

Premium Selection

StudienProfil

Panitumumab plus mFOLFOX6 vs. Bevacizumab plus mFOLFOX6 als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit RAS-Wildtyp

Ergebnisse der randomisierten
Phase-III-Studie PARADIGM

Reprint
Publications



Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Prof. Dr. Volker Heinemann, München

3

Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC) Panitumumab plus mFOLFOX6 versus Bevacizumab plus mFOLFOX6 als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit *RAS*-Wildtyp

Yoshino T et al.

2022 ASCO Annual Meeting, 3.–6. Juni 2022,
Chicago, Illinois. Abstract and presentation.

J Clin Oncol 2022;40(Suppl 17): Abstract LBA1
(Oral presentation at the Plenary Session)
(redaktionell bearbeitete deutsche Fassung)

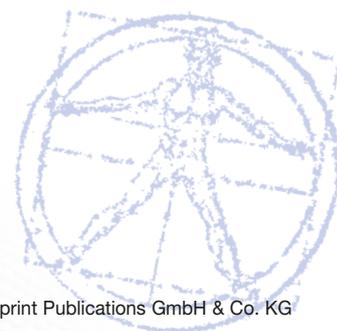
4

Expertenkommentar:

Fazit für die klinische Praxis

Prof. Dr. Sebastian Stintzing, Berlin

10



© 2022 Reprint Publications GmbH & Co. KG

Obwohl große Sorgfalt darauf verwandt wurde, den Inhalt dieser Veröffentlichung zusammenzustellen, sind der Verlag und seine Mitarbeiter nicht für den Inhalt verantwortlich und haften in keiner Weise für die Gültigkeit der Information, für etwaige Fehler, Auslassungen, Ungenauigkeiten des Originals oder der folgenden Übersetzung oder für etwaige Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten.

Jede Form der Reproduktion oder Wiedergabe dieser Publikation – auch in Auszügen – ohne vorherige schriftliche Genehmigung der Reprint Publications GmbH & Co. KG ist gesetzlich verboten.

Erstellung des Sonderdrucks mit freundlicher Unterstützung der

AMGEN
AMGEN GmbH



Prof. Dr. med.
Volker Heinemann

Stv. Direktor der Medizinischen
Klinik und Poliklinik III; Leitender
Oberarzt der interdisziplinären
onkologischen Tagesklinik F5 –
Campus Großhadern; Leitung
Arbeitsgruppe Onkologie

Vorwort

Sehr verehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) ist in den vergangenen Jahren zunehmend differenzierter und komplexer, aber damit auch erfolgreicher geworden. Dank einer multimodalen Therapie im Gesamtrahmen eines „continuum of care“, das neben der Erstlinientherapie auch die Folgetherapien einschließt, ist heute ein medianes Gesamtüberleben (OS) von teilweise deutlich über 30 Monaten erreichbar.¹

Neben der körperlichen Eignung des Patienten für eine intensive Chemotherapie, d. h. seiner „Fitness“, steht für die interdisziplinäre Planung der Therapiestrategie zunächst die Frage an, ob im individuellen Fall eine primäre oder sekundäre Resektion der Metastasen möglich erscheint. Ist dies nicht der Fall, steht als nächster Schritt eine molekulargenetische Charakterisierung des Tumors an (*RAS*- und *BRAF*-Mutationsstatus und Mikrosatellitenstatus). In retrospektiven Subgruppenanalysen randomisierter Studien wie CRYSTAL, FIRE-3, PRIME, PEAK, CALGB 80405 (alle Erstlinie) und 20050181 (Zweitlinie) verdichtete sich zudem die Evidenz, dass die Lokalisation des Primärtumors nicht nur prognostische Bedeutung hat (rechtsseitig schlechter als linksseitig), sondern im Falle von *RAS*-Wildtyp-Tumoren auch Auswirkungen auf die Wirksamkeit einer Therapie mit EGFR-Antikörpern hat. Dies lässt sich am plausibelsten damit erklären, dass bei linksseitigen Kolorektalkarzinomen häufiger der EGFR-Signalweg aktiviert und die EGFR-Liganden stärker exprimiert sind.^{2,3} Dementsprechend stellte sich heraus, dass nur linksseitige *RAS*-Wildtyp-Tumoren von einer Behandlung mit einem EGFR-Inhibitor profitierten.^{4,5} Unabhängig von der Art der kombinierten Chemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI) zeigte sich in einer Metaanalyse die EGFR-Hemmung bei dieser Krankheitskonstellation der Therapie mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab bezüglich des OS signifikant überlegen.⁵ Diese Ergebnisse fanden inzwischen auch Eingang in deutsche und internationale Leitlinien.^{1,6}

Mit der Phase-III-Studie PARADIGM, deren Ergebnisse als Late-breaking abstract auf der Plenarsitzung des diesjährigen ASCO präsentiert wurden und in der vorliegenden Premium Selection eingehend dargestellt sind, konnte die Evidenzbasis für diese Therapieempfehlung nun auch durch prospektive

