

TZM Essentials 2010

30. Januar 2010

Tumoren der Lunge - Medikamentöse Therapie

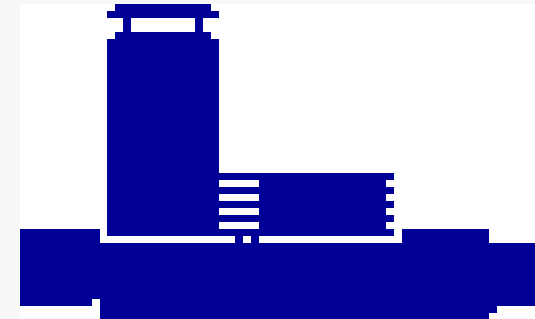


Andreas Schalhorn

Med. Klinik III, Klinikum Großhadern

Universität München (LMU) &

MOP Elisenhof



Medikamentöse Therapie der Lungenkarzinome

Auswahl der Studien

- nur große randomisierte Multicenterstudien aus 2009*
- nur Vollpublikationen (1 Ausnahme: Erlotinib Erhaltung)
- KBK: Substanzen besser als Etoposid?
- NKLK: Cis/Gem oder Cis/Pemetrexed*
- NKLK: Antikörper als Zusatz zur Erst-Chemotherapie
- NKLK: Ersttherapie mit Gefitinib oder Chemotherapie
- NKLK: Erlotinib zur Erhaltungstherapie?
- NKLK: Zweittherapie Gefitinib oder Docetaxel

KLK kleinzelliges Lungenkarzinom (= KBK, =SCLC)

NKLK nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (=NKBK, =NSCLC)

*Ausnahme Scagliotti et al, 2008

KLK: Etoposid oder Pemetrexed? (I)

**Kleinzelliges LK „extensive disease“ (ED)*
Ersttherapie, Patienten im PS 0 - 2**

453

Carbo/Pemetrexed

**Carboplatin
Pemetrexed
Etoposid**

**AUC 5 d1
500 g/m² d1**

PS 0/1

88%

LDH >ULN

62%

Met.Lok. ≥3

61%

455

Carbo/Etoposid

AUC 5 d1

100 mg/m² d1-3

88%

62%

55%

Aufnahmestopp nach 908 von 1820 Patienten

***Socinski et al., JCO 27:4787-4792, 2009**

KLK: Pemetrexed oder Etoposid? (II)

