

## NSCLC\* im fortgeschrittenen Stadium/Erlotinib

**Lebensqualität und Wirksamkeit im Fokus**

Mit dem wachsenden Verständnis der Tumorbiologie erweitert sich die Therapiepalette bei NSCLC. Während sich bestätigt, dass Tyrosinkinasehemmer (TKI) wie Erlotinib (Tarceva®) in der Erstlinie bei EGFR-mutiertem NSCLC verlängertes progressionsfreies Überleben zeigen, ist Erlotinib als einziger TKI eine in der Schweiz zugelassene Option in der Zweitlinie bei Wildtyp-Tumoren. Darüber hinaus könnten neue Ansätze in der Immuntherapie die NSCLC-Therapie in den nächsten Jahren revolutionieren.

Auf einem Symposium\*\* anlässlich des ELCC erläuterte Prof. Cesare Gridelli, Avellino/Italien, die aktuellen Strategien bei molekular unselektierten NSCLC-Patienten: Bei mehr als der Hälfte der NSCLC-Patienten in Europa besitzen die Tumoren keine Biomarker respektive keine «driver-Mutationen». Eine Studie aus Frankreich von Barlesi (1) bei 10'000 Patienten ergab die in *Abbildung 1* dargestellte Verteilung: Demnach bestehen in Europa gerade bei 9,5% der Lungentumoren EGFR-Mutationen und nur bei 3,7% der Tumoren ALK-Mutationen. Diese sind damit als einzige Lungenkarzinome derzeit mit zielgerichteten Therapien behandelbar. Die grosse Mehrheit der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (und histologisch bestätigtem Nichtplatteneithelkarzinom) wird (nach Mutationsanalysen mit Nachweis «ALK-negativ»; «EGFR-Wildtyp oder unbekannt») platinbasierten Chemotherapiekombinationen zugeführt, insbesondere bei gutem Allgemeinzustand (PS 0–1), gemäss der ESMO-Guideline von 2012 (2). In den USA (3) und in Ostasien (4) bestehen völlig veränderte Verhältnisse bezüglich Biomarker bei NSCLC (fast 80% EGFR-Mutationen bei Adenokarzinomen und Nichtraucherstatus in Ostasien), sodass unterschiedliche Strategien die Regel sind.

### **Erstlinientherapien bei EGFR-mutiertem NSCLC**

Prof. David Planchard, Villejuif/Frankreich, betonte, dass Phase-III-Studien in der Erstlinie bei EGFR-mutierten Tumoren ein signifikant verlängertes PFS mit

\* Nichtkleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC)

Tyrosinkinasehemmern (TKI) gegenüber platinbasierter Chemotherapie nachgewiesen haben: Unter Erlotinib wurde ein PFS von 13,7 Monaten (vs. 4,6 unter Chemotherapie) in der randomisierten Phase-III-Studie OPTIMAL erreicht (5). Weitere Studien ergaben in dieser Situation ein PFS von 10,4 Monaten (Studie EUR-TAC) (6) sowie von 11,0 Monaten (aktuelle Resultate der Studie ENSURE) (7). Unter den anderen TKI, Gefitinib (8) und Afatinib (9), lagen die PFS-Daten in mehreren Studien zwischen 8,0 und 11,1 Monaten (vs. 5,1 bis 5,9 Monaten unter Chemotherapie). Eine Networkanalyse (10), in der die Wirksamkeit von Erlotinib, Gefitinib und Afatinib jeweils versus Chemotherapie bei EGFR-mutiertem NSCLC in acht Phase-III-Studien ausgewertet wurden, zeigte die beste Hazard Ratio für PFS der ITT-Population unter der Therapie mit Erlotinib: Die Hazard Ratios lagen für Erlotinib bei 0,25 (für Gefitinib bei 0,43; für Afatinib bei 0,44).

Zurzeit laufen randomisierte Head-to-Head-Studien der Phase III zur weiteren Untersuchung von Wirksam- und Verträglichkeit der drei zugelassenen TKI sowie zur optimalen Therapiedauer und lassen auf spannende Resultate hoffen.

### **Zweit-/Drittlinienoption bei Wildtyp-NSCLC mit dem TKI**

Für die Mehrheit der NSCLC-Patienten, bei denen keine «driver-Mutationen» als Biomarker vorliegen, empfehlen die Guidelines der ASCO, der ESMO und der NCCN in der Zweit- oder Drittlinie nach platinbasierter Kombinationschemotherapie eine Therapie aus Erlotinib, Docetaxel oder Pemetrexed (Erstes und Letzte-

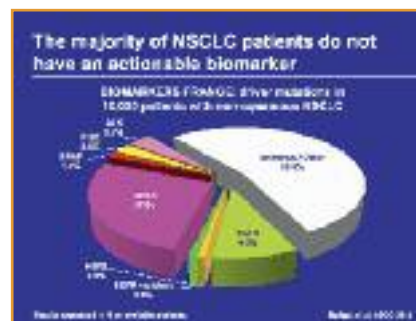


Abbildung 1: Verteilung der «Driver-Mutationen» bei 10 000 Nichtplatteneithel-NSCLC

res, sofern nicht bereits als Erhaltungstherapie gegeben). Alle drei Substanzen sind von der Swissmedic für diese Indikation nach Vorbehandlung zugelassen.

