

bevacizumab y panitumumab en CCRm en ESMO

Estudios con bevacizumab y panitumumab

Impacto del estado KRAS sobre la sobrevida en pacientes (pts.) con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) sometidos a régimen de quimioterapia conteniendo bevacizumab (bev) - Análisis del AIO Grupo de Estudio de Cáncer Colorrectal	584PD	CCR	A.C. Reinacher-Schick
Quimioterapia con o sin Bevacizumab en cáncer colorrectal avanzado: A estudios fase III	606P	CCR	G.P. Stathopoulos
Bevacizumab (Bv) en combinación con FOLFOXIRI comparado con Bv más FOLFIRI como tratamiento de primera línea en cáncer colorrectal metastásico (CCRm): resultados de seguridad preliminar del estudio TRIBE del Grupo Oncológico Nord-Ovest (GONO)	608P	CCR	G. Masi
La papel del Bevacizumab perioperatoria en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepática tratados con metastasectomía de hígado	637P	CCR	A. Constantinidou
Eficacia y seguridad del tratamiento de segunda línea con panitumumab + irinotecan, administrados tres veces por semana (Q3W), en pacientes (pts) con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) y KRAS de tipo nativo (wt): Estudio del Grupo Corporativo español para el Tratamiento de Tumores Digestivos (TTD)	583PD	CCR	A. Gomez

Estudio fase III mFL + / - bevacizumab recientemente publicado

Oncology	Clinical Study	Oncology 2010;78:376–381 DOI: 10.1159/000320520	Received: January 18, 2010 Accepted after revision: April 9, 2010 Published online: August 27, 2010
<hr/> Treatment of Colorectal Cancer with and without Bevacizumab: A Phase III Study			
G.P. Stathopoulos C. Batziou D. Trafalis J. Koutantos S. Batzios J. Stathopoulos J. Legakis A. Armakolas			
First Oncology Clinic, Errikos Dunant Hospital, Athens, Greece			

Bevacizumab no mejoró el RR ni el tiempo OS en pacientes con CCRm

Tabla 3. Tiempo de supervivencia (meses), Análisis Log-rango, valor-p=0.1391

Tratamiento	Pacientes	Mediana
Brazo A (quimioterapia con bevacizumab)	114	22.0
Brazo B (quimioterapia sin bevacizumab)	108	25.0

Tabla 2. Índice de respuesta

	Brazo A	Brazo B
Número total de pacientes con	114 (100)	108 (100)
Respuesta completa	-	-
Respuesta parcial	42 (36.8)	38 (35.2)

Estudio NORDIC VII

Estudio aleatorizado fase III de administración continua o intermedia de 5-fluorouracilo /folinato / oxaliplatino con o sin cetuximab, como tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal metastásico: Estudio NORDIC VII

K. Tveit et al. ESMO LBA #4170

¿Qué régimen de quimioterapia FOLFOX se utilizó en el estudio NORDIC VII?

- FOLFOX en combinación con 5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino, no es una quimioterapia que se utilice como estándar en Europa.
- El régimen, como IFL, utiliza 5-FU como terapia principal

¿Qué hacer con los nuevos datos que mostró NORDIC VII?

- En el estudio NORDIC VII, la adición de Erbitux al régimen de quimioterapia FLOX no mostro resultados de mejora significativos (RR, PFS o OS) para pacientes con tumores KRAS de tipo nativo de CCRm o para pacientes con CCRM con tumores KRAS mutado.
- Estos resultados sorprendieron por dos razones claves;
 - En la población ITT, se mostró una tendencia en el beneficio para la terapia basada en Erbitux.
 - Aún más sorprendentemente, los pacientes con mutación del gen KRAS tratados con terapia basada en Erbitux mostraron mejores resultados que los pacientes con el gen KRAS de tipo nativo.
- Los últimos resultados no consisten con la comprensión científica actual del MOA de Erbitux o la via de señalización del receptor EGFR.
- Los resultados del NORDIC VII no estuvieron en línea con todos los otros estudios en el tratamiento de 1ª línea (13 diferentes estudios), tales como el CRYSTAL y OPUS.

¿Podría Erbitux no ser efectivo cuando se utiliza en combinación con regímenes de quimioterapia basada en oxaliplatino?

- El estudio OPUS, aleatorizado fase II de Merck Serono, mostró que al agregar Erbitux al régimen estándar FOLFOX incremento significativamente tanto el PFS y la respuesta del tumor. También se observó una tendencia en el incremento OS, aunque como se trataba de un objetivo secundario, el estudio no fue diseñado para mostrar el resultado de una diferencia significativa en esta medida de resultado.
- En otros estudios clínicos aleatorizados (CELIM y CECOG), la combinación de Erbitux ya sea con FOLFIRI o FOLFOX mostró una eficacia comparable.
- Análisis adicionales están en curso para tratar de explicar por qué los resultados del estudio NORDIC VII no estaban en línea con los de otros estudios, tales como el CRYSTAL y OPUS.

Estudio CRYSTAL

Reducción temprana del tumor para la predicción de eficacia de cetuximab en cáncer colorrectal metastásico (CCRm): análisis del estudio CRYSTAL.