Evaluierung des primären Endpunkts OS für Patienten mit linksseitigem mCRC mit *RAS*-Wildtyp bestätigt werden. Die Erstlinientherapie mit Panitumumab + mFOLFOX6 verlängerte das mediane OS gegenüber Bevacizumab + mFOLFOX6 signifikant um mehr als 3 Monate von 34,3 auf 37,9 Monate. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde dagegen nicht in gleichem Maße verlängert, wohl aber die Gesamtansprechrate von 68,6 % auf 80,2 % gesteigert. Diese Ergebniskonstellation ist konsistent mit der früherer randomisierter Studien, u. a. FIRE-3,⁷ und scheint darauf hinzuweisen, dass das PFS der Erstlinientherapie von etwas über 10 Monaten im Rahmen des „continuum of care“ unter Ausschöpfung nachfolgender Therapielinien nicht von entscheidender Bedeutung für das OS ist.⁸ So erhielten auch in PARADIGM mehr als die Hälfte der Patienten im Laufe ihrer weiteren Behandlung einen VEGF-Inhibitor und fast ein Drittel eine Rechallenge mit einem EGFR-Inhibitor. Zudem ist auch ein kausaler Zusammenhang zwischen der höheren initialen Ansprechrate bzw. der höheren Ansprechtiefe im Panitumumab-Arm von PARADIGM und der Steigerung der kurativen Resektionsrate von 11,6 % auf 18,3 % naheliegend. Erfreulich ist zudem, dass in PARADIGM keine neuen Sicherheitssignale erkennbar waren. Insgesamt sind die Ergebnisse von PARADIGM ein weiterer Beleg dafür, dass eine Chemotherapie-Dublette in Kombination mit einem EGFR-Inhibitor die bestmögliche Erstlinientherapie beim linksseitigen mCRC mit *RAS*-Wildtyp darstellt.

Ich wünsche Ihnen eine aufschlussreiche Lektüre!

- 1 Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386–1422
- 2 Missiaglia E et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014;25:1995–2001
- 3 Adams R, Maughan T. Predicting response to epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:503–18
- 4 Arnold D et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017;28:1713–29
- 5 Holch JW et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87–98
- 6 S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1, Januar 2019. AWMF-Registernummer 021/0070L
- 7 Heinemann V et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2021;124(3):587–94
- 8 Heinemann V et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2015;51(14):1927–36

Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC)

Panitumumab plus mFOLFOX6 versus Bevacizumab plus mFOLFOX6 als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit *RAS*-Wildtyp: Ergebnisse der Phase-III-Studie PARADIGM

Yoshino T, Watanabe J, Shitara K, Yamazaki K, Ohori H, Shiozawa M, Yasui H, Oki E, Sato T, Naitoh T, Komatsu Y, Kato T, Hihara M, Soeda J, Yamamoto K, Akagi K, Ochiai A, Uetake H, Tsuchihara K, Muro K

Einleitung

Erhalten Patienten mit nicht resektablem metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) zusätzlich zu einer Chemotherapie einen Antikörper, der gegen den epidermalen Wachstumsfaktor EGFR oder den vaskulären Wachstumsfaktor VEGF gerichtet ist, so verlängert dies das Gesamtüberleben (OS) auf bis zu 30 Monate.^{1,2} Retrospektive Analysen von randomisierten Studien beim mCRC mit *RAS*-Wildtyp, in denen ein EGFR-Inhibitor (EGFRi) mit Bevacizumab verglichen wurde, konnten aber nicht eindeutig die Überlegenheit des einen oder anderen Antikörpers nachweisen.^{1,3} Dies gelang erst, als man die Auswertung auf jene Patienten fokussierte, bei denen der Primärtumor auf der linken Seite des Kolorektaus lokalisiert war: In dieser Population erwies sich der therapeutische Nutzen eines EGFRi als besonders hoch.⁴ Nun wurde mit PARADIGM erstmals eine prospektive Studie durchgeführt, um die Wirkungsüberlegenheit des EGFRi Panitumumab gegenüber Bevacizumab – jeweils in Kombination mit der Chemotherapie-Dublette mFOLFOX6 – an Patienten mit *RAS*-Wildtyp und linksseitigem mCRC zu prüfen.^{5,6}

Patienten und Methoden

Studiendesign

- Bei PARADIGM handelte es um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie (Registrierungsnummer NCT02394795 auf ClinicalTrials.gov). Das Studiendesign einschließlich der Dosierungsangaben für die

beiden Studientherapien sind → **Abbildung 1** zu entnehmen.

Einschlusskriterien

- Teilnahmeberechtigt an der Studie waren erwachsene Patienten mit primär nicht resezierbarem mCRC mit *RAS*-Wildtyp (Alter ≥20 Jahre, keine vorausgegangene Chemotherapie außer einer mindestens 6 Monate zuvor abgeschlossenen adjuvanten Fluoropyrimidin-Monotherapie, ECOG Performance-Status 0–1, mindestens 1 messbarer Tumorherd, ausreichende Organfunktion und eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten).