Für EGFR-Wildtyp-Tumoren lieferte die kombinierte Analyse der unselektiert angelegten Phase-III-Studien BR.21 (n = 150) und SATURN (n = 388) im letzten Jahr (11) markante Resultate mit Erlotinib. Die beiden doppelblinden, prospektiven Studien hatten jeweils einen Überlebensvorteil in der Zweit-/Drittlinie respektive in der Erhaltungstherapie versus Placebo gezeigt. Die kombinierte Analyse von Osarogagbon ergab konsistent einen Überlebensvorteil der Patienten mit EGFR-Wildtyp, und zwar für das PFS mit einer Hazard Ratio von 0,72 (p < 0,01) und für das OS mit einer HR von 0,71 (p = 0,044).

Gegenüber einer Chemotherapie zeigte Erlotinib in verschiedenen Phase-III-Studien (z.B. HORG, und TITAN; 12, 13) ein vergleichbares Gesamtüberleben.

Planchard hob hervor, dass hinsichtlich Verträglichkeit und des Kriteriums Lebensqualität die TKI-Therapie wesentlich besser abschnitt als die Chemotherapien mit Docetaxel oder Pemetrexed. Auch die Präferenz der Applikationsform seitens der Patienten – selbständige Einnahme in Tablettenform (Erlotinib) oder die Infusion (Chemotherapie) – sei ein Kriterium für die Therapiewahl.

### **Künftige Optionen mit neuen Angriffspunkten**

In der Forschungspipeline bei fortgeschrittenem NSCLC stehen inzwischen

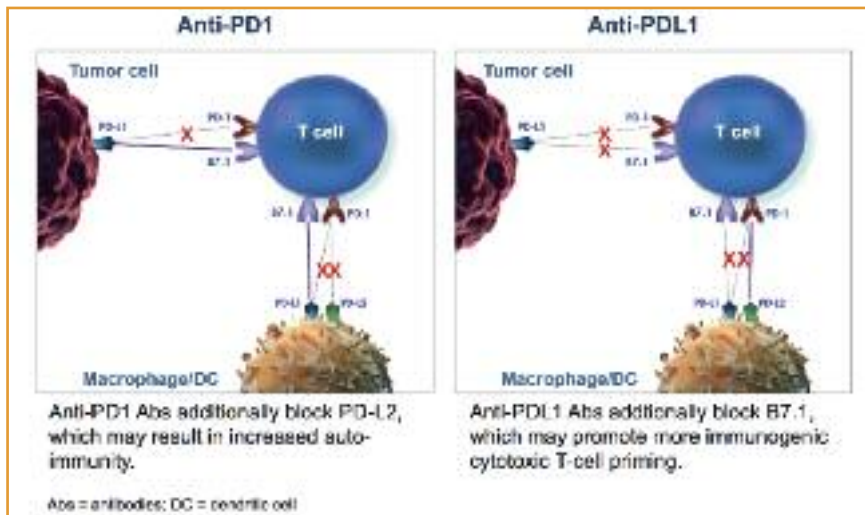


Abbildung 2: Therapiestrategien unter Ausnutzung des PD-L1-/PD-1-Signalwegs

Tyrosinkinasehemmer und EML4-ALK-Inhibitoren neuerer Generationen. In der frühen Entwicklung befinden sich ferner Inhibitoren, die bei BRAF-, HER2-, PI3KCA-, und ROS1-Mutationen anzuwenden sind. Die Komplexität und Heterogenität der Resistenzmechanismen lasse eine rein personalisierte Behandlung immer wahrscheinlicher werden, so Planchard.

### «Immun-Checkpoint-Regulatoren» in klinischer Prüfung

Künftige Optionen in der Lungenkrebstherapie entstehen derzeit mit Immuntherapeutika, sogenannten «Immun-Checkpoint-Regulatoren». Wie Prof. Luis Paz-Ares, Sevilla/Spainien, erklärte, handelt es sich um Moleküle, welche die Aktivität von T-Zellen negativ regulieren und damit wesentlich zur Erschöpfung von T-Zellen bei chronischem Antigenkontakt, wie es im Bereich einer Tumorerkrankung der Fall ist, beitragen. Der Wirkmechanismus, der auf Apoptose der Tumorzellen durch Hemmung der Interaktionen der Proteine PD-1 und PD-L1 zielt, ist in *Abbildung 2* illustriert.

Mehrere dieser sogenannten PD-1-(programmed death) und PD-L1-(programmed death ligand-1)-Antikörper befinden sich in klinischer Entwicklung. Bei metastasiertem NSCLC werden Gesamtansprechraten (ORR) von 20 bis 25%, darunter höchste (26%) bei Raurchern, erreicht.