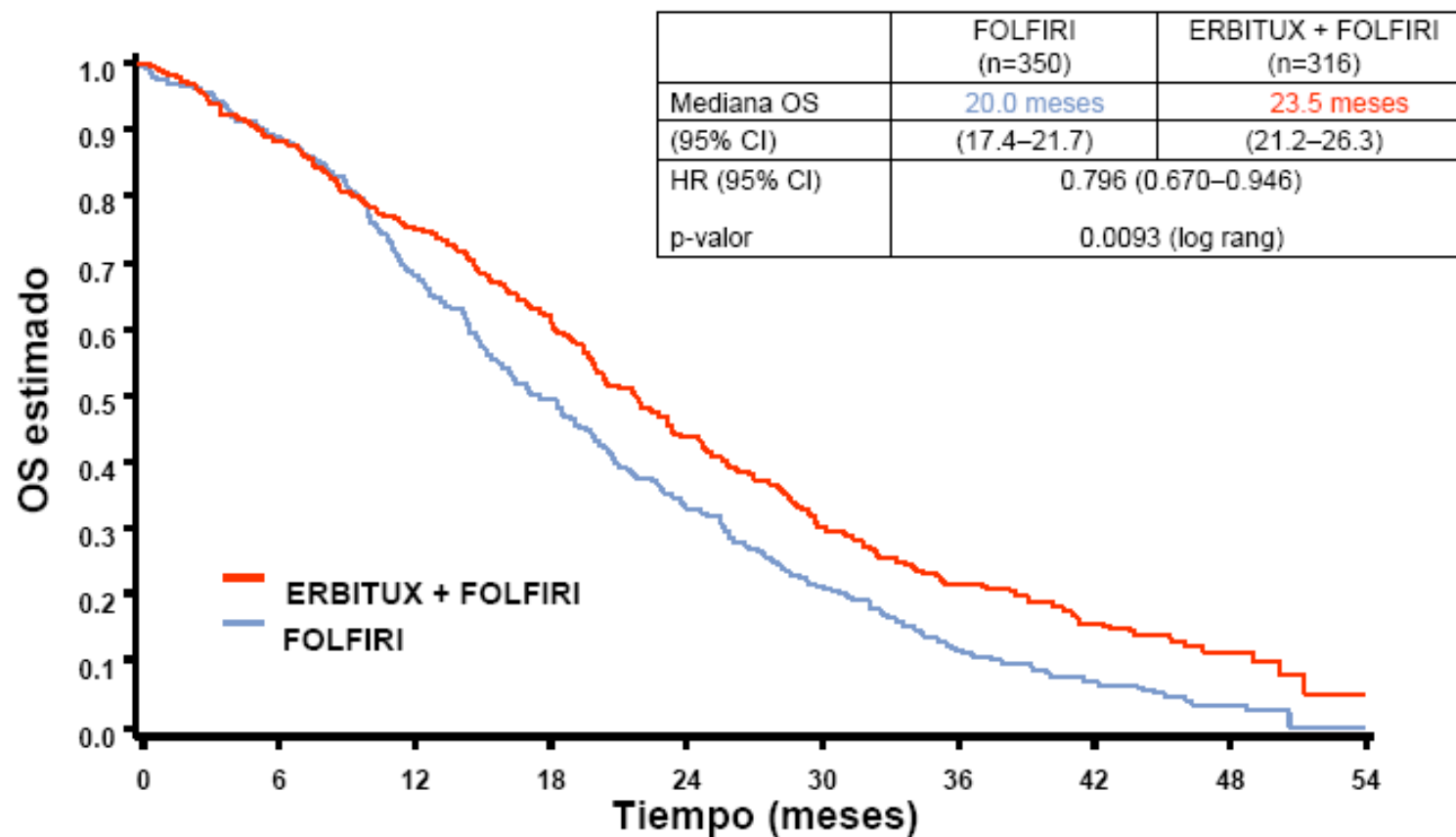
H. Piessevaux et al. **ESMO # 4777**

El ensayo CRYSTAL

H. Piessevaux et al. **ESMO # 4777**

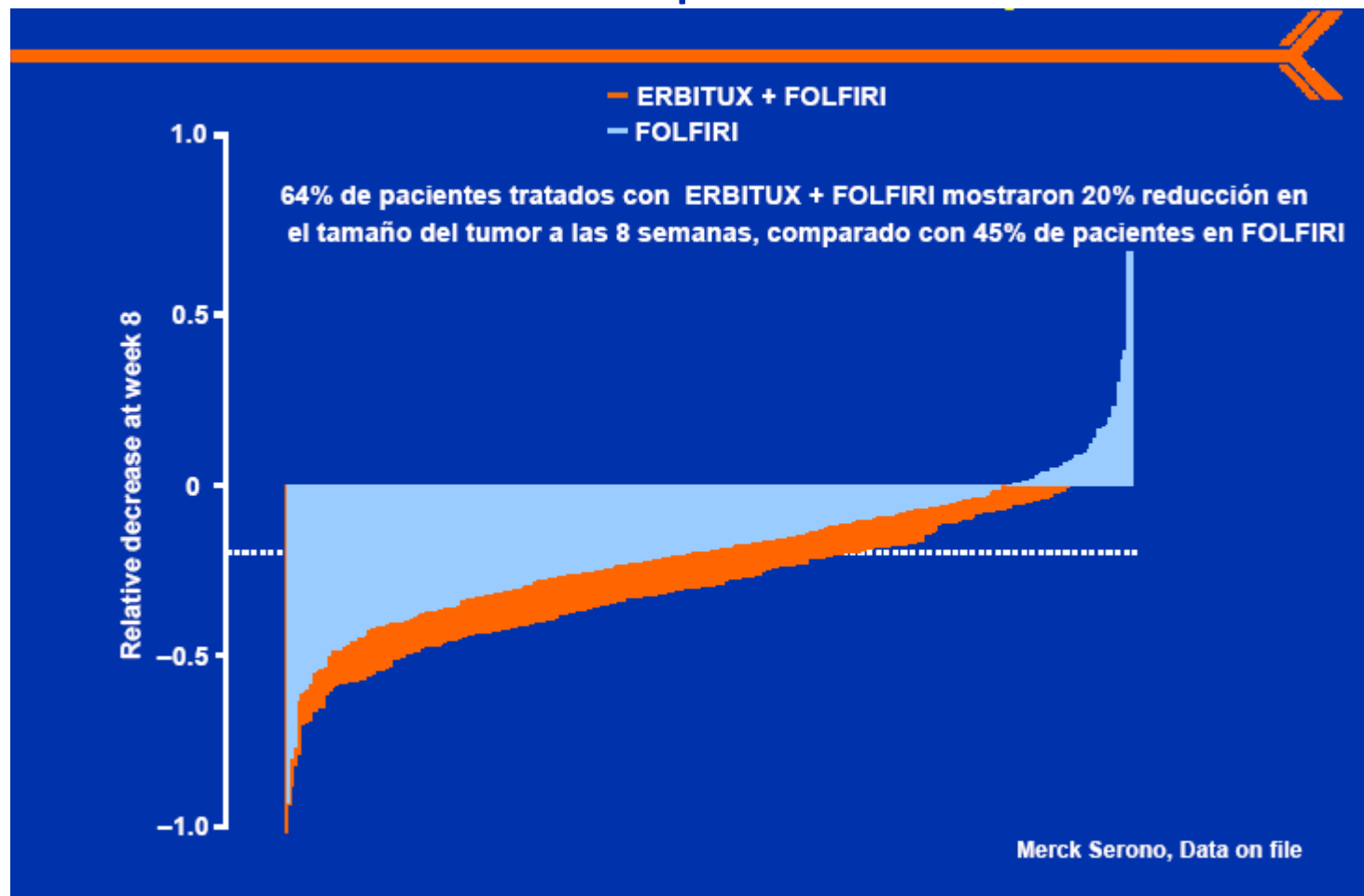
- La reducción temprana del tumor puede ser un sello distintivo de la eficacia de la inhibición del EGFR y podría ser utilizada como un marcador en el tratamiento de eficacia. Por el contrario en los estudios de primera línea la respuesta objetiva no predijo los resultados en beneficio de la CT estándar o la adición de bevacizumab. La reducción temprana del tumor fue asociada con una mejora significativa en OS y PFS en pacientes con KRAS wt que recibieron cetuximab más FOLFIRI, pero no para OS en pacientes tratados con FOLFIRI.
- Conclusiones: El estudio CRYSTAL la presencia de la reducción temprana del tumor en poblaciones con KRAS de wt, es predictivo de los beneficios óptimos para los pacientes con CCRm tratados en primera línea basada en cetuximab + FOLFIRI.

