

Erlotinib (Tarceva®) in der Zweitlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms – eine nicht-interventionelle Untersuchung niedergelassener Onkologen in Deutschland

Tessen HW, Goslar; Steffen U, Wolfsburg; Eschenburg H, Güstrow; Steffens CC, Stade; 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 III/IV ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden (Shepherd et al., N Engl J Med 2005; 353:123-32).

Viele dieser Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC werden ambulant behandelt, so dass sich - im Sinne einer Qualitätssicherung - die Frage stellt, ob auch in Onkologischen Praxen die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse neuer Therapieoptionen reproduziert werden können, sowohl im Umgang mit Nebenwirkungen als auch der Vermeidung von Therapieunterbrechungen und -verschiebungen.

Wir berichten über die Ergebnisse einer offenen, nicht-interventionellen Untersuchung aus über 20 onkologischen Praxen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Erlotinib bei vorbehandelten Patienten mit einem NSCLC im Stadium III/IV. In dieser Zwischenanalyse werden die mit Erlotinib erzielten Ergebnisse im Sinne einer Kohortenstudie denen einer klassischen 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 III/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. 100 Patienten wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten dokumentiert: 65 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 | % |
| Anzahl dokumentierter Patienten | 65 | | 16 | 19 |
| Geschlecht (Verhältnis Männer/Frauen in %) | (66/34) | | (83/17) | |
| Alter bei Therapiebeginn (median) | 68 Jahre | | 69 Jahre | |
| 35-50 Jahre | 3 | 5% | 2 | 12,5% |
| 50-70 Jahre | 40 | 61% | 12 | 75% |
| > 70 Jahre | 22 | 34% | 2 | 12,5% |
| Allgemeinzustand (nach ECOG) | | | | |
| ECOG 0 | 2 | 3% | 1 | 6% |
| ECOG 1 | 36 | 55,5% | 6 | 38% |
| ECOG 2 | 27 | 41,5% | 9 | 56% |
| Histologie | | | | |
| Adenokarzinom (incl. Adenozytischer Subtyp) | 33* | 51% | 17 | 48% |
| Plattenepithelkarzinom | 19 | 29% | 15 | 43% |
| Großzelliges Bronchialkarzinom | 13 | 20% | 2 | 6% |
| unbekannt | 0 | 0% | 1 | 3% |
| Nikotinstatus | | | | |
| Raucher (aktuell bzw. früher) | 28 | 43% | 13 | 37% |
| Nichtraucher | 19 | 29% | 16 | 46% |
| unbekannt | 18 | 28% | 6 | 17% |
| Metastasenbefall (multipel, d.h. > 1 Organ) | 25 | 38,5% | 16 | 46% |
| Vorbehandlungen | | | | |
| Vorausgegangene OP (Primärtumor) | 20 | 31% | 4 | 11% |
| Vorausgegangene Bestrahlung | 6 | 9% | 3 | 9% |
| Platinhaltige Erstlinientherapie *** | 46 | 70% | 8 | 20% |

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 zensiert.

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.

Ergebnisse:

In diese Zwischenanalyse einbezogen wurden die Daten von 65 Patienten, die mit Erlotinib und von 35 Patienten, die mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt wurden.

Therapie-Erfolg

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

- partielles Ansprechen von 4,5% der Patienten (n=3),
 - bei 25% der Patienten lag eine stabile Erkrankung ('No change', NC) vor,
 - bei 52% der Patienten war es zu einer Progression gekommen.
- Bei 18,5% der Patienten konnte radiologisch der Behandlungserfolg nicht bewertet werden, u.a. wegen fehlender messbarer Tumorläsionen.

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 Tumorprogression.
- Radiologisch nicht auswertbar waren 28% der Patienten.

Die mittlere **Remissionsdauer** der drei mit 'PR' bewerteten Patienten in der Erlotinib-Gruppe betrug 43 Wochen, die der beiden CTX-Responder 14 Wochen.

Das mediane **Progressionsfreie Überleben** lag

- bei den mit Erlotinib behandelten Patienten bei 2,8 Monaten (12 Wochen),
- bei einer konventioneller Chemotherapie bei 2,4 Monaten (10,5 Wochen).

Das mediane **Gesamtüberleben** (OAS, vgl. **Abbildung 1** für die Erlotinib-Kohorte) war für beide Behandlungsgruppen gleich:

- Für Erlotinib 5,0 Monate (21,7 Wochen),
 - bei der konventionellen Chemotherapie 4,9 Monate (21,3 Wochen).
- Das Gesamtüberleben der drei Patienten mit partieller Remission unter Erlotinib betrug 12, 14,2 bzw. 17,5 Monate.

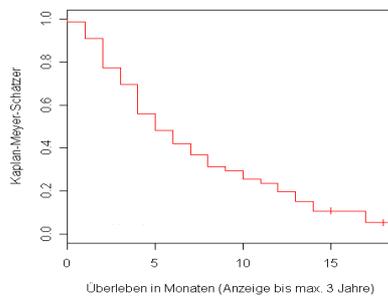


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Erlotinib-Gruppe. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 52 Patienten dieser Behandlungsgruppe verstorben.

Patienten mit CR/PR/NC profitierten ca. 9 Monate von der Erlotinib Therapie.