Randomisierung

- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach Therapiezentrum, Alter (20–64 vs. 65–79 Jahre) und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) in die beiden Studiengruppen randomisiert. Die Studientherapie wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, dem Entzug der Studieneinwilligung durch den Patienten, der Beendigung aufgrund der Entscheidung des Prüfartzes oder bis zu einer kurativ intendierten Tumorresektion fortgesetzt.

Endpunkte und Statistik

- **Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS).** Hierfür war eine hierarchische Testung vorgesehen, zunächst in der linksseitigen Population; wenn der Unterschied zwischen den

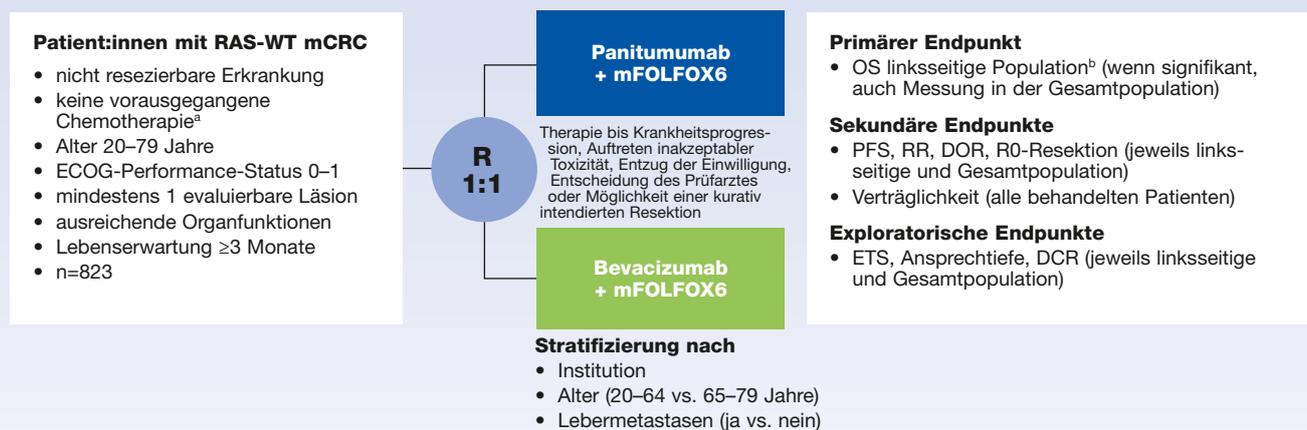
beiden Studiengruppen dabei statistische Signifikanz erreichte (2-seitiges Signifikanzniveau 0,04202), war OS auch in der Gesamtpopulation zu vergleichen (Signifikanzniveau 0,05). Zielgröße für die Auswertung des OS waren 420 Ereignisse (Todesfälle) in der linksseitigen Population.

- Sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechrate (RR), Ansprechdauer (DOR) und R0-Resektionsrate – jeweils in der linksseitigen und Gesamtpopulation evaluiert – sowie Verträglichkeit (alle behandelte Patienten). Exploratorische Endpunkte waren frühe Tumorschrumpfung (ETS), Ansprechtiefe und Tumorkontrollrate (DCR, definiert als die Rate kompletter oder partieller Remissionen oder Krankheitsstabilisierung).

Patientendisposition

- Von Mai 2015 bis Juni 2017 wurden insgesamt 823 Patienten randomisiert. Die zugewiesene Therapie erhielten schlussendlich 811 Patienten (= Sicherheitspopulation; davon 404 Panitumumab + mFOLFOX6 und 407 Bevacizumab + mFOLFOX6).
- Für die Auswertung der Wirksamkeit standen die Daten von 802 Patienten zur Verfügung (400 vs. 402); von ihnen hatten insgesamt 604 (75,3 %) einen linksseitigen Primärtumor (312/400 Patienten [78,0 %] in der Panitumumab-Gruppe und 292/402 [72,6 %] in der Bevacizumab-Gruppe).
- Stichtag für die Auswertung der Studiendaten war der 14. Januar 2022 (für OS der 10. Februar

PARADIGM: randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie



mFOLFOX6: Oxaliplatin 85 mg/m² Tag 1, L-Folinsäure 200 mg/m² Tag 1, 5-FU 400 mg/m² i.v. Tag 1, 5-FU 2400 mg/m²/d civTag 1–3, q2w.
Panitumumab: 6 mg/kg q2w; **Bevacizumab:** 5 mg/kg q2w

Abkürzungen: 5-FU = 5-Fluorouracil; civ = kontinuierliche intravenöse Infusion; DCR = Krankheitskontrollrate; DOR = Dauer des Ansprechens; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ETS = frühe Tumorschrumpfung; mCRC = metastasiertes Kolorektalkarzinom; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben; q2w = alle 2 Wochen; RR = Ansprechrate; R0 = kurative Resektion; WT = Wildtyp.

