90)	23 (86)
Akneähnl. Hautausschlag	1(10)	17 (87)
Mukositis/Stomatitis	52 (94)	56 (93)
Dysphagie	30 (63)	26 65)
Xerostomie	3 (71)	5 (72)
Fatigue/Malaise	5 (49)	4 (56)
Gewichtsverlust	7 (72)	11 (84)
Infusionsreaktion**	– (2)	3 (15)

Prospektiv-randomisierte Phase III Studie beim
NSCLC:
Erlotinib (Tarceva) versus Placebo
(BR21-trial NCI-C)

Phase III NSCLC Erlotinib (Tarceva) versus Placebo

N=731

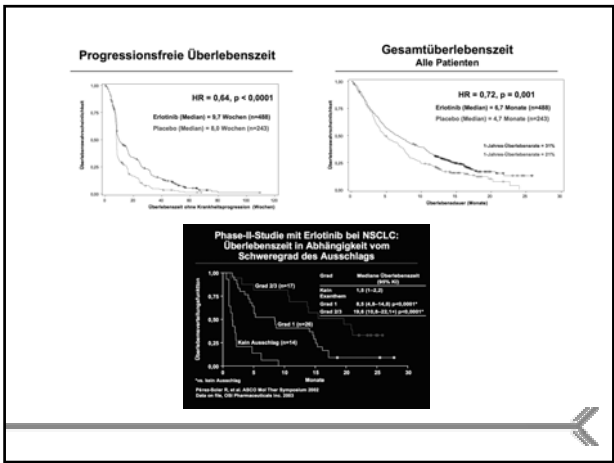
NSCLC
Stadium IIIB or IV
1 – 2 vorherige
Chemotherapien

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

Arm A:
Erlotinib 150mg/d
N=488

Arm B:
Placebo
N=243

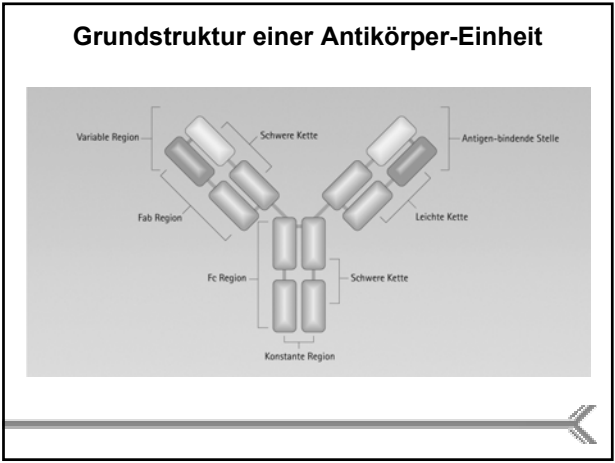
2:1 Randomisierung




Zusammenfassung

- Die Blockade des EGFR ist ein neues wirksames und nebenwirkungsarmes Therapieprinzip in der Onkologie
- Der EGFR kann über verschiedene Mechanismen blockiert werden:
 - Extrazellulär über monoklonalen Antikörpern wie Cetuximab (Erbixub ®)
 - Intrazellulär über "small molecules" wie Erlotinib (Tarceva ®)
- Zugelassene Indikationen sind:
 - Metastasiertes colorectales Carcinom: Cetuximab in Kombination mit Irinotecan
 - Kopf-Hals-Tumoren: Cetuximab in Kombination mit einer Strahlentherapie
- Die typische Nebenwirkung der Akne ähnlichen Hautveränderungen korreliert z.T. mit dem Tumorausprechen
- Mit einer Ausweitung des Indikationsgebietes der EGFR-Blockade ist zu rechnen

Back up Folien



Lagerung und Dosierung von Erbitux



Lagerung: ■ Bei 2 bis 8°C (nicht einfrieren)

Haltbarkeit: ■ 2 Jahre

Dosierung: ■ Initialdosis: 1x 400 mg/m² Körperoberfläche als Infusion über 120 Minuten

■ Erhaltungsdosis: 1x wöchentlich 250 mg/m² Körperoberfläche als Infusion über 60 Minuten (erste Gabe eine Woche nach Initialdosis)

Korrelation von Effektivität und Hauttoxizität

	Kombination		Monotherapie	
	Response-rate (%)	Überleben (Monate)	Response-rate (%)	Überleben (Monate)
Hautreaktion				
Keine	6.3	3.0	0.0	2.5
Jede	25.8	9.1	12.9	8.1
≥ Grad 2	33.6	10.8	20.0	9.6
Akne-ähnlicher Ausschlag				
Keine	16.7	5.8	7.4	5.3
Jede	24.7	8.9	11.9	7.5
≥ Grad 2	30.9	10.8	17.4	9.4