PIII Studie: Carbo/Pem vs. Carbo/Eto* Ergebnisse

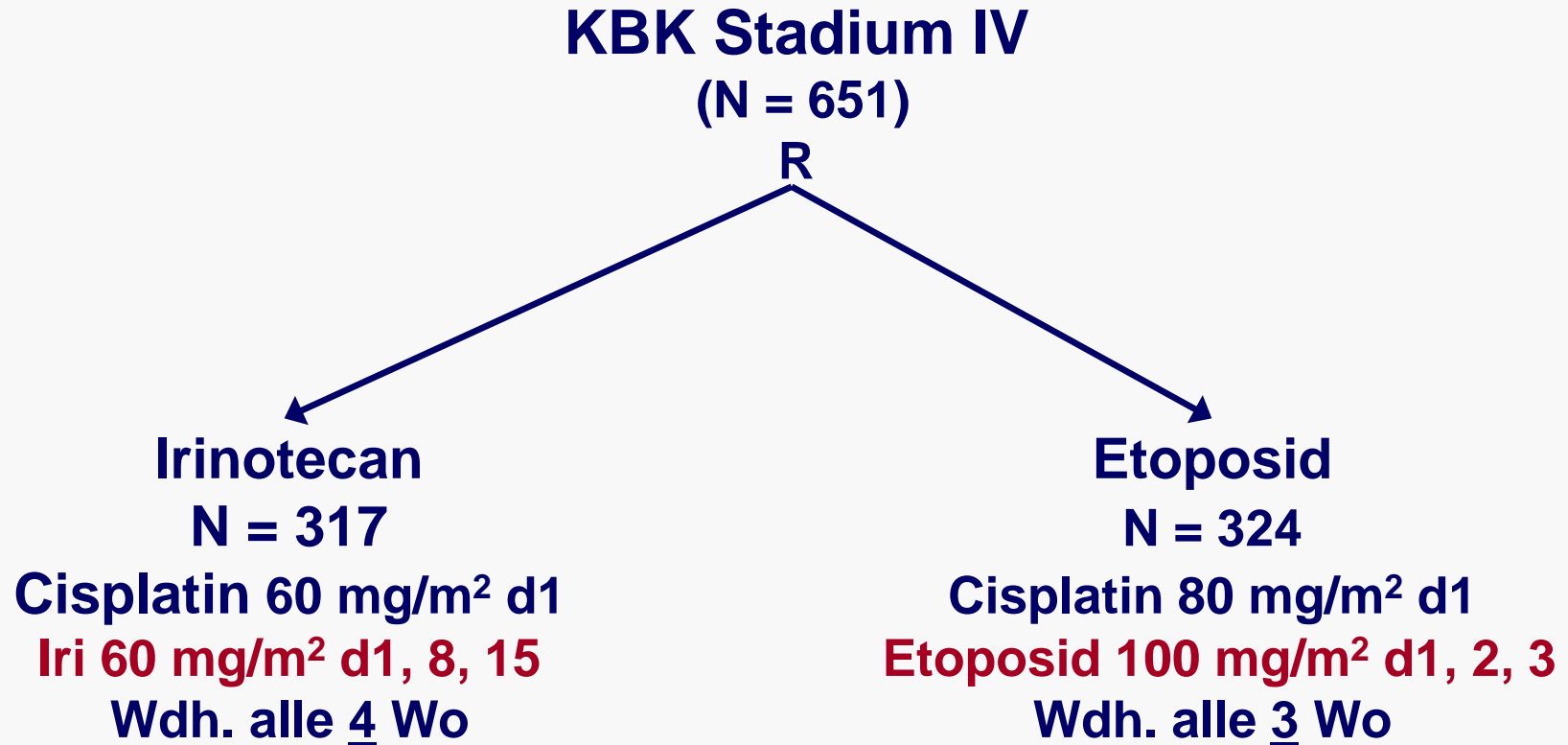
	Carbo/ Pemetrexed	Carbo/ Etoposid	p
Response-Rate	31 %	52 %	<0,001
PFS	3,8 Mo	5,4 Mo	<0,001
Überleben	8,1 Mo	10,6 Mo	<0,001
Neutropenie CTC 3-4	11%	47%	<0,001
Thrombopenie CTC 3-4	9,5%	10%	n.s.
Haarausfall	6,0%	34%	<0,001

Abbruch der Studie wegen Unterlegenheit von Pemetrexed!

*Socinski et al., JCO 27:4787-4792, 2009

KBK extensive: FL Chemotherapie Iri oder Eto?

Phase III: Cis/Irinotecan versus Cis/Etoposid*



*Lara Jr et al, JCO 27:2530, 2009

2009 KBK P3 090828

KBK FL Therapie: Iri oder Eto?

Phase III: Cis/Irinotecan versus Cis/Etoposid* Ergebnisse

	Cis/Irinotecan (N=324)	Cis/Etoposid (N=327)	p
RR	60%	57%	n.s.
PFS	5,8 Mo	5,2 Mo	n.s.
Med. ÜLZ	9,9 Mo	9,1 mo	n.s.
1 J ÜLR	41 %	34 %	n.s.
Diarrhö, schwer	19 %	3 %	
Neutropenie, schwer	33 %	68 %	
Thrombopenie, schwer	4 %	15 %	

*Lara Jr et al, JCO 27:25390-2535, 2009

NKBK: FL Chemotherapie Gem oder Pemetrexed?

Phase III: Cis/Gemcitabin versus Cis/Pemetrexed*

NKBK Stadium IIB oder IV

(N = 1725)

R

Gemcitabin

N = 863

Cisplatin 75 mg/m² d1

Gemcitabin 1250 mg/m² d1&8

Wdh. alle 3 Wo

Pemetrexed

N = 862

Cisplatin 75 mg/m² d1

Pemetrexed 500 mg/m² d1

+ Folsäure & + B12

Wdh. alle 3 Wo

*Scagliotti et al, JCO 2008

NK BK Gemcitabin oder Pemetrexed*

Ergebnisse*

	Cis/Gemcitabin	Cis/Pemetrexed
ECOG 0/1	35,6% / 64,2%	35,4% / 64,5%
Männer	605 (70,1%)	605 (70,2%)
Stadium IV	75,7%	76,2%
Adeno-Ca	411 (47,6%)	436 (50,6%)
Plattenepithel-Ca	229 (26,5%)	244 (28,3%)
Remissionsrate	28,2 %	30,6 %
PFS	5,1 Mo	4,8 Mo
Med. Überleben	10,3 Mo	10,3 Mo
12 Mo ÜLR	41,9 %	43,5 %
24 Mo ÜLR	14,0 %	18,9 %