- a Eine adjuvante Fluoropyrimidin-Monotherapie war erlaubt, sofern sie >6 Monate vor Registrierung in die Studie abgeschlossen war.
- b Primärtumor im Colon descendens, Sigmoid oder Rektum.

Abbildung 1 Studiendesign von PARADIGM (eigene Darstellung auf Basis von Yoshino T et al., 2022⁵)

2022). Die mediane Beobachtungszeit für die Erfassung der Endpunkte betrug 61 Monate.

Ergebnisse

Studienpopulation

- Die wichtigsten Ausgangscharakteristika der Patienten, aufgeschlüsselt nach den beiden Studiengruppen sowie der linksseitigen und der Gesamtpopulation der Studie, sind in → **Tabelle 1** zusammengefasst.
- Panitumumab- und Bevacizumab-Gruppe waren bezüglich der erfassten Patientencharakteristika sehr ähnlich zusammengesetzt, und zwar in der linksseitigen ebenso wie in der Gesamtpopulation.

Wirksamkeit

Gesamtüberleben (OS)

- Für den primären Endpunkt OS ergab sich in der **linksseitigen Population** ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen zugunsten der Therapie mit Panitumumab + mFOLFOX6 (Median 37,9 vs. 34,3 Monate, Hazard Ratio [HR] 0,82 [95,798 % Konfidenzintervall [KI] 0,68–0,99]; p=0,031) (→ **Abbildung 2**).
- Die daraufhin vorgenommene Testung in der **Gesamtpopulation** ergab ebenfalls einen signifikanten OS-Vorteil zugunsten der Panitumumab-Therapie (Median 36,2 vs. 31,3 Monate, HR 0,84 [95 % KI 0,72–0,98]; p=0,030) (→ **Abbildung 3**).

Merkmal, n (%)	Linksseitige Population		Gesamtpopulation	
	Panitumumab + mFOLFOX6 (n=312)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n=292)	Panitumumab + mFOLFOX6 (n=400)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n=402)
Alterskategorie				
20–64 Jahre	138 (44,2)	127 (43,5)	164 (41,0)	168 (41,8)
65–79 Jahre	174 (55,8)	165 (56,5)	236 (59,0)	234 (58,2)
Weibliches Geschlecht	104 (33,3)	91 (31,2)	148 (37,0)	134 (33,3)
ECOG Performance-Status				
0	261 (83,7)	231 (79,1)	328 (82,0)	319 (79,4)
1	51 (16,3)	61 (20,9)	71 (17,8)	83 (20,6)
Lokalisation des Primarius^a				
Linksseitig	312 (100)	292 (100)	312 (78,0)	292 (72,6)
Rechtsseitig	0	0	84 (21,0)	103 (25,6)
Anz. Organe mit Metastasen				
1	155 (49,7)	147 (50,3)	196 (49,0)	194 (48,3)
≥	157 (50,3)	145 (49,7)	204 (51,0)	208 (51,7)
Lokalisation der Metastasen				
Leber	225 (72,1)	206 (70,5)	275 (68,8)	278 (69,2)
Nur Leber	90 (28,8)	89 (30,5)	105 (26,3)	113 (28,1)
Vorbehandlung				
Primäre Tumorresektion	185 (59,3)	193 (66,1)	239 (59,8)	272 (67,7)
Strahlentherapie	2 (0,6)	2 (0,7)	2 (0,5)	3 (0,7)
Adjuvante Chemotherapie ^b	17 (5,4)	16 (5,5)	22 (5,5)	20 (5,0)

^a 4 Patienten mit Panitumumab- und 7 Patienten mit Bevacizumabtherapie hatten mehrere links- und rechtsseitige Primärläsionen.

^b Erlaubt war eine adjuvante Fluoropyrimidin-Monotherapie, sofern sie mehr als 6 Monate vor Studieneinschluss abgeschlossen wurde.

Tabelle 1 Basischarakteristika der Patienten (nach Yoshino et al., 2022⁵)

