

## Fortgeschrittenes NSCLC / TK-Inhibitor bei EGFR-Mutationen

**Verlängertes PFS plus verbesserte Lebensqualität**

Bei europäischen Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen ihres fortgeschrittenen Lungenkarzinoms (NSCLC) hat erstmals die Erstlinientherapie mit einem EGFR-TKI wesentliche Überlebensvorteile gezeigt. Dies zeigte eine Phase-III-Studie (EURTAC) mit Erlotinib versus Standardchemotherapie, welche bei einer Zwischenanalyse aufgrund des erreichten primären Endpunkts – progressionsfreien Überlebens (PFS) von über einem Jahr – vorzeitig beendet wurde. Weitere neue Studienresultate untermauern die neue Strategie in der Erstlinienbehandlung bei diesen Tumoren.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wird die EGFR-Mutationstestung des Tumors zu einem wichtigen Kriterium für den Einsatz eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) wie Erlotinib und Gefitinib in der Erstlinie, so eine «provisional clinical opinion» der ASCO nach Analyse von 5 bedeutsamen randomisierten NSCLC-Studien (1). Etwa 10 bis 15% der westlichen und 30% der asiatischen Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge sind von aktivierenden EGFR-Mutationen betroffen. Ältere Studien hatten gezeigt, dass insbesondere Frauen, Nichtraucher und Asiaten von einer TKI-Therapie profitieren.

Erlotinib (Tarceva®) ist der einzige in Europa sowie in Nordamerika zugelassene TKI in der Erhaltungs- sowie in der Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus. Aktuell ist die europäische Zulassung auch für die Erstlinientherapie bei Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen beantragt, um den betroffenen Patienten die frühe Behandlung mit Erlotinib zu ermöglichen.

**EURTAC: Progressionsrisiko um 63% verringert**

Die prospektive, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie EURTAC (= European Randomized Trial of Tarceva vs. Chemotherapie) hat als erste Studie den Einsatz des TKI bei europäischen NSCLC-Patienten, die diese Mutationen aufweisen, untersucht. Die Resultate im Update stellte Studienleiter R. Rosell, Barcelona, von der Spanish Lung Cancer

Group vor (2): 174 Patienten mit Stadium IIIB/IV-NSCLC und EGFR-Mutation, welche nicht chemotherapeutisch vorbehandelt waren, wurden randomisiert und erhielten entweder Erlotinib (oral, 150 mg/Tag) oder eine platinbasierte Chemotherapie (intravenös, q 3 Wochen x 4 Zyklen). Primärer Endpunkt war das PFS (Interimanalyse nach 88 Wochen); zu sekundären Endpunkten gehörten objektive Responderate (ORR), Gesamtüberleben (OS), Sicherheit, Lebensqualität.

Die Studienresultate im vorgestellten Update von Januar 2011 bestätigten die erste Analyse (August 2010), welche ein signifikant verbessertes medianes PFS gegenüber der Chemotherapie festgestellt hatte. Das Progressionsrisiko war um 63% reduziert (Hazard Ratio= 0,37; KI = 0,25–0,54). Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht, Performance Status, Raucheranamnese, Lokalisation der Mutation) zeigten, dass alle Gruppen von der oralen Erlotinibtherapie profitierten, besonders markant war aber der Nutzen bei den Nichtrauchern. In der Update-Analyse betrug die mediane ORR 50% (vs. 13%), die Krankheitskontrollrate 68% (vs. 57%). Die Daten zum medianen OS sind wegen des Cross-over-Effekts nach Studienende noch unreif. Die Nebenwirkungen entsprachen früheren Untersuchungen (Grad 3–4 bei 34 vs. 60 Pat.) und waren gegenüber der Chemotherapie deutlich geringer.