\*\*\* Wirkstoff in der Schweiz noch nicht zugelassen.

Der von Roche entwickelte anti-PD-L1-Antikörper MPDL3280A\*\*\* hat in einer Phase-I-Studie bei stark vorbehandelten Patienten eine ORR von 23% (bei Plattenepithelkarzinomen von 27%) erreicht (14). Bei maximaler PD-L1-Expression in NSCLC (IHC 3+) wurde eine ORR von 83% in einer Phase-I-Studie gefunden.

Weitere Studien laufen/sind geplant, darunter eine Einzelarm-Phase-II-Studie (BIRCH) sowie bereits eine Phase-III-Studie (OAK), welche die Antikörpertherapie gegen Docetaxel in zweiter/dritter Linie hinsichtlich des Gesamtüberlebens als primären Endpunkt prüft.

Inzwischen besteht eine starke Rationale zur Kombination beider anti-PDL1-/PD1-Antikörpertherapien ergänzte der Referent.

Bärbel Hirrlé

Quelle: «An evolving landscape: clinical implications for NSCLC treatment». Satellitensymposium von Roche Pharma, 27. März 2014 anlässlich des ELCC 2014.

Referenzen:

1. Barlesi F et al.: Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). ASCO Annual Meeting 2013; abstract 8000 and oral presentation.
2. Peters S. et al.: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(7): 56-64.
3. Johnson BE (oder Kris M ?) et al: Incidence, characteristics, and survival of patients with EGFR-mutant lung cancers with EGFR T790M at diagnosis identified in the lung cancer mutation consortium (LCMC), ASCO Annual Meeting 2013; abstract 8085.
4. Sun et al: Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases. *J Clin Oncol.* 2010; 28(30): 4616-12.
5. Chen G et al.: Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann of Oncol.* 2013; 24(6): 1615-22.

6. Rosell R et al.: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 239-46.

7. Wu YL et al.: First-line erlotinib versus cisplatin/gemcitabine (GP) in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC): interim analyses from the phase 3, open-label, ENSURE study. WCLC 2013. Poster Presentation P1.11-021.

8. Han JY et al.: First-SIGNAL: first-line single-agent irstessa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012; 30(10): 1122-28.

9. Sequist et al: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31(27): 3327-34.

10. Lopes G et Haaland B.: Comparative effectiveness of gefitinib, erlotinib, afatinib and chemotherapy in the first line treatment of patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC) and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. WCLC 2013; Poster Presentation P2.11-015.

11. Osarogiagbon R et al.: Erlotinib after initial platinum-doublet chemotherapy in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) wild-type (WT) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a combined patient-level analysis of the BR.21 and SATURN trials. ASCO Annual Meeting 2013; abstract 8080.

12. Karampeazis et al: Pemetrexed vs erlotinib in pretreated patients with advanced NSCLC: a Hellenic Oncology Research Group randomized Phase III study. *Cancer* 2013; 119(15): 2754-64.

13. Ciuleanu et al: Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 300-08.

14. Soria, J et al.: Novel Anti-PD-L1 Antibody Produces Durable Responses in Metastatic NSCLC, Smokers Included. ASCO-Post 2013; 4; 17 Abstract 3408 and oral presentation.

**Fachkurzinformation: Tarceva® (Erlotinib). Indikation:** Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC): Als Erstlinientherapie von Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen; zur Erhaltungstherapie im Anschluss an 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Linie Standardchemotherapie, wenn die Erkrankung nicht progredient ist und nicht ausreichend auf die Chemotherapie angesprochen hat; zur Therapie von Patienten, bei denen mindestens eine vorgängige Chemotherapie wirkungslos geblieben ist. **Dosierung und Anwendung:** Einmal täglich 150 mg, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen eingenommen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Akut auftretende, neue und/oder unerklärliche progrediente Lungensymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber; Auftreten von Durchfall; erhöhte Transaminasen; Galaktoseintoleranz; Glucuronidierungsstörungen; vorbestehende Lebererkrankung oder hepatotoxische Begleitmedikation. **Interaktionen:** CYP3A4-/CYP1A2-Inhibitoren, CYP3A4-Induktoren. **Unerwünschte Wirkungen:** Infektion, Anorexie, Konjunktivitis, Keratitis, Dyspnoe, Husten, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Abdominalschmerz, gastrointestinale Blutungen, erhöhte ALT- und AST-Spiegel, erhöhtes Bilirubin; Ausschlag, Pruritus, trockene Haut, Paronychie; Hautfissuren, Akne, akneartige Dermatitis, Follikulitis; Ermüdung. **Packungen:** Tarceva 150 mg, 30 Filmtabletten; Tarceva 100 mg, 30 Filmtabletten; Tarceva 25 mg, 30 Filmtabletten. **Stand:** Mai 2012. Liste A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). **Kassenzulässig.**

Der Kongressbericht entstand mit finanzieller Unterstützung von Roche Pharma (Schweiz).