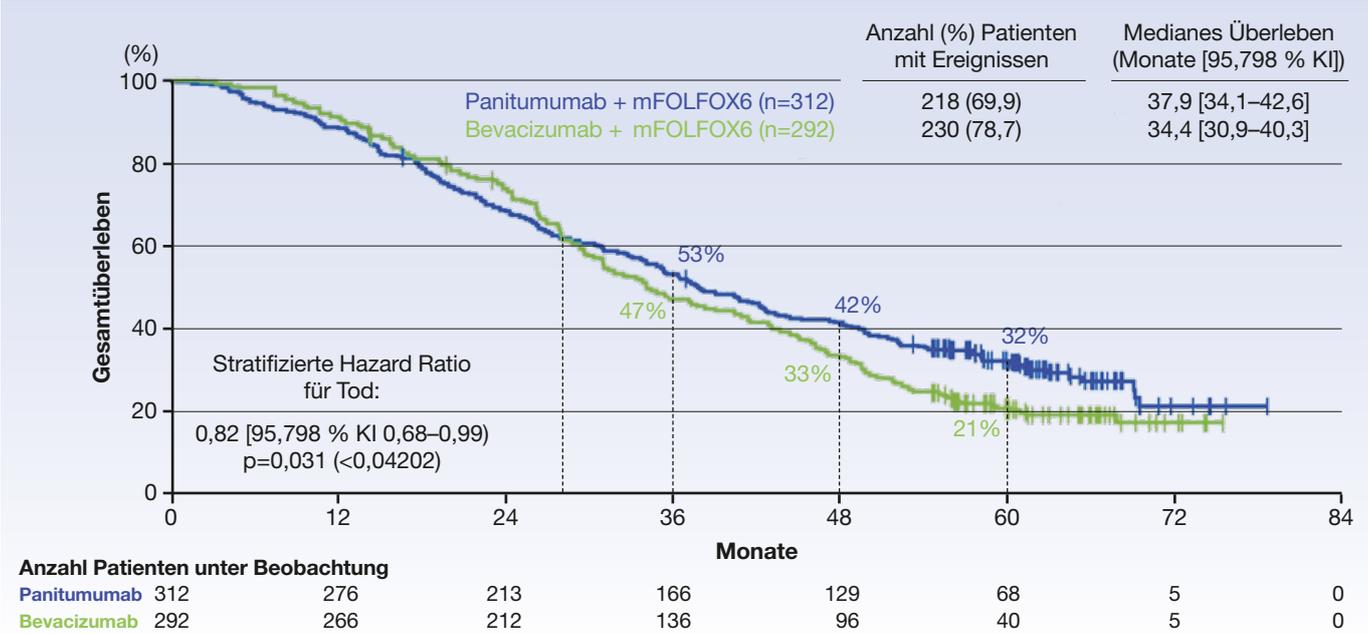


Abbildung 2 Gesamtüberleben in der Patientenpopulation mit linksseitigem Primärtumor (primärer Endpunkt 1) in PARADIGM (modifiziert nach Yoshino T et al., 2022¹⁰)

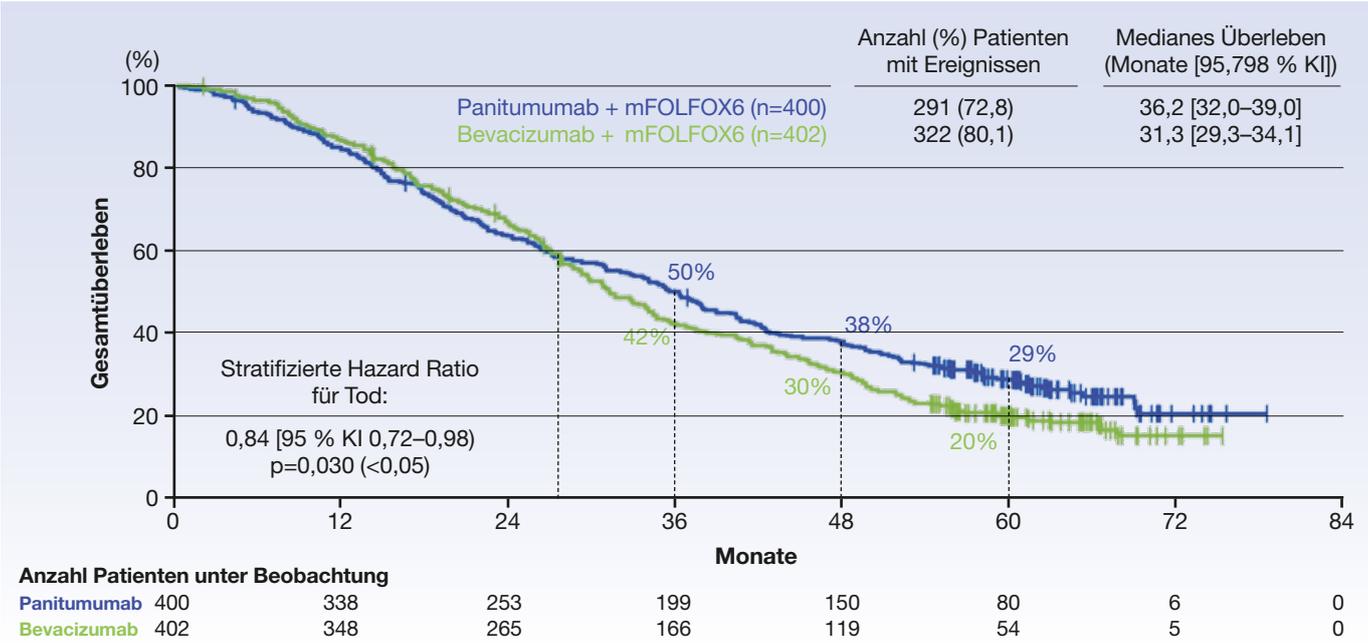


Abbildung 3 Gesamtüberleben in der gesamten Patientenpopulation (primärer Endpunkt 2) in PARADIGM (modifiziert nach Yoshino T et al., 2022¹⁰)