**OPTIMAL bei Asiaten**

Die ähnlich konzipierte OPTIMAL-Studie (3) wurde mit einer asiatischen Patientengruppe mit aktivierter EGFR-Mutation

des Tumors durchgeführt. Ein entsprechendes Patientenkollekt (n= 165) enthielt randomisiert entweder Erlotinib oder Gemcitabin plus Carboplatin. Die ebenfalls im Januar 2011 erhobene Update-Analyse bestätigte bei diesem Klientel das signifikant höhere mediane PFS der ersten Analyse unter dem Studienmedikament mit einer Dauer von 13,7 versus 4,6 Monaten (HR: 0,164; KI 0, 105–0,256). Zudem zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter Erlotinib.

**FIELT bei Europäern findet Subgruppendetails**

Die belgische FIELT-Phase-II-Studie (4), prospektiv, einarmig, Genotyp-basiert und multizentrisch konzipiert, wollte feststellen, ob und bei welcher Subgruppe europäischer NSCLC-Patienten (Kaukasien) die Erstlinientherapie mit Erlotinib ebenso markant wirkt wie bei Asiaten. Von den 247 nach EGFR-Mutationsstatus gescreenten Patienten mit Adenokarzinomen waren 64 Patienten (28%) EGFR-mutationspositiv; diese erhielten Erlotinib bis zur Krankheitsprogression respektive inakzeptabler Toxizität. Primärer Endpunkt war 70% PFS nach 3 Monaten. Resultate: Von den 46 nachbeobachteten Patienten waren 38 Frauen im medianen Performance-Stadium 1 (n = 41 im Stadium IV, 4 Stadium IIIB). Sie hatten EGFR-Mutationen ihres Tumors meist auf Exon 19 und 21 (n= 27 bzw. 15). Der Großteil (n= 38) hatte nie geraucht, 7 waren frühere Raucher, 1 war aktueller Raucher. Das PFS nach 3 Monaten bei diesem Klientel erreichte 83% und lag nach 6 Monaten noch bei 74%. Die aktuelle Analyse ergab, dass die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) mehr als 13 (11 bis 15) Monate und das mediane OS mehr als 26 (19 bis 33) Monate bei diesem Klientel erreichte. Die Langzeitverträglichkeit des TKI wurde als gut bewertet. Damit entsprach das Resultat dem ähnlich konzipierter Studien.

SAKK 7561 – Phase-II-Studie auf dem ASCO-Jahrestreffen

**Bevacizumab/Erlotinib plus Chemotherapie firstline**

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) untersuchte in der Erstlinientherapie die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Bevacizumab/Erlotinib (B; E), gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie (CT) bei Krankheitsprogression (6). Hier zeigten sich vielversprechende Ergebnisse bei erniedrigter Toxizität. Hintergrund war, dass die aktuelle platinbasierte Standardchemotherapie keine zufriedenstellenden Ergebnisse bei NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV bringt. Als Erstlinientherapie gilt nach den meisten Guidelines (ESMO, NCCN [USA]) die Kombination CT plus Bevacizumab. 103 Patienten (101 auswertbar) mit diesen Tumorcharakteristika, Performance-Stadium 0-1, keine Hirnmetastasen erhielten in der Einzelarmstudie die Kombination B plus E und bei Krankheitsprogression (bzw. nicht akzeptabler Toxizität) eine CT aus Gemcitabine plus Cisplatin oder Carboplatin. Primärer Endpunkt war die Krankheitsstabilitätsrate (DSR) nach 12 Wochen der Bevacizumab/Erlotinib-Gabe.

**Die wichtigsten Resultate**

Die mediane DSR bei 12 Wochen betrug 54,5% (95% KI; 44,2–64,4%). 73 der 101 Patienten (72,3%) erreichten mindestens Krankheitsstabilisierung. Es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf; die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) lag bei 4,2 Monaten. 62 Patienten (61,4%) begannen die CT, 35 davon bekamen mindestens 4 Zyklen. Nach einem medianen Follow-up von 36 Monaten zeigte sich ein medianes OS von 14 Monaten (95% KI; 10,7–19,0 Mo.). Bei 13 Patienten (13, 8%) wurde einer nachfolgenden Subgruppenanalyse eine KRAS-Mutation, bei 12 Patienten eine aktivierende EGFR-Mutation (Exon 10 oder 21) nachgewiesen. Bei Ausschluss der EGFR-mutierten Gruppe zeigte sich aber kein Unterschied bezüglich TTP, OS und DSR bei 12 Wochen. Die Studienleiter folgerten, dass das Therapieregime bei dem (nach EGFR-Mutationsstatus-unselektierten) Patientenklientel anwendbar ist und mit insgesamt niedriger Toxizität und vielversprechender Wirksamkeit einhergeht. Sie vermuten, dass die Gabe von Bevacizumab die Wirkung von Erlotinib steigert. Das Gesamtüberleben war aber ähnlich wie das unter der Upfront-Standard-CT mit Bevacizumab.

