

Zweitlinientherapie mit Erlotinib (Tarceva®) beim Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom – Ergebnisse einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie in Deutschland niedergelassener Onkologen

Steffens CC, Stade; Tessen HW, Goslar; Steffen U, Wolfsburg; Eschenburg H, Güstrow;; Dörfel S, Dresden; Raack BW, Celle



Projektleitung und Auskunft:

Dr. med. Hans-Werner Tessen, Onkologische Schwerpunktpraxis,

Kösliner Strasse 10b, 38642 Goslar, Germany Tessen.Praxis@t-online.de

Hintergrund und Einführung:

Für den EGFR-Inhibitor Erlotinib (Tarceva™) konnte in der BR.21 Zulassungsstudie bei vorbehandelten Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) im Stadium II/IV ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben von 2 Monaten im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden (Shepherd et al., N Engl J Med 2005; 353:123-32).

Viele dieser Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC werden ambulant behandelt, so dass sich - als Qualitätssicherung - die Frage stellte, ob auch in Onkologischen Praxen die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse neuer Therapieoptionen reproduziert werden können. Dabei geht es sowohl um das Ansprechen als auch um den Umgang mit Nebenwirkungen, sowie die Vermeidung von Therapieunterbrechungen und -verschiebungen.

Wir berichten über die Ergebnisse einer offenen, nicht-interventionellen Untersuchung aus über 28 onkologischen Praxen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Erlotinib in der second Line beim NSCLC II/IV. In dieser Analyse werden die mit Erlotinib erzielten Ergebnisse im Sinne einer Kohortenstudie denen einer klassischer Chemotherapie gegenübergestellt, um zugleich Rückschlüsse auf Behandlungsmuster im onkologischen Praxisalltag zu erhalten.

Patienten und verwendete Methoden:

In die Auswertung wurden Patienten mit einem NSCLC im Stadium II/IV nach Erstlinien-Therapie aufgenommen, die als Second-line Therapie auf Grundlage der Therapieentscheidung des Arztes entweder Erlotinib oder eine Standard-Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbine) erhielten. 140 Patienten wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten dokumentiert: 105 Patienten mit Erlotinib und 35 Patienten mit verschiedenen Standard-Chemotherapien.

Ein Überblick über den Patientenstatus des Projektes findet sich in **Tabelle 1**.

Patientenkollektiv (n=100)	Erlotinib				Standardchemotherapie Taxan vs. Vinorelbine			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anzahl dokumentierter Patienten	105		16		19			
Geschlecht (Verhältnis Männer/Frauen in %)	(64/36)				(83/17)			
Alter bei Therapiebeginn (median)	67 Jahre				69 Jahre			
35-50 Jahre	7	7%	2	12,5%	-	0%		
50-70 Jahre	66	63%	12	75%	10	53%		
> 70 Jahre	32	30%	2	12,5%	9	47%		
Allgemeinzustand (nach ECOG)								
ECOG 0	4	4%	1	6%	-	0%		
ECOG 1	63	60%	6	38%	13	68%		
ECOG 2	36	34,5%	9	56%	6	32%		
Histologie								
Adenokarzinom (incl. Adenoid-zylindrischer Subtyp)	61*	58%	17	48%				
Plattenepithelkarzinom	27	26%	15	43%				
Großzelliges Bronchialkarzinom	13	12%	2	6%				
Undifferenziertes Karzinom	1	1%	-					
unbekannt	3	3%	1	3%				
Nikotinstatus								
Raucher (aktuell bzw. früher)	48	46%	13	37%				
Nichtraucher	34	32%	16	46%				
unbekannt	23	22%	6	17%				
Metastasenbefall (multipel, d.h. > 1 Organ)	38	40,5%	16	46%				
Vorbehandlungen								
Vorausgegangene OP (Primärtumor)	30	28,5%	4	11%				
Vorausgegangene Bestrahlung	15	15%	3	9%	**			
Platinhaltige Erstlinientherapie ***	70	71%	8	75%	11	58%		

* Adenoid-zylindrischer Subtyp; n=2 sowie Bronchoalveoläres Karzinom n=2

** n=32

*** Keine Angaben zur Erstlinientherapie bei vier Patienten der Chemotherapiegruppe (n=101). Ansonsten erhielten die Patienten entweder Platinfreie Kombinationen (z.B. Docetaxel-Gemcitabin) oder zytostatische Monotherapien, zumeist Antimetaboliten (Gemcitabin) oder Vinorelbine (Vinorelbine).

Tabelle 1: Übersicht zu den Patientencharakteristika beider Kohorten

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurden das Auftreten von Tumorprogression (radiologisch wie klinisch) sowie das Gesamtüberleben herangezogen. Hierfür wurde das Progressionsfreie Überleben als Intervall vom Beginn der Therapie bis zum Auftreten einer Progression, bzw. eines Rezidives nach zwischenzeitlicher Remission definiert. Für Patienten, bei denen kein Ereignis dokumentiert werden konnte, wurde auf das Todesdatum bzw. das Datum der letzten Beobachtung zensiert. Das Gesamtüberleben wurde als Intervall vom Beginn der Therapie bis zum Eintritt des Todes definiert; bei Patienten, bei denen kein Ereignis dokumentiert werden konnte, wurde das letzte Beobachtungsdatum gesetzt.