- Analysen von OS in Subgruppen der linksseitigen Population ergaben, dass sich die bessere Wirksamkeit der Panitumumab-Therapie tendenziell oder signifikant in fast allen Patienten-Subgruppen wiederfand.
- Eine Post-hoc-Analyse von OS in der Patientenpopulation mit **rechtsseitigen Primärtumoren** (187 Patienten) zeigte, dass die Panitumumab-Kombination auch in dieser Situation der entsprechenden Therapie mit Bevacizumab nicht signifikant unterlegen war (medianes OS 20,2 vs. 23,2 Monate; HR 1,09 [95 % KI 0,79–1,51]).

Weitere Endpunkte

- Bezüglich des **PFS** gab es nur marginale, nicht signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen, in der Gesamtpopulation ebenso wie in der linksseitigen Population. Das Gleiche galt für die **Krankheitskontrollrate (DCR)** und die **mediane Ansprechdauer (DOR)**.
- Allerdings wurde mit Panitumumab in der linksseitigen Population eine signifikant höhere **Ansprechrate** erzielt als mit Bevacizumab (80,2 % vs. 68,6 %; Differenz 11,2 % [95 % KI 4,4–17,9 %]). Auch war mit Panitumumab die **R0-Resektionsrate** wesentlich höher (in der linksseitigen Population 18,3 % [95 % KI 14,1–23,0 %] vs. 11,6 % [95 % KI 8,2–15,9]).
- Ähnlich verhielt es sich mit der **Ansprechtiefe (depth of response)**, sie betrug in der linksseitigen Population (ermittelt an Patienten mit messbaren Tumorkläsionen zu Studienbeginn) median -59,4 % mit Panitumumab vs. -43,6 % mit Bevacizumab.

Folgetherapien

- Im Rahmen der Folgetherapien (Zweit- bis Viertlinie) nach Beendigung der Studientherapie erhielt mehr als die Hälfte der Patienten mit linksseitigem Primärtumor in der Panitumumab-Gruppe einen VEGF(R)-Inhibitor (53,8 %); bei 31,1 % erfolgte eine Rechallenge mit einem EGFRi.

Verträglichkeit

- Der Intensität der Erstlinientherapie entsprechend traten bei nahezu allen Patienten beider Therapiegruppen unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Schwerwiegende therapiebedingte UE waren in der Panitumumab-Gruppe mit 17,8 % etwas häufiger als in der Bevacizumab-Gruppe mit 10,8 %, ebenso UE, die zu einer Beendigung der Studientherapie veranlassten (23,8 % vs. 18,4 % der Patienten).
- Das Spektrum von UE war in beiden Therapiegruppen ähnlich, wobei nur wirkstoffklassentypische Hautveränderungen (akneähnliche Dermatitis, trockene Haut), Nagelbettentzündungen und Hypomagnesiämie mit Panitumumab häufiger auftraten. Neue Sicherheitssignale ergaben sich in PARADIGM nicht.

FAZIT

- PARADIGM war die erste prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Erstlinientherapien Panitumumab + mFOLFOX6 vs. Bevacizumab + mFOLFOX6 bei fitten Patienten mit primär nicht resektablem mCRC mit RAS-Wildtyp.
- In der Studie wurde der primäre Endpunkt erreicht. Damit bestätigten diese prospektiven Daten die signifikante Überlegenheit von Panitumumab + mFOLFOX6 gegenüber Bevacizumab + mFOLFOX6 bezüglich des OS in der Patientenpopulation mit linksseitigem Primärtumor.
- PFS war zwar in den beiden Studienarmen vergleichbar, doch Ansprechrate und R0-Resektionsrate waren mit Panitumumab deutlich höher. Dem entsprach auch eine wesentlich größere Ansprechtiefe (maximale Tumorschrumpfung) unter der Therapie mit Panitumumab + mFOLFOX6.
- Die Nebenwirkungen beider Therapien waren größtenteils kontrollierbar. Neue Sicherheits-signale wurden nicht beobachtet.
- Diese erstmals prospektiv, in einem großen Patientenkollektiv gewonnenen Ergebnisse der PARADIGM-Studie zeigen eine beeindruckend hohe Konsistenz mit den FIRE3-, PEAK- und CALBG-Daten.
- Damit untermauert PARADIGM die entsprechenden Leitlinienempfehlungen für die Erstlinientherapie des linksseitigen mCRC mit RAS-Wildtyp, z. B. der deutschen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“.⁷