CRYSTAL: curvas OS



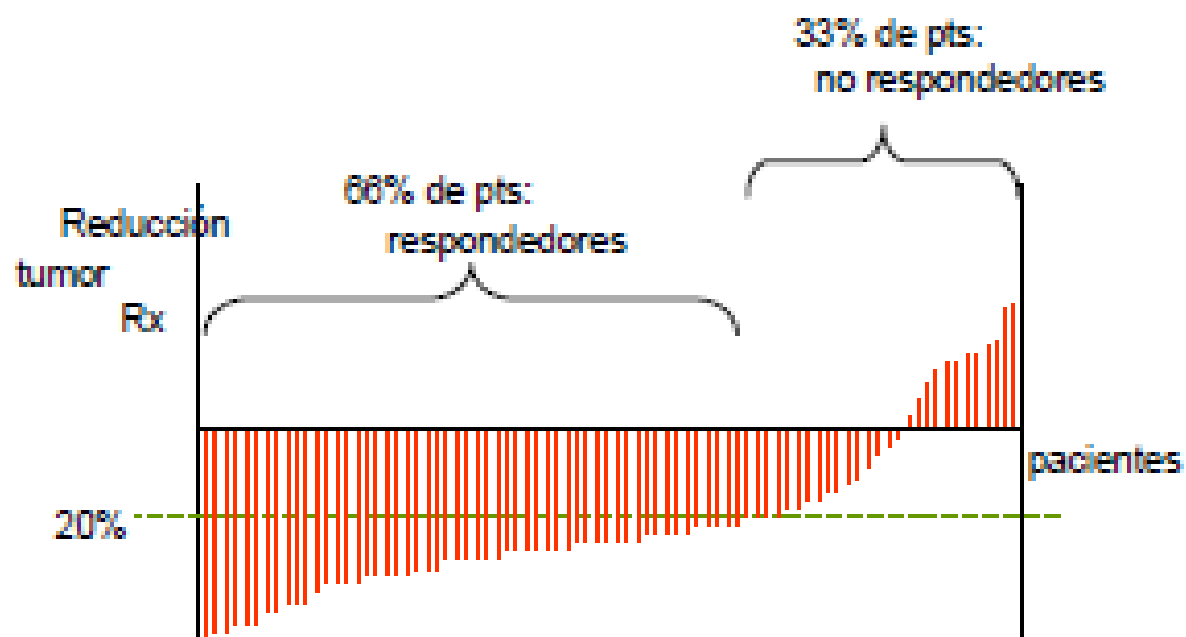
CRYSTAL: 8-semanas regresión del tumor

de acuerdo al tratamiento en pacientes con tumores KRAS tw



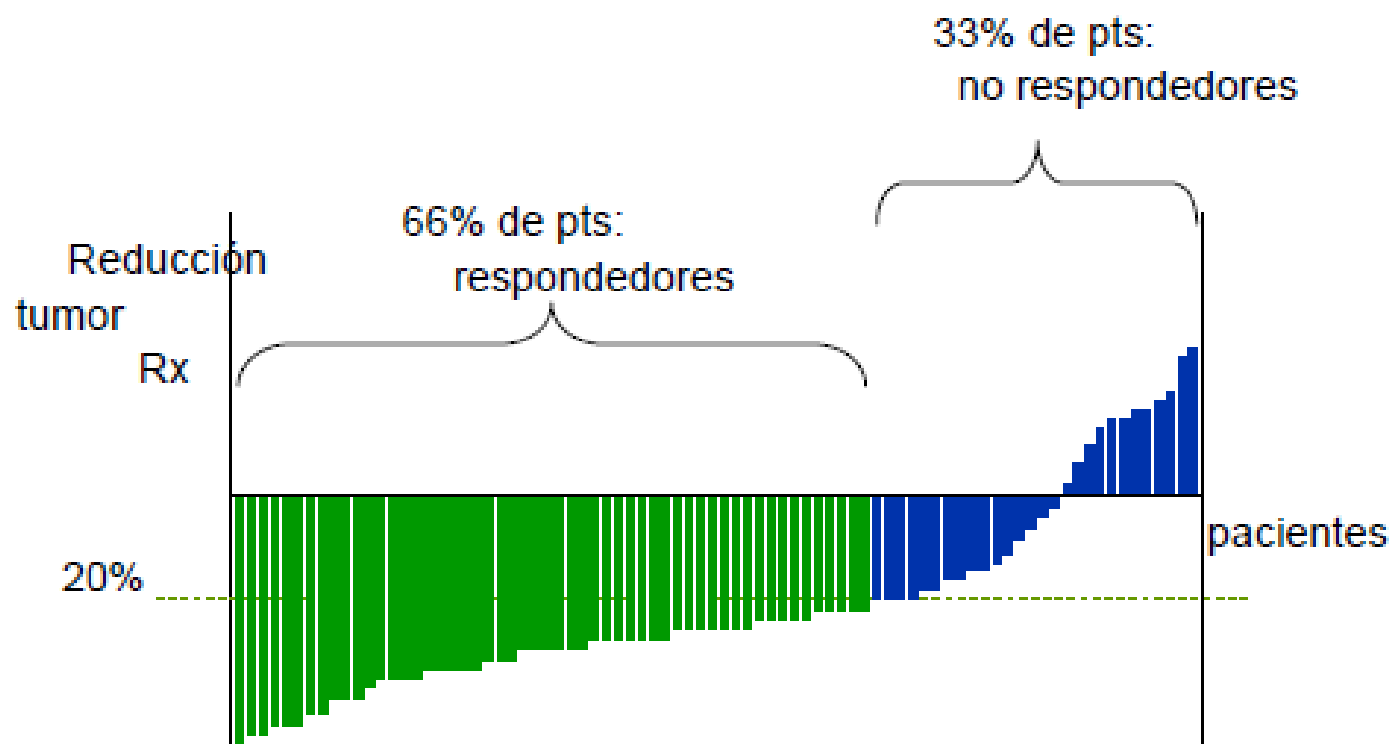
CRYSTAL: modelo de reducción temprana

Reducción del tumor a la semana 8 para
pacientes tratados con ERBITUX + FOLFIRI



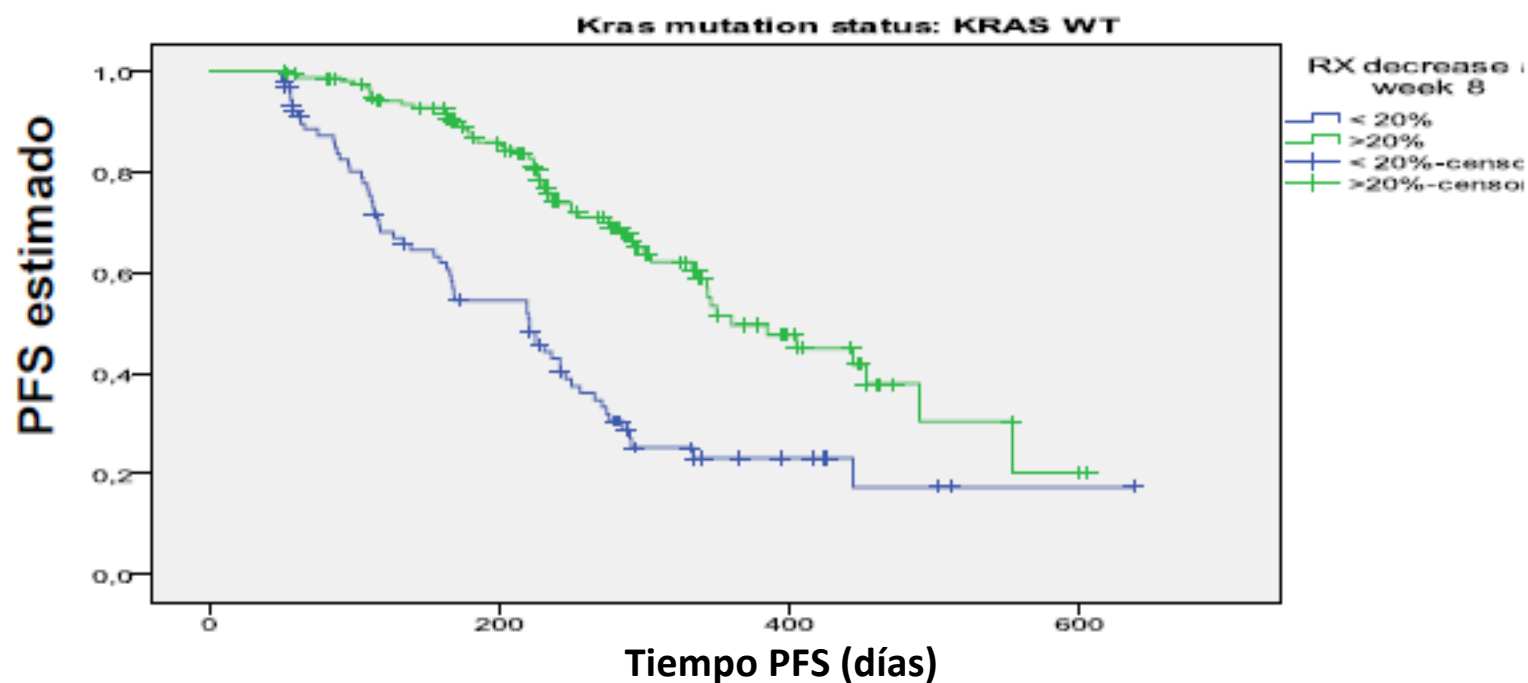
CRYSTAL: modelo de reducción temprana

Reducción del tumor a la sema 8 para
pacientes tratados con ERBITUX + FOLFIRI



CRYSTAL: pacientes con tumores KRAS wt tratados con Erbitux + FOLFIRI

Funciones de sobrevida
trtgrp= FOLFIR + Cetuximab
Estado de mutación Kras: KRAS wt