Nebenwirkungen wurden tabellarisch unter Zuhilfenahme der MedDRA-Klassifizierung der Organklassen und der Common Toxicity Criteria (CTCAE v.3.0) des US-amerikanischen National Cancer Instituts klassifiziert.

Disclaimer – Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

- Anstellungsverhältnis oder Führungsposition
Keine
- Beratungstätigkeit
Dr. Steffens: Roche Pharma AG, Lilly Deutschland GmbH
- Aktienbesitz
Nein

Ergebnisse:

Die Daten von 105 Patienten, die mit Erlotinib und von 35 Patienten, die mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt wurden, sind im Folgenden dargestellt.

Therapie-Erfolg

Der Therapie-Erfolg wurde durch radiologische Untersuchungen kontrolliert und als 'Best response' beurteilt mit folgenden Ergebnissen für die Erlotinib-Gruppe:

- komplette Remission (CR) bei einem Patienten,
 - 10,5% der Patienten zeigten ein partielles Ansprechen (PR; n=11) (im Vergleich BR 21 9%),
 - bei 26,5% der Patienten lag eine stabile Erkrankung ('No change', NC) vor,
 - bei 49,5% der Patienten war es zu einer Progression gekommen.
- Bei 12,5% der Patienten konnte radiologisch der Behandlungserfolg nicht bewertet werden, u.a. wegen fehlender messbarer Tumorfazies.

In der Vergleichsgruppe der chemotherapeutisch (CTX) behandelten Patienten konnte:

- bei zwei Patienten (5,5%) eine partielle Remission (PR) erreicht werden.
- Bei 36% der Pat. wurde ein 'NC' dokumentiert,
- bei 28% der Pat. eine Tumorphase.

Radiologisch nicht auswertbar waren 28% der Patienten.

Die mittlere Remissionsdauer der elf mit 'PR' bewerteten Patienten in der Erlotinib-Gruppe betrug 46 Wochen, die der beiden CTX-Responder 14 Wochen. Bei dem Patienten mit komplettem Ansprechen betrug die Remissionsdauer bisher 76 Wochen.

Das mediane Progressionsfreie Überleben betrug:

- bei den mit Erlotinib behandelten Patienten 3,3 Monate (14,5 Wochen) (im Vergleich 10 Wochen BR 21),
- bei einer konventioneller Chemotherapie 2,4 Monate (10,5 Wochen).

Das mediane Gesamtüberleben (OS, vgl. **Abbildung 1** für die Erlotinib-Kohorte) zeigte gleichfalls Vorteile für die Erlotinib-Behandlungsgruppe:

- 6,1 Monate (26,5 Wochen) für Erlotinib (im Vergleich 6,7 Monate in der BR 21 Studie)

4,9 Monate (21,3 Wochen) im Falle der konventionellen Chemotherapien. Das mediane Gesamtüberleben der insgesamt zwölf Patienten mit kompletter bzw. partieller Remission unter Erlotinib betrug 16,9 Monate (73,5 Wochen).

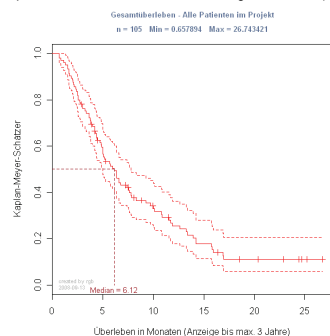


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Erlotinib-Gruppe. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 84 Patienten dieser Behandlungsgruppe verstorben.

Patienten mit CR/PR/NC (n=40) profitierten im Median ca. 9 Monate von der Erlotinib Therapie. Die mittlere Therapiezeit war bei mit Erlotinib behandelten Patienten (18 Wochen) länger als bei einer Therapie mit Taxanen bzw. Vinorelbine (11 bzw. 9 Wochen).

Therapiebeendigung: Nur 7% der mit Erlotinib behandelten Patienten (n=7) verweigerten die Therapiefortführung bzw. brachen die Therapie auf Grund aufgetretener Nebenwirkungen ab, wogegen in der Gruppe der Patienten mit konventioneller Chemotherapie über 19% vorzeitig die Therapie abbrachen.

Therapieunterbrechungen und -verschiebungen: In der Erlotinib-Gruppe wurde in 17 Fällen eine Dosisreduktion notwendig (150 mg täglich auf 100 mg täglich), in der Mehrzahl der Fälle (11 von 17) aufgrund nicht-hämatologischer Nebenwirkungen. Die häufigsten Gründe waren kutane Nebenwirkungen (vor allem Rash). Nur bei einem Patienten war eine einwöchige Therapieunterbrechung notwendig. Bei den CTX-behandelten Patienten wurde in drei Fällen – allesamt Docetaxel betreffend – eine Dosisreduktion notwendig. In einem weiteren Fall (Paclitaxel) wurde die Therapie einmalig unterbrochen. Therapieverschiebungen von einer Woche und mehr waren in der gesamten CTX-Gruppe bei 12 Patienten erforderlich, bzw. bei 15% aller verabreichten Zyklen.