Literatur

- 1 Venook AP et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(23):2392–401
- 2 Heinemann V et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065–75
- 3 Stintzing S et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a posthoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1426–34
- 4 Arnold D et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017;28:1713–29
- 5 Yoshino T et al. Panitumumab plus mFOLFOX6 versus bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: results from the phase 3 PARADIGM trial. ASCO 2022 Annual Meeting. Abstract and presentation. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 17): Abstract LBA1
- 6 Yoshino T et al. PARADIGM study: A multicenter, randomized, phase III study of mFOLFOX6 plus panitumumab or bevacizumab as first-line treatment in patients with RAS (KRAS/NRAS) wild-type metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(3 Suppl): Abstract 85
- 7 S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1, Januar 2019. AWMF-Registernummer 021/007OL

Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung der Präsentation von

Yoshino T et al. Panitumumab plus mFOLFOX6 versus bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: results from the phase 3 PARADIGM trial. ASCO 2022 Annual Meeting. Abstract and presentation. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 17): Abstract LBA1 (oral presentation at the Plenary Session)



Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing

Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Expertenkommentar zur PARADIGM-Studie

Sehr verehrte Kolleginnen und Kollegen,

Im Rahmen der PARADIGM-Studie wurde die Frage Bevacizumab oder Panitumumab jeweils in Kombination mit einer chemotherapeutischen Dublette bestehend aus FOLFOX randomisiert, auf Phase-III-Niveau in der Erstlinientherapie, von Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) mit *RAS*-Wildtyp (*RAS*wt), getestet. Die Ergebnisse bestätigen für mich in überzeugender Weise die Resultate der deutschen FIRE-3 (AIO KRK-0306)-Studie sowie der amerikanischen CALGB-80405-Studie. Diese führten bereits zu der Empfehlung in der deutschen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom von 2019, dass Patienten mit einem linksseitigen *RAS*wt-Tumor im Rahmen der Erstlinie mit einem EGFR (epithelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)-Antikörper in Kombination mit einer chemotherapeutischen Dublette behandelt werden sollten.

Warum ist die PARADIGM-Studie, welche in Japan durchgeführt wurde, notwendig gewesen und welche zusätzlichen Erkenntnisse können in die tägliche Praxis umgesetzt werden?

Zunächst einmal ist die PARADIGM-Studie die erste Phase-III-Studie in dieser Fragestellung, welche den primären Endpunkt erreicht hat und einen Überlebensvorteil in Patienten mit linksseitigen *RAS*wt-mCRC für die Gabe eines EGFR-Antikörpers (in diesem Fall Panitumumab) gegenüber Bevacizumab prospektiv und statistisch signifikant beweist. Sowohl die FIRE-3-Studie (primärer Endpunkt Tumoransprechen (ORR)) als auch die CALGB-80405-Studie (primärer Endpunkt OS in einer KRAS Exon 2 Wildtyp-Population) verpassten jeweils ihren primären Endpunkt. Aufgrund der retrospektiven Analysen dieser beiden Vorstudien war allerdings klar, dass insbesondere die linksseitigen *RAS*wt-Tumore von der Gabe des EGFR-Antikörpers profitierten.

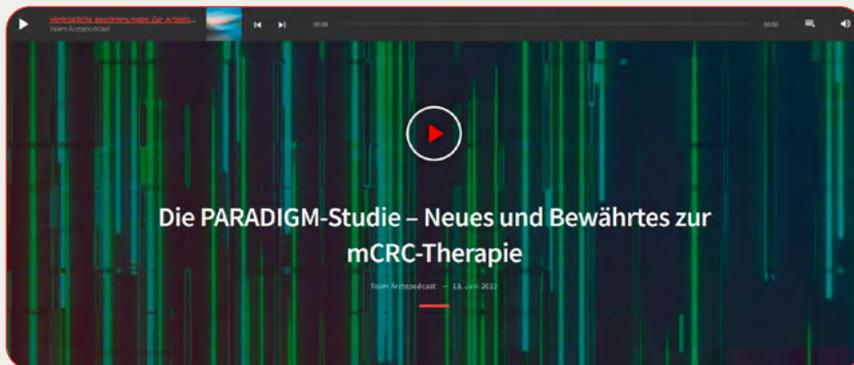
Dementsprechend wurde der Endpunkt in der PARADIGM-Studie gewählt und auch erreicht. Damit ist nun auch auf der formalen Ebene kein Zweifel mehr an der Überlegenheit der EGFR-Antikörper in der Erstlinie der linksseitigen *RAS*wt-mCRCs gegenüber Bevacizumab gegeben.

Daneben konnte die PARADIGM-Studie insbesondere die Vordaten der FIRE-3-Studie bzgl. ORR und progressionsfreien Überlebens (PFS) bestätigen. Die Gabe von Panitumumab führte gegenüber der Gabe von Bevacizumab zu einem signifikant besseren, schnelleren und tieferen Tumoransprechen (ORR, early-tumor-shrinkage (ETS) und Depth of response (DoR)). Das PFS war in beiden Armen vergleichbar, das OS wiederum, sowohl in der Gruppe der linksseitigen Tumoren als auch in der Gesamtpopulation der Studien, für die Panitumumab-Behandelten signifikant verlängert.