CRYSTAL: pacientes con tumores KRAS wt tratados con Erbitux + FOLFIRI

Funciones de sobrevida
trtgrp= FOLFIR + Cetuximab
Estado de mutación Kras: KRAS wt

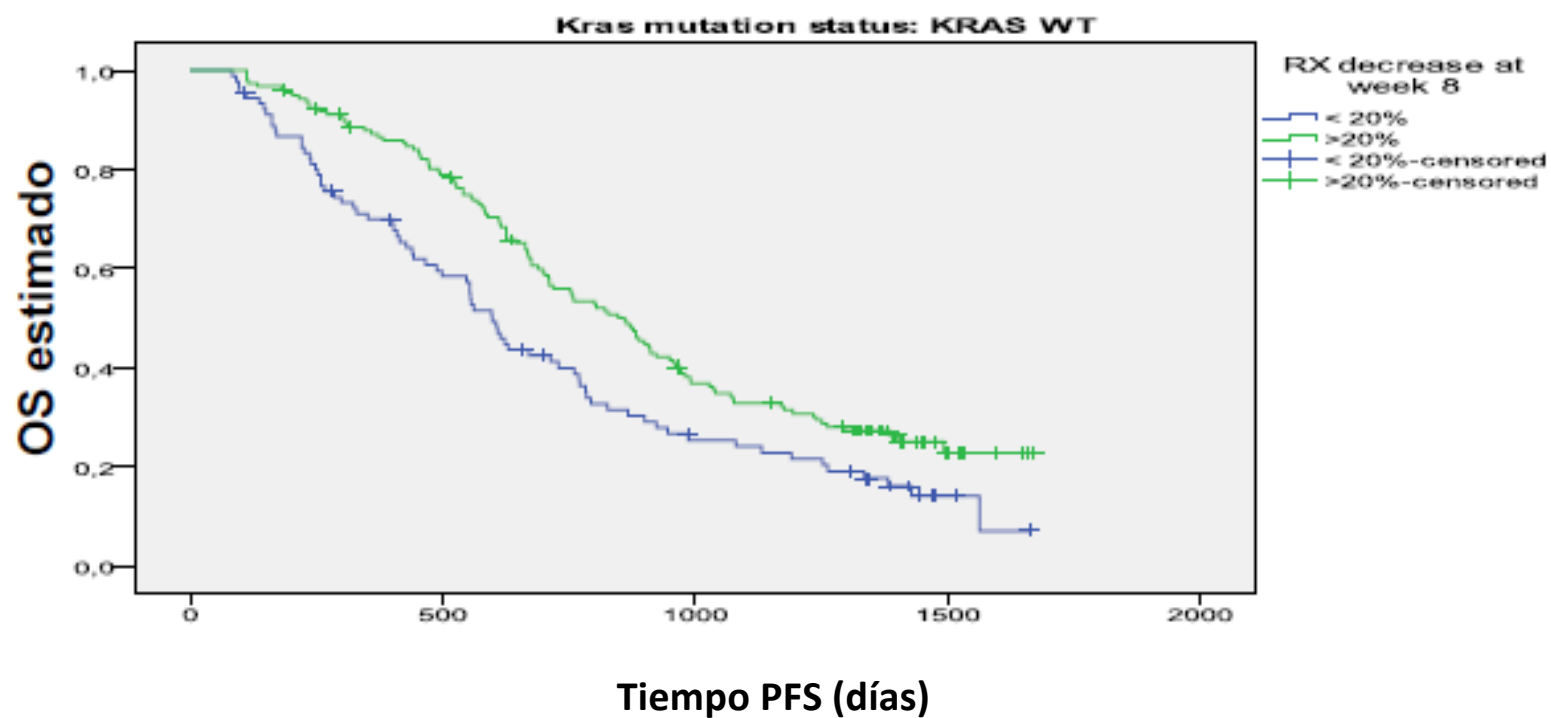
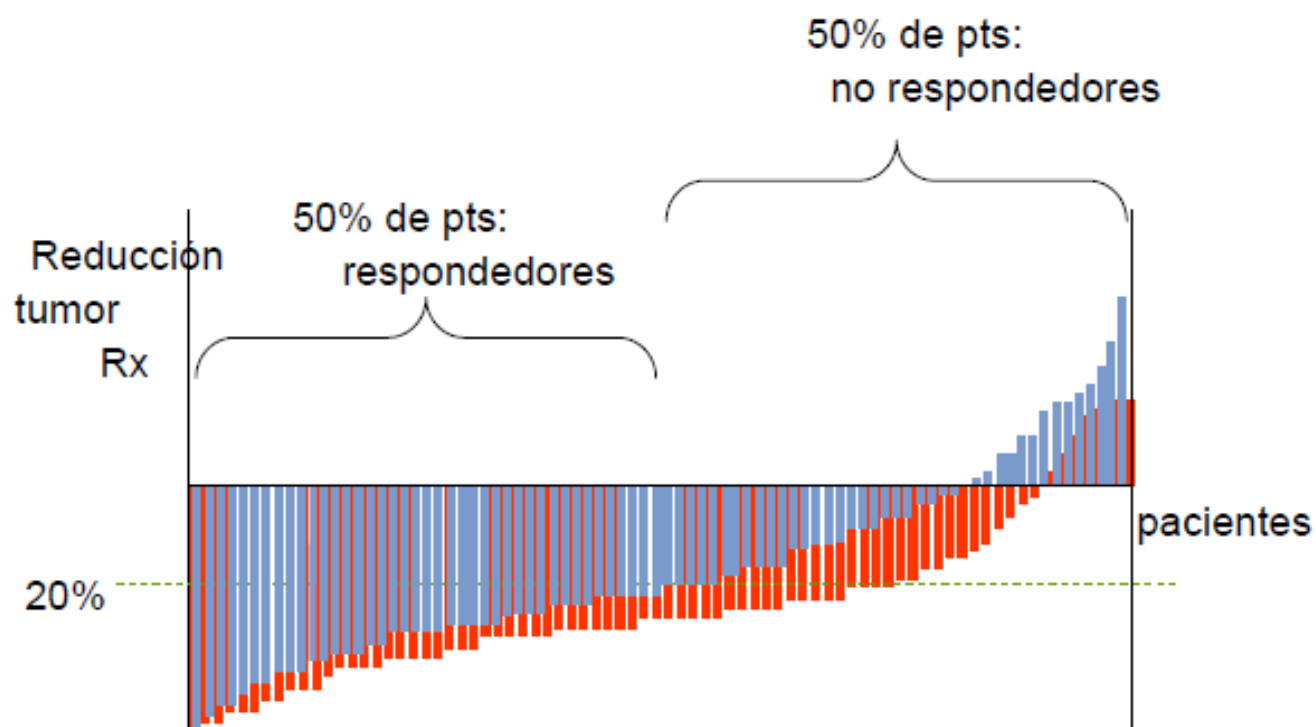


Tabla 2. Reducción temprana del tumor y sobrevida en pacientes con KRAS wt tratados con FOLFIRI + cetuximab		
	Reducción temprana del tumor	
Características	<20% N=91	≥20% N=160
PFS		
Media, meses [95% CI]	7.3 [5.5-9.0]	11.8 [9.6-14.0]
Razón de riesgo [95% CI]	0.368 [0.256-0.529]	
Valor-p*	<0.0001	
OS		
Media, meses [95% CI]	19.6 [17.3-22.0]	28.3 [24.6-31.9]
Razón de riesgo [95% CI]	0.643 [0.480-0.862]	
Valor-p*	0.003	