**INNOVATIONS: Kombination Bevacizumab/Erlotinib unselektiert ungünstig**

Dagegen zeigte in der deutschen Studie INNOVATIONS (5) eine innovative Therapiekombination des VEGF-Inhibitors Bevacizumab (Avastin®) mit Erlotinib eher ungünstige Resultate bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV. Die deutsche Phase-II-Studie untersuchte Wirkung und Sicherheit von 224 Patienten, welche aber für die Therapie nicht nach EGFR-Mutationsstatus selektiert wurden. Randomisiert erhielten sie entweder Erlotinib plus Bevacizumab (EB) oder die Standardtherapie aus Cisplatin, Gemcitabin

und Bevacizumab (PGB), und zwar so lange bis zur Krankheitsprogression oder bis eine unakzeptable Toxizität auftrat. Die Response wurde alle 6 Wochen bestimmt.

Hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil zugunsten der Standardtherapie – mit einem medianen PFS von 7,7 versus 3,5 Monaten (EB vs. PGB) und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 23 versus 15% (HR: 1,77; KI 1,33–2,36). Die anschließende Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutationsstatus enthüllte, dass bei 25% der Patienten unter EB und bei 15% unter PGB der Tumor EGFR-mutiert war. Der Datenvergleich ergab, dass

Patienten mit EGFR-Mutationen ein fast ähnliches PFS hatten, aber unter der Kombination EB einen starken Trend zu einem besseren medianen Gesamtüberleben aufwiesen. Bei den EGFR-Wildtyp-Tumoren war die PGB-Kombination in der Erstlinienbehandlung eindeutig günstiger.

**Weitere Aspekte**

Die Testung von EGFR-Mutationen erfolgt heute in grossen Zentren mittels PCR-basierten Tests, an deren Optimierung weitergearbeitet wird. Bei NSCLC-Patienten, deren Tumoren nach Testung die EGFR-Mutationen nicht aufweisen, wird die Upfront-Gabe von Erlotinib von der ASCO nicht empfohlen – sondern weiterhin eine Standardchemotherapie in der Erstlinienbehandlung (1). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang die SAKK-19/05-Studie, welche in der Erstlinientherapie die Kombination Bevacizumab und Erlotinib, gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie bei Krankheitsprogression, untersuchte und zu vielversprechenden Ergebnissen kam (vgl. Kasten). ▲

Bärbel Hirrle

*Interessenskonflikte: Die Autorin erhielt einen Reisekostenzuschlag von Roche. Die Firma hatte aber keinen Einfluss auf den Inhalt der Berichterstattung.*

**Quellen:**

1. Medienmitteilung ASCO 11. April 2011.
2. Rosell, R. et al.: JCO 2011; 29 (Part I), ASCO 2011 Annual Proceedings abstract 7503. (EURTAC)
3. Zhou, C. et al.: JCO 2011; 29 (Part I), ASCO 2011 Annual Proceedings abstract 7520. (OPTIMAL)
4. De Greve, J. et al.: JCO 2011; 29 (Part I), ASCO 2011 Annual Proceedings abstract 7597. (FIETL)
5. Thomas, M et al.: JCO 2011; 29 (Part I), ASCO 2011 Annual Proceedings abstract 7504. (INNOVATIONS)
6. Zappa F, et al.: SAKK 19/05 multicenter phase II trial. JCO 2011; 29 (Part I), ASCO 2011 Annual Proceedings abstract 7561.