Der Weiteren zeigt die PARADIGM-Studie mit jeweils sehr langen medianen PFS- (linksseitig 13,2 und 13,7 Monate) und OS-Zeiten (linksseitig 34,3 und 37,9 Monate), dass PFS-Zeiten von mehr als einem Jahr und OS-Zeiten von im Median 3 Jahren prospektiv getestet erreichbar sind. Dies gibt Hoffnung für unsere Patienten, insbesondere da, wie erwartet, keine neuen Sicherheits- oder Toxizitätssignale aufgetreten sind.

Nicht zuletzt wurde durch die PARADIGM-Studie nun auch für das chemotherapeutische Backbone FOLFOX die Überlegenheit von EGFR-Antikörper gegenüber der Gabe von Bevacizumab in der Erstlinientherapie bewiesen. Dem Therapeuten stehen damit die Optionen FOLFOX/Panitumumab und FOLFIRI/Cetuximab in der Erstlinientherapie mit vergleichbar guter Evidenz zur Verfügung. ■

Die PARADIGM-Studie – Was gibt es Neues zur mCRC-Therapie?



Die randomisierte Phase-III-Studie PARADIGM war „Late-breaking abstract number 1“ auf dem ASCO 2022.

Über die Studienergebnisse und mögliche Auswirkungen auf den klinischen Alltag spricht Ärztepodcast.online mit **Prof. Sebastian Stintzing**, Berlin.



<https://aerztepodcast.online/die-paradigm-studie/>

Kurzinformation:

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Panitumumab. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Panitumumab in 5 ml bzw. 400 mg Panitumumab in 20 ml. Panitumumab ist ein voll humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure (Eisessig, zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Jeder ml des Konzentrates enthält 0,150 mmol Natrium. **Anwendungsgebiete:** Vectibix® ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit RAS-Wildtyp in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI, in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan), oder als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen. **Gegenanzeigen:** Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit einer interstitiellen Pneumonie oder Lungenfibrose. Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie bei Patienten mit RAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem RAS-mCRC-Status. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Konjunktivitis, Paronychie, Anämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, verminderter Appetit, Insomnie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Stomatitis, Konstipation, akneiforme Dermatitis, Hautausschlag, Erythem, Pruritus, trockene Haut, Fissuren der Haut, Akne, Alopezie, Rückenschmerzen, Fatigue, Pyrexie, Asthenie, Entzündung der Schleimhaut, peripheres Ödem, Gewichtsabnahme. *Häufig:* eitriger Hautausschlag, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Harnwegsinfektion, Follikulitis, örtlich begrenzte Infektion, Leukopenie, Überempfindlichkeit, Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Angstgefühl, Kopfschmerzen, Schwindel, Blepharitis, Wimpernwachstum, verstärkte Tränensekretion, okuläre Hyperämie, trockenes Auge, Augenpruritus, Irritation des Auges, Tachykardie, tiefe Venenthrombose, Hypotonie, Hypertonie, Hautrötung, Lungenembolie, Epistaxis, rektale Hämorrhagie, trockener Mund, Dyspepsie, aphthöse Geschwüre, Lippenentzündung, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hautgeschwür, Exfoliation der Haut, exfoliativer Hautausschlag, Dermatitis, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, geröteter Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, Läsionen der Haut, Hauttoxizität, Wundschorf, Hypertrichose, Onychoklasie, Nagelerkrankung, Hyperhidrose, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Schmerzen in den Extremitäten, Brustschmerzen, Schmerzen, Schüttelfrost, Abfall des Magnesiumspiegels im Blut. *Gelegentlich:* Augenentzündung, Infektion des Augenlides, anaphylaktische Reaktion, ulzerative Keratitis, Keratitis, Irritation des Augenlides, Zyanose, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus, Nasentrockenheit, aufgesprungene Lippen, trockene Lippen, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Hautnekrose, Angioödem, Hirsutismus, eingewachsener Nagel, Onycholyse, Infusionsreaktion. **Weitere Angaben: s. Fach- und Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Oktober 2021. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (Örtlicher Vertreter Deutschland: Amgen GmbH, 80992 München).**



Premium Selection

AMGEN

Impressum

Reprint Publications GmbH & Co. KG
Seeshaupter Straße 85
82541 Münsing am Starnberger See
Germany
Tel.: +49(0)8801 – 913149-0
Fax: +49(0)8801 – 913149-3

in Zusammenarbeit mit

PHARMKOMM
Grüner Weg 6
52349 Düren
Germany
Tel.: +49(0)2421 – 99469 - 39
Fax.: +49(0)2421 – 99469 - 40

DE-VBX-0622-00015