Die **Therapiedauer** war bei mit Erlotinib behandelten Patienten (15 Wochen) länger als bei einer Therapie mit Taxanen bzw. Vinorelbine (11 bzw. 9 Wochen).

Therapiebeendigung: Nur 8% der mit Erlotinib behandelten Patienten (n=5) verweigerten die Therapiefortführung aus Toxizitäts-Gründen. Dagegen brachen in der konventionellen Chemotherapie-Gruppe über 19% der Patienten vorzeitig die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Therapieunterbrechungen und -verschiebungen:

In der Erlotinib-Gruppe wurde in 12 Fällen eine Dosisreduktion notwendig (150 mg täglich auf 100 mg täglich), in der Mehrzahl der Fälle (9 von 12) 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.

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 | | Grad II | | Grad III | | Grad IV | |
|-----------------------------------|--------|------|---------|------|----------|------|---------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Hämatologisch | | | | | | | | |
| Anämie | 15 | 23% | 5 | 8% | 1 | 1,5% | 1 | 1,5% |
| Leukopenie | 1 | 3% | - | - | 1 | 1,5% | - | - |
| Thrombopenie | - | - | - | - | 1 | 1,5% | - | - |
| Nichthämatologisch | | | | | | | | |
| Schmerz | 7 | 11% | 3 | 5% | 5 | 8% | 1 | 1,5% |
| Haut (Rash) | 14 | 22% | 15 | 23% | 6 | 9% | - | - |
| Diarrhöe | 13 | 20% | 5 | 8% | 5 | 8% | - | - |
| Dyspnoe | 4 | 6% | - | - | 2 | 3% | 1 | 1,5% |
| Erbrechen | 6 | 9% | 4 | 6% | 3 | 5% | - | - |
| Übelkeit | 11 | 17% | 2 | 3% | 2 | 3% | - | - |
| Appetit | - | - | - | - | - | - | 1 | 1,5% |
| Klin. Chemie (AP) | 3 | 5% | 3 | 5% | 1 | 1,5% | - | - |
| Obstipation | 2 | 3% | - | - | 1 | 1,5% | - | - |
| Allergie | 2 | 3% | 1 | 1,5% | 1 | 1,5% | - | - |
| Allopezie | 1 | 1,5% | 1 | 1,5% | 1 | 1,5% | - | - |
| Ödeme | - | - | - | - | 1 | 1,5% | - | - |
| Klin. Chemie (SGOT/SGPT) | 7 | 11% | 1 | 1,5% | - | - | - | - |
| Lungenfunktion | 5 | 8% | 2 | 3% | - | - | - | - |
| Klin. Chemie (Serum-Kreatinin) | 6 | 9% | - | - | - | - | - | - |
| Periphere/Zentrale Neurotoxizität | 2 | 3% | 1 | 1,5% | - | - | - | - |
| Stomatitis | 3 | 5% | - | - | - | - | - | - |
| Fieber | 2 | 3% | - | - | - | - | - | - |
| Infektion | - | - | 1 | 1,5% | - | - | - | - |
| PPE | - | - | 1 | 1,5% | - | - | - | - |
| Herzfunktion | 1 | 1,5% | - | - | - | - | - | - |
| Klin. Chemie (Bilirubin) | 1 | 1,5% | - | - | - | - | - | - |
| Vertigo | 1 | 1,5% | - | - | - | - | - | - |

Tabelle 2: Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen – geordnet nach fallender Schwere und Häufigung (Grad III/IV vs. Grad III), jedoch ohne Berücksichtigung der Kausalität – aller mit Erlotinib behandelten Patienten

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.

Kutane Nebenwirkungen und Überleben

Das beobachtete Gesamtüberleben korreliert mit dem Auftreten und der Schwere kutaner Nebenwirkungen (Rash), wie in **Abbildung 2** dargestellt.

Überleben ohne Rash: 4,3 Monate
Überleben mit Rash Grad I: 4,7 Monate
Überleben mit Rash Grad II: 5,8 Monate
Überleben mit Rash Grad III: 12,1 Monate

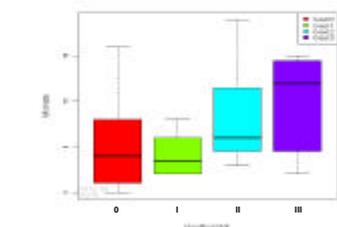


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Rash (Grad 0, I, II und III) und Gesamtüberleben in der Erlotinib-Behandlungsgruppe (Box-and-Whisker Plot)

Zusammenfassung und Diskussion:

Die Daten aus über 20 Onkologischen Praxen zeigen, dass sich bei vorbehandelten Patienten mit einem NSCLC im Stadium III/IV durch den Einsatz von Erlotinib-mono akzeptable Gesamtüberlebenszeiten erzielen lassen, die denen einer konventionellen Mono-Chemotherapie entsprechen. In beiden Behandlungskohorten lag der Anteil der Patienten mit einem schlechten AZ (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 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 kutanen Nebenwirkungen mit einer längeren Überlebenszeit. Kutane Nebenwirkungen können für den Onkologen ein Marker sein, Patienten zu identifizieren, die möglicherweise lange und gut von einer prolongierten Erlotinib-Therapie profitieren. Trotz dieser subjektiv unangenehmen Nebenwirkung, kann diese Erkenntnis den Patienten zur Fortführung der Therapie motivieren.