*Scagliotti et al, JCO 2008

NKBK Gemcitabin oder Pemetrexed*

Ergebnisse Subgruppen*

	Cis/Gem	Cis/Pemetrexed	p
--	---------	----------------	---

Überleben Subgruppen

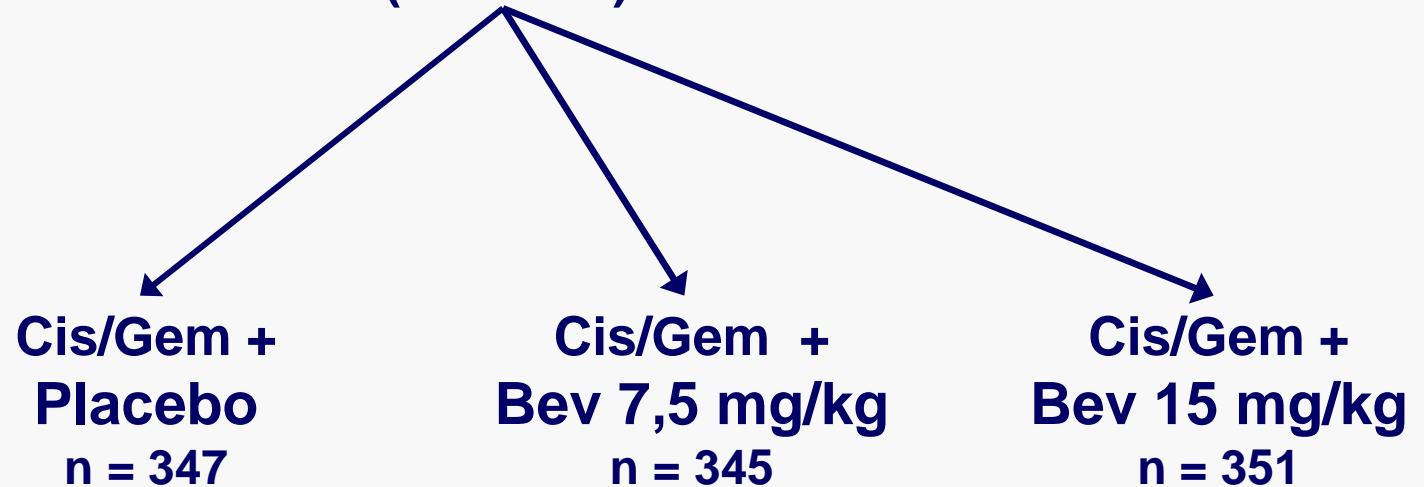
Großzelliges Ca	6,7 Mo	10,4 Mo	0,03
Adeno-Ca	10,9 Mo	12,6 Mo	0,03
Plattenepithel	10,8 Mo	9,4 Mo	0,05

Neutropenie 3/4	27 %	15 %	0,001
Febrile Neutropenie	4 %	1 %	0,002
Thrombopenie ³ / ₄	13 %	4 %	0,001
Tox. Todesfälle	0,7%	1,0%	

*Scagliotti et al, JCO 2008

Nicht-KLK: Ciplatin/Gemcitabin Bevacizumab (AVAiL) (I)

NKLN Nicht-Plattenepithel IIIB & IV*
Ersttherapie, Patienten im PS 0 – 1
(n = 1043)



Alter <65 J	68%	74%	71%
ECOG PS 0/1	41/59%	38/62%	41/59%
Adeno-Ca	82%	85%	85%
6 Zyklen ITT	45%	49%	45%

Cisplatin 80 mg/m² d1, Gemcitabin 1250 mg/m² d1&8 q3W x 6

***Reck et al. (Manegold), JCO 27:1227-1234, 2009**

Nicht-KLK: Ciplatin/Gemcitabin Bevacizumab (AVAiL) (II)

Phase III Cisplatin/Gemcitabin Bevacizumab* (AVAiL) Ergebnisse