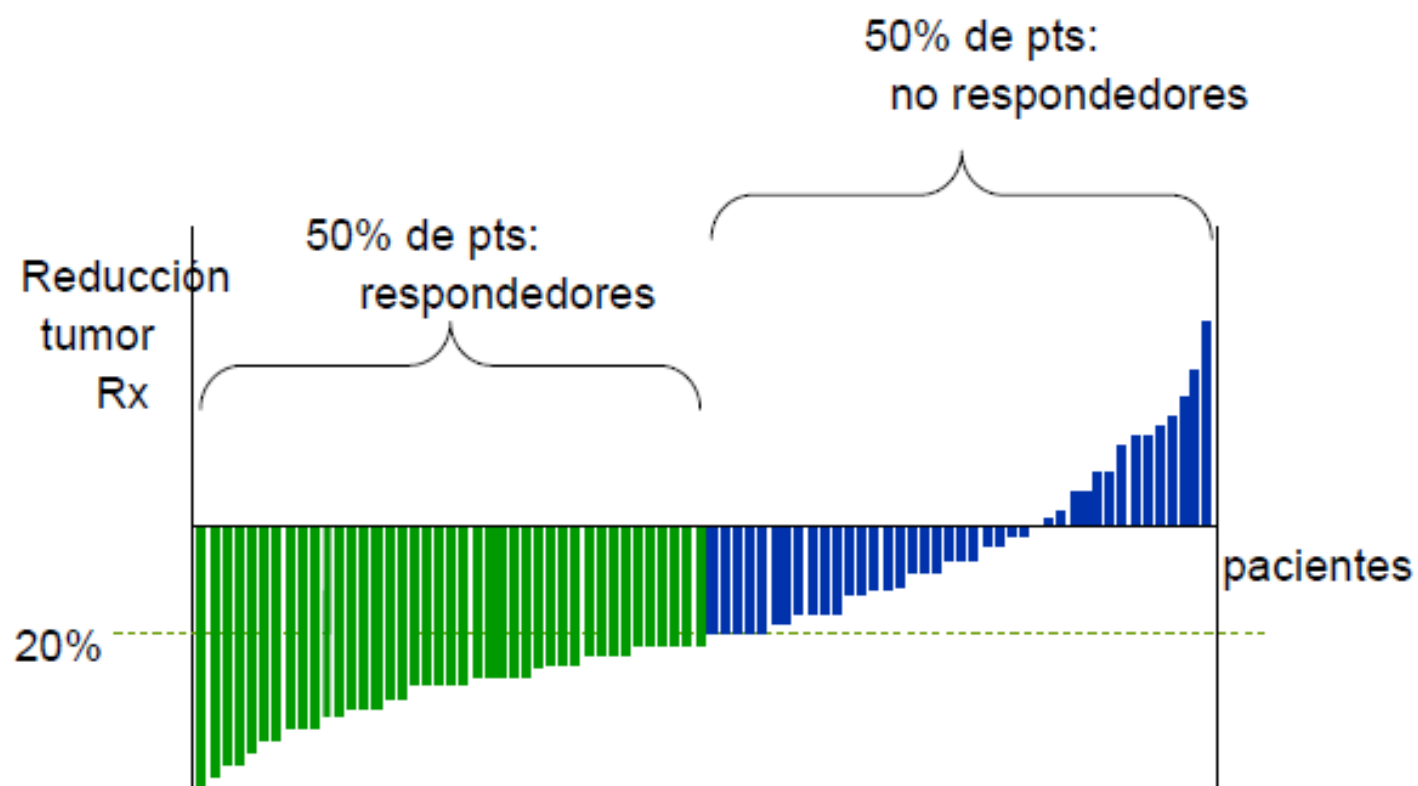
CRYSTAL: modelo de reducción temprana

Reducción del tumor a la semana 8 para pacientes tratados con FOLFIRI



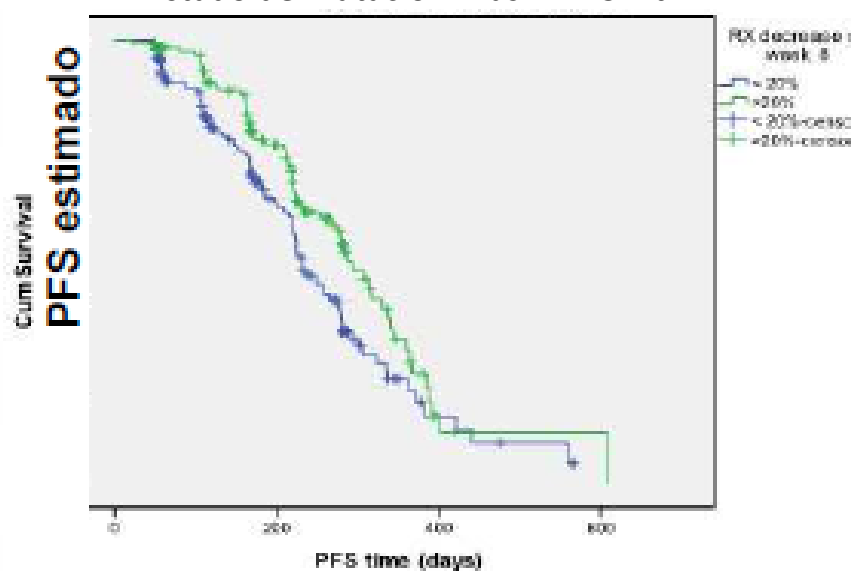
CRYSTAL: modelo de reducción temprana

Reducción del tumor a la semana 8 para pacientes
tratados con FOLFIRI



CRYSTAL: pacientes con tumores KRAS wt tratados con FOLFIRI

Funciones de supervivencia
trtgrp= FOLFIRI + Cetuximab
Estado de mutación Kras: KRAS wt



Funciones de supervivencia
trtgrp= FOLFIRI + Cetuximab
Estado de mutación Kras: KRAS wt