- Honorare
Keine
- Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen
Keine
- Gutachterstätigkeit
Keine
- Andere finanzielle Beziehungen
Keine

Nebenwirkungen (NW):

In der Erlotinib-Gruppe war der Rash, als Leitsymptom der kutanen Toxizität von EGFR-Inhibitoren, die häufigste NW (44% Grad I-II, 9% Grad III), gefolgt von Diarrhöen (27% Grad I-II, 9% Grad III-IV), (tumorbedingten) Schmerzen (25% Grad I-IV) und Übelkeit (24% Grad I-III). Eine Übersicht aller aufgetretenen NW bietet **Tabelle 2**.

Nebenwirkungen	Grad I-II		Grad III		Grad IV	
	n	%	n	%	n	%
Behandlungsgruppe Erlotinib (n=105)						
Hämatologisch						
Anämie	28	27%	1	1%	1	1%
Leukopenie	5	5%	1	1%	-	-
Thrombopenie	1	1%	1	1%	-	-
Nicht-hämatologisch						
Haut (Rash)	50	48%	13	12%	1	1%
Diarrhöe	28	27%	6	6%	-	-
Schmerz	15	14%	5	5%	1	1%
Übelkeit	15	14%	2	2%	-	-
Erbrechen	11	11%	3	3%	-	-
Lungenfunktion	10	10%	1	1%	-	-
Dyspnoe	6	6%	2	2%	1	1%
Klin. Chemie (AP)	8	8%	1	1%	-	-
Klin. Chemie (SGOT/SGPT)	9	9%	-	-	-	-
Klin. Chemie (Serum-Kreatinin)	9	9%	-	-	-	-

Tabelle 2: Tabellarische Aufstellung der hämatologischen sowie der 10 am häufigsten aufgetretenen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen, geordnet nach fallender Schwere und Häufigkeit (Grad I/II vs. Grad III/IV), aller mit Erlotinib behandelten Patienten (ohne Kausalitätsbetrachtung)

Die aufgetretenen Nebenwirkungen in der Gruppe der chemotherapeutisch behandelten Patienten lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Posters noch nicht komplett ausgewertet vor und werden im Rahmen einer abschließenden Auswertung präsentiert.

Rash und Überleben

Das beobachtete Gesamtüberleben korreliert mit dem Auftreten und der Stärke des Rash, wie in **Abbildung 2** dargestellt.

Überleben ohne Rash: 4,0 Monate
Überleben mit Rash Grad I: 5,9 Monate
Überleben mit Rash Grad II: 7,8 Monate
Überleben mit Rash Grad III: 12,1 Monate
Überleben mit Rash Grad IV: 16,9 Monate

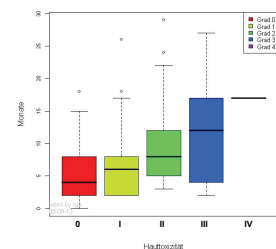


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Rash (Grad 0, I, II, III und IV) und Gesamtüberleben in der Erlotinib-Behandlungsgruppe (Box-and-Whisker Plot)

Zusammenfassung und Diskussion:

Die Daten aus 28 Onkologischen Praxen zeigen, dass sich bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium II b/IV durch den Einsatz von Erlotinib in second line ähnliche Wirksamkeit erzielen lässt wie in der Zulassungsstudie BR 21. Darüber hinaus ist zu sehen, dass Erlotinib in second line einer konventionellen Mono-Chemotherapie mehr als ebenbürtig ist. In beiden Behandlungskohorten lag der Anteil der Patienten mit einem schlechten Performance Status (ECOG ≥ 2) über 40% - und somit deutlich höher als z.B. in der BR.21 Zulassungsstudie (26%).

Verglichen mit der Chemotherapiegruppe zeigen sich in der Erlotinib-Gruppe längere Therapiezeiten, eine geringere Rate von nebenwirkungsbedingten, vorzeitigen Therapie-Beendigungen und weniger Therapie-Verschiebungen. Wie bereits in einer gepoolten Analyse der Erlotinib-Zulassungsstudien (Wacker et al., Clin Cancer Res 2007; 13: 3913-21) aufgezeigt, korrelierte auch in dieser Beobachtungsstudie die Entwicklung von Rash mit einer längeren Überlebenszeit. Rash könnte für den Onkologen ein Marker sein, Patienten zu identifizieren, die möglicherweise lange und gut von einer Erlotinib-Therapie profitieren. Trotz dieser subjektiv unangenehmen Nebenwirkung kann diese Erkenntnis den Patienten zur Fortführung der Therapie motivieren.