DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 39, S. 61; Ausgabe 08 / 2005

Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib bei Patienten mit zytostatisch vorbehandeltem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom

Bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) kann durch eine Mono- bzw. Polychemotherapie häufig eine Verbesserung der Symptome (z.B. Husten, Luftnot, Schmerzen) und eine geringe Verlängerung des Überlebens um zwei bis vier Monate gegenüber bester supportiver Behandlung erreicht werden (1, 2). Da auf Tumorzellen des NSCLC häufig der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR oder HER-1) verstärkt exprimiert wird oder Mutationen aufweist, wurden in den vergangenen Jahren bei NSCLC verschiedene Wirkstoffe erprobt (z.B. Gefitinib, Erlotinib), die spezifisch und kompetitiv die Bindung von ATP an den EGFR hemmen (sogenannte Tyrosinkinase-Inhibitoren) und dadurch wichtige Wege der Signaltransduktion für das Tumorwachstum (3). Auf den Wirkungsmechanismus, erste klinische Ergebnisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Gefitinib beim NSCLC sind wir bereits ausführlich eingegangen (4-6). Jetzt wurden vom National Cancer Institute der Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) die Ergebnisse einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppeltblinden Phase-III-Studie mit Erlotinib bei Patienten mit Stadium III B oder IV eines NSCLC publiziert (7). Insgesamt 731 Patienten erhielten nach Stratifizierung (u.a. entsprechend dem Allgemeinzustand und Ansprechen auf die vorausgegangene Chemotherapie) und Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder Erlotinib (150 mg per os/d; n = 488) oder Plazebo (n = 243). Alle Patienten hatten eine Vorbehandlung mit einem (ca. 50%) oder mehreren Chemotherapieprotokollen (meistens Platin-haltige Kombinationen) erhalten. Das mediane Alter der Patienten betrug 61 Jahre. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte das progressfreie Überleben, Ansprechrate (komplette und partielle Remission) und die Ansprechdauer, UAW sowie „Lebensqualität". Die Ansprechrate in der Erlotinib-Gruppe (8,9%, überwiegend partielles Ansprechen, mediane Ansprechdauer: 7,9 Monate) unterschied sich signifikant von der Plazebo-Gruppe (partielles Ansprechen bei weniger als 1% der Patienten; p 0,001). Eine Kontrolle der Tumorerkrankung (komplettes oder partielles Ansprechen, stabile Erkrankung) konnte durch Erlotinib bei 45% der Patienten erreicht werden. Frauen, Nichtraucher, Patienten asiatischer Abstammung, Patienten mit Adenokarzinom und Patienten, auf deren Tumorzellen in ≥ 10% der EGFR exprimiert wurde, sprachen signifkant besser auf Erlotinib an. Das mediane Gesamtüberleben in der Erlotinib-Gruppe betrug 6,7 Monate und in der Plazebo-Gruppe 4,7 Monate (p 0,001). Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergaben multivariate Analysen, dass insbesondere Patienten asiatischer Abstammung, Patienten mit Adenokarzinom bzw. Nichtraucher signifikant häufiger von Erlotinib profitierten. Das mediane progressfreie Überleben lag nach Erlotinib bei 2,2 Monaten und nach Plazebo bei 1,8 Monaten (p 0,001). Bei insgesamt 24% der mit Erlotinib behandelten Patienten (Plazebo: 4%) erfolgte eine Dosisreduktion (19%) oder ein Absetzen von

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Erlotinib (5%). Verantwortlich hierfür waren vor allen Dingen Hautveränderungen (12%) und Diarrhö (5%). Deutliche Unterschiede im Auftreten von Pneumonitis und Lungenfibrose (Grad III-V; 1% in beiden Gruppen; vgl. 4, 5) wurden nicht beobachtet. Untersuchungen zur „Lebensqualität" ergaben, dass die mediane Zeit bis zum Auftreten der bei NSCLC häufig belastenden Symptome wie Husten, Luftnot und Schmerzen durch Erlotinib um 1-2 Monate verlängert werden konnte. Angaben zu einer eventuell parallel oder sequenziell durchgeführten Strahlentherapie finden sich in der Arbeit leider nicht.