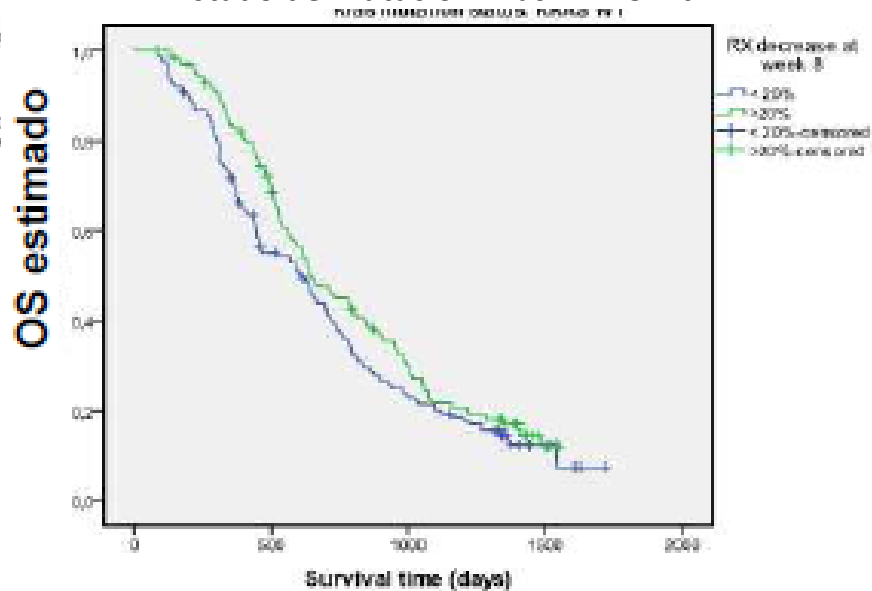
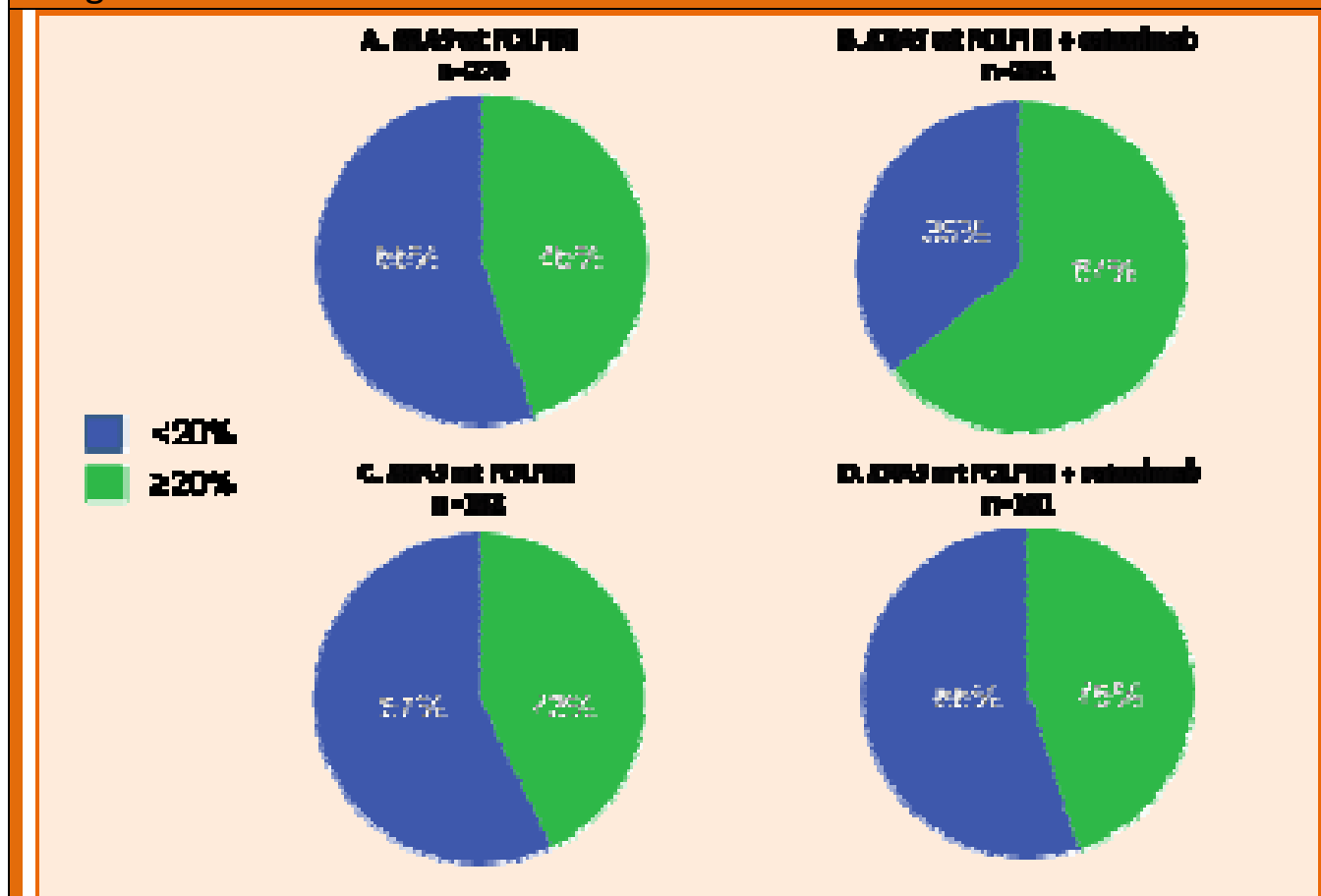


Tabla 3. Reducción temprana del tumor y sobrevida en pacientes con KRAS wt tratados con FOLFIRI

	Reducción temprana del tumor	
Características	<20% N=151	≥20% N=125
PFS Media, meses [95% CI]	7.7 [6.9-8.3]	9.7 [8.6-10.7]
Razón de riesgo [95% CI] Valor-p*	0.689 [0.495-0.957] <0.026	
OS Media, meses [95% CI]	20.2 [15.3-25.1]	21.2 [16.7-25.7]
Razón de riesgo [95% CI] Valor-p*	0.814 [0.626-1.059] 0.125	

El efecto de la reducción temprana del tumor sobre OS

Figura 2. Reducción temprana del tumor por el tratamiento y la mutación del gen KRAS

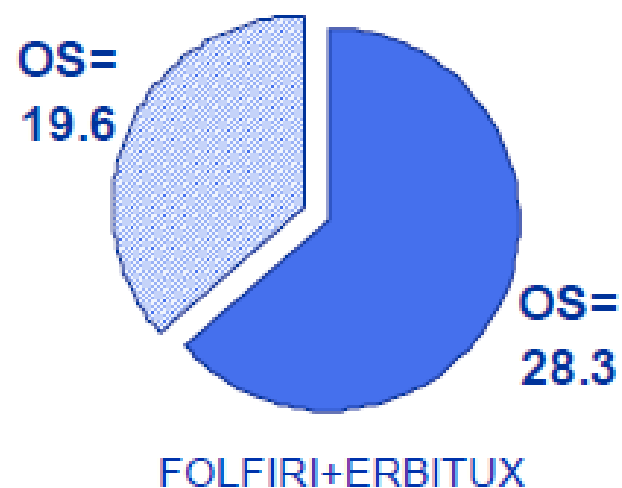
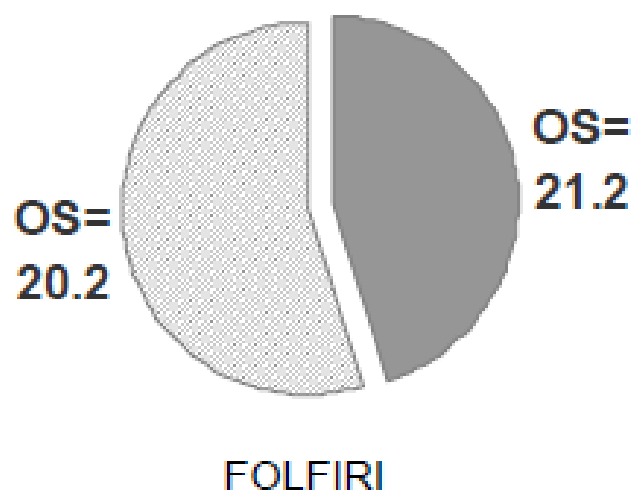


Efecto de la reducción temprana del tumor sobre OS en pacientes con tumores KRAS tw