In einer begleitenden kanadischen Studie wurde bei einer Untergruppe dieser Patienten versucht, das Ansprechen auf und das Überleben nach Erlotinib mit molekularen Parametern wie Expression des EGFR bzw. Mutation oder Amplifikation des EGFR zu korrelieren (8). Es stand allerdings nur Untersuchungsmaterial von 27% (EGFR-Mutation), 30% (EGFR-Amplifikation) bzw. 44% der eingeschlossenen Patienten (EGFR-Expression) zur Verfügung. In multivariaten Analysen zeigte sich, dass neben den o.g. prädiktiven Faktoren (Adenokarzinom, Nichtraucher) auch die Expression des EGFR mit einem besseren Ansprechen auf Erlotinib assoziiert war. Demgegenüber zeigte sich keine Korrelation zwischen Überleben nach Behandlung mit Erlotinib und Expression, Genamplifikation, oder Genmutation des EGFR. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu Studien an asiatischen Patienten, in denen signifikant bessere Ansprechraten und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit NSCLC und Genmutationen des EGFR nach Behandlung mit Gefitinib beobachtet wurden (6). Es ist bemerkenswert, dass im Rahmen der kanadischen Studie versucht wurde, Korrelationen zwischen molekularen Parametern und Wirksamkeit von Erlotinib prospektiv zu analysieren (7, 8). Da jedoch nur eine kleine Untergruppe der Patienten hinsichtlich EGFR-Genmutation oder -amplifikation untersucht werden konnte und zahlreiche Tumorproben zum Zeitpunkt der Diagnose, nicht aber vor Beginn der Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor entnommen wurden, sind weitere prospektive Studien unbedingt erforderlich, um die klinische Bedeutung dieser molekularen Parameter für eine diagnostische Vorselektion besser beurteilen zu können (9, s.a. 10). Prinzipiell muss es das Ziel zukünftiger prospektiver klinischer Studien sein, an Hand standardisierter und valider molekularer Parameter bzw. klinischer Merkmale den relativ kleinen Anteil von Patienten zu identifizieren, der wahrscheinlich auf neue Therapiestrategien, wie Erlotinib, anspricht und in klinischen Studien eingeschlossen werden sollte. Dieses Vorgehen würde vielen Patienten eine wirkungslose, teure und möglicherweise toxische Therapie ersparen.

Fazit: Erlotinib, ein gegen den EGFR gerichteter, oral applizierbarer Tyrosinkinase-Inhibitor (in Deutschland noch nicht zugelassen) führt im Vergleich zu Plazebo bei Patienten mit fortgeschrittenem, chemotherapeutisch vorbehandeltem NSCLC zu einer Verbesserung der Ansprechraten und Verlängerung des Überlebens um zwei Monate. Das Auftreten subjektiv beeinträchtigender Symptome wie Husten, Luftnot und Schmerzen wird durch Erlotinib etwas verzögert. Bei etwa 25% der Patienten musste wegen schwerer UAW (z.B. Hautveränderungen, Diarrhö) die Dosis reduziert oder Erlotinib abgesetzt werden. Insbesondere Frauen, Nichtraucher, Patienten asiatischer Abstammung und Patienten mit Adenokarzinom profitieren von einer Therapie mit Erlotinib. Parallel durchgeführte molekulare Analysen bei einer Untergruppe der Patienten ergaben, dass die Expression des EGFR signifikant mit dem Ansprechen auf Erlotinib korreliert, eine

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

signifikante Assoziation zwischen Überlebensdauer und Expression oder Mutation des EGFR jedoch nicht besteht.

Literatur

1. Spira, A., und Ettinger, D.S.: N. Engl. J. Med. 2004, **350**,379.
2. AMB 2002, **36**, 70.
3. Krause, D.S., und Van Etten, R.A.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 172.
4. AMB 2003, **37**, 23.
5. AMB 2003, **37**, 39c.
6. AMB 2004, **38**, 53.
7. Shepherd, F.A., et al.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 123.
8. Tsao, M.S., et al.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 133.
9. Doroshow, J.H.: N. Engl. J. Med. 2005, **353**, 200.
10. AMB 2005, **39**, 57.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.