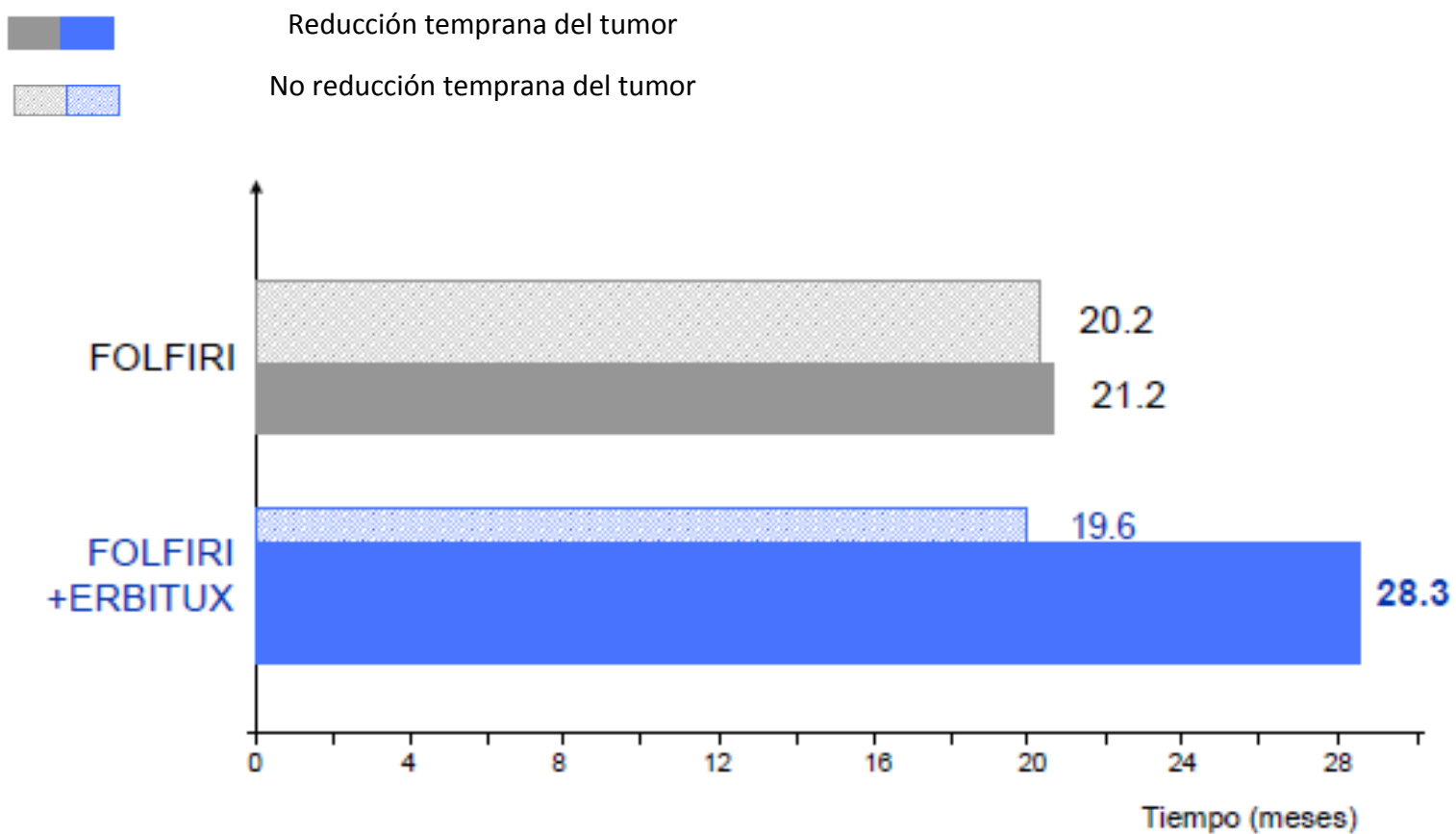


Reducción temprana del tumor

No reducción temprana del tumor



Efecto de la reducción temprana del tumor sobre OS en pacientes con tumores KRAS tw



Conclusiones de los poster específicos

- En el estudio CRYSTAL reducción temprana del tumor ($\geq 20\%$ en la semana 8) se experimentó por un 64% de pacientes con KARAS tw tratados con KRAS FOLFIRI + cetuximab en el marco de primera línea.
- En estos pacientes la reducción temprana del tumor se tradujo en un beneficio clínico en la media de supervivencia global a largo plazo de 28.3 meses.
- No se encontró beneficio estadísticamente significativo en la reducción temprana del tumor en pacientes tratados con FOLFIRI solo.
- La asociación de la reducción temprana del tumor con los beneficios a largo plazo parecen ser específicos a la terapia con cetuximab.

Segmentación de pacientes en tratamiento de primera línea para CCRm con KARAS wt y necesidades médicas

Grupo 1

Pacientes con metástasis, que puede ser resecable

(R0, RR, reducción del tumor, OS)

Grupo 2

Pacientes con metástasis no resecable, alta carga tumoral o síntomas relacionados a este

(RR, reducción del tumor, OS)

Grupo 3

Pacientes con metástasis no resecable, enfermedad menos agresiva y asintomática

(OS, PFS)

Segmentación de pacientes en tratamiento de primera línea para CCRm con KARAS wt y resultados de Erbitux



ERBITUX mOS resultados:

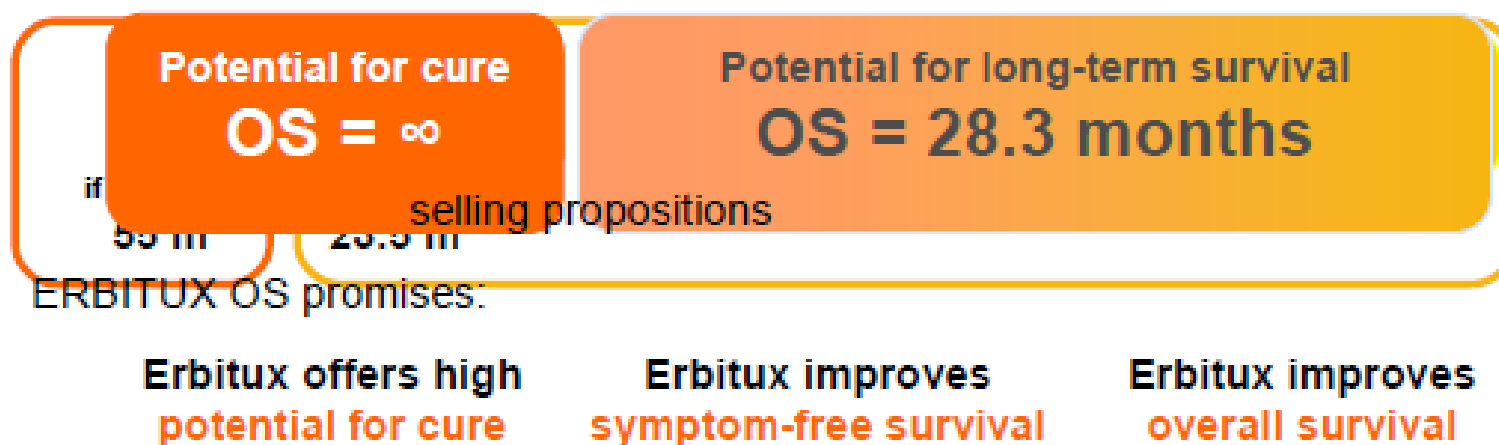


• convertidos a resecables
y resecados
→ OS ~ 55 m

OS ~ 23.5 m

• se mantuvieron no resecables
→ OS ~ 23.5 m

Segmentación de pacientes en tratamiento de primera línea para CCRm con KARAS wt y resultados prometedores de Erbitux



LOS MÉDICOS TENDRAN QUE INICIAR EL TRATAMIENTO DE TODOS LOS PACIENTES CON ERBITUX, SI DESEAN CONSEGUIR ESTOS RESULTADOS

ERBITUX – PROPOSICIONES DE VENTA

ERBITUX REDUCE LOS TUMORES, POR LO QUE PROVEE



Flujo de comunicación (reducción temprana del tumor)

Esquema

Reforzar el beneficio de
Erbixux en ajuste de 1ª línea



Comunicación del valor del análisis
de KARAS como un estándar de
diagnóstico



Mensajes

- Para pacientes con CCRm y KARAS wt el LDD es inicialmente resecaable, que han presentado cambio en la mejora "Potencial de cura"
- Para pacientes con CCRm y KRAS wt con ninguna metástasis resecaable, que ha presentado cambio en la mejora "sobrevivida a largo plazo: 28 meses" por la experiencia en la respuesta temprana del tumor.



Objetivos

En análisis KRAS puede implementarse al mismo tiempo del diagnóstico de la enfermedad

ERBITUX se debe integrarse dentro de los tratamientos para pacientes con CCRm con tumores KRAS tw



ESMO Numero de Resumen: 596P

Comunicado de Prensa

Dr. Raphaela Farrenkopf

Teléfono: + 49 6151-72 2274

Reducción temprana del tumor con terapia de 1era línea Erbitux que propicia mayor prolongación en la media de sobrevida en CCR KRAS de tipo nativo

- Un análisis más detallado del estudio CRYSTAL muestra sin precedentes la mediana de supervivencia global de 28.3 meses para pacientes que experimentaron la reducción temprana del tumor.
- Este hallazgo demuestra aún más el valor de Erbitux como primera elección, terapia de primera línea
- La correlación entre la reducción del tumor y la sobrevida a largo plazo parece ser específica a ERBITUX, ya que no se ha reportado con otras terapias en CCRm

Estudios OPUS y CRYSTAL

CETUXIMAB Y QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ANCIANOS Y JOVENES CON CÁNCER COLORRECTAL METÁSTASICO (CCRM): ANÁLISIS EN CONJUNTO DE LOS ESTUDIOS CRYSTAL Y OPUS

G.Folprecht *et al.* **ESMO # 597P**

Confidencial para Merck Serono / solo para personal de EMD Serono

Estudios OPUS y CRYSTAL

G.Folprecht *et al.* ESMO # 597P

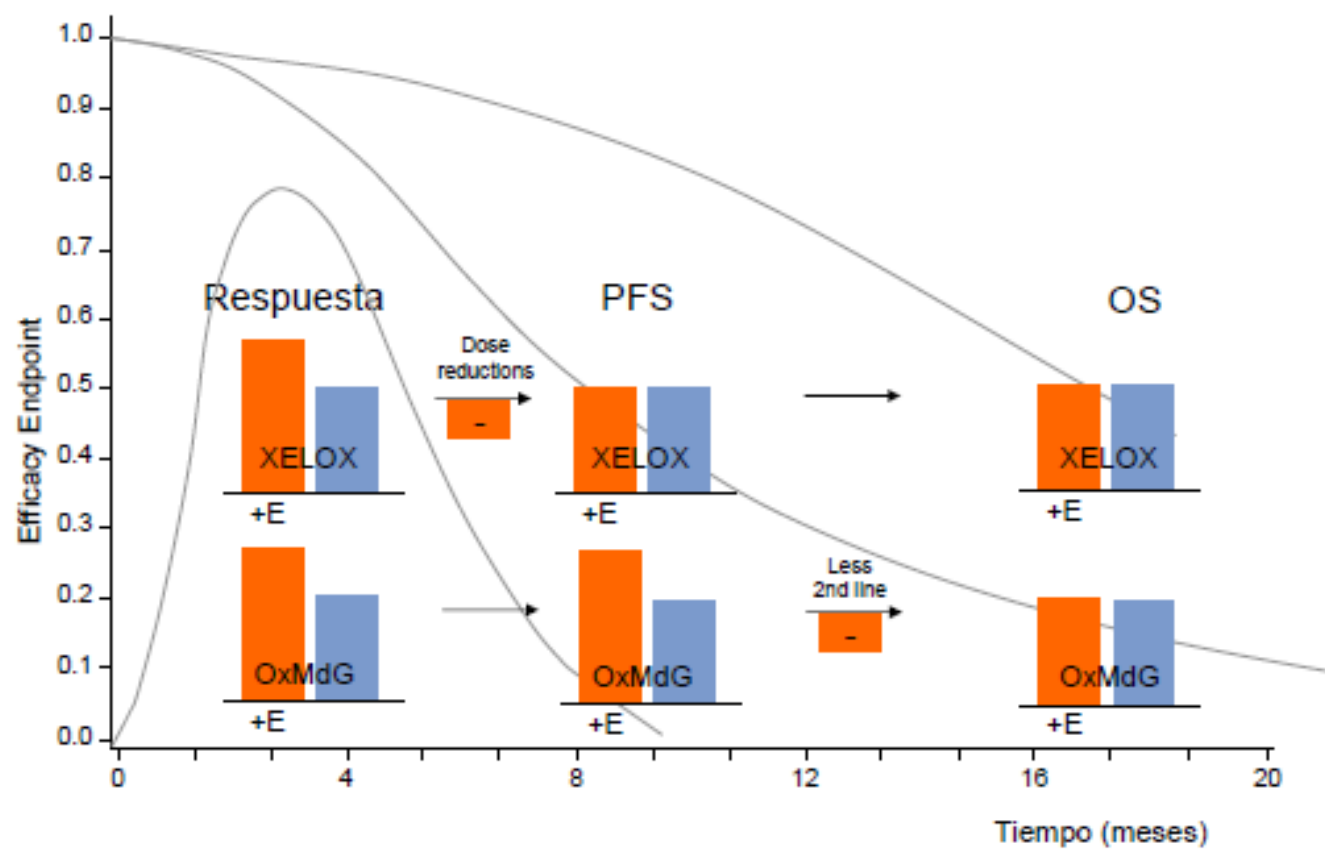
- Los datos individuales de pacientes con *KRAS* de tipo *nativo* tratados en los estudios CRYSTAL (FOLFIRI+/- Cetuximab) y OPUS (FOLFOX+/- cetuximab) se analizaron para los beneficios OS, PFS y seguridad en pacientes jóvenes (<70 años) y ancianos (≥ 70 años).
- En pacientes jóvenes con o sin cetuximab, la mediana del PFS fue de 10.0 v.s. 7.7 meses y la media OS fue de 23.6 v.s. 20.2 meses. Diferencias similares se observaron en pacientes ancianos con o sin cetuximab: PFS fue de 8.9 v.s. 7.2 meses y OS fue de 23.3 vs. 15.1 meses
- **CONCLUSIONES:** Con un corte a los 70 años, no existe mayor interferencia entre la edad y la eficacia de cetuximab en combinación con quimioterapia estándar o sobre las diferencias observadas para toxicidad.

Table Efficacy and safety in pts pooled from the CRYSTAL and OPUS studies

	Younger (<70 years) pts		Elderly (≥70 years) pts	
	Cet + CT n=320	CT n=380	Cet + CT n=78	CT n=67
Efficacy				
Median PFS (months) [95% CI]	10 [9.0–11.5]	7.7 [7.4–8.9]	8.9 [7.2–16.1]	7.2 [6.0–9.3]
Median OS (months) [95% CI]	23.6 [20.7–26.8]	20.2 [18.6–22.0]	23.3 [16.8–25.7]	15.1 [12.6–18.8]
Safety, n (%)	n=321	n=380	n=78	n=67
Grade 3/4 toxicity				
Neutropenia	100 (31.2)	90 (23.7)	26 (33.3)	24 (35.8)
Diarrhea	41 (12.8)	30 (7.9)	18 (23.1)	10 (14.9)
Fatigue	13 (4.0)	18 (4.7)	2 (2.6)	5 (7.5)
All skin toxicity	81 (25.2)	3 (0.8)	18 (23.1)	1 (1.5)
60-day mortality	7 (2.2)	8 (2.1)	1 (1.3)	2 (3.0)
Cet =cetuximab; CT= chemotherapy (FOLFIRI or FOLFOX)				

COIN en una diapositiva

EL estudio COIN



SIMPOSIO – MERCK SERONO

Tratamiento personalizado –

**Un nuevo estándar para la prolongación de la sobrevida
global en CCRm**

15:00 – 16:30, Viernes 8 de Octubre de 2010

Confidencial para Merck Serono / solo para personal de EMD Serono

SIMPOSIO – MERCK SERONO

15:00 – 16:30, Viernes 8 de Octubre de 2010

<div>Agenda</div> <div>ERBITUX[®] CETUXIMAB</div>		
Presidentes	Alberto Sobrero Eric Van Cutsem	
15:00 – 15:10	Introducción, Bienvenida	A Sobrero
15:10 – 15:35	Prolongación de la sobrevida a través de un enfoque personalizado en CCRm	C Bokemeyer
15:35 – 15:55	Impacto de la reducción del tumor en los resultados a largo plazo en CCRm	S Tejpar
15:55 – 16:15	Perspectiva sobre la resección en CCRm	WO Bechstein
16:15 – 16:30	Resumen	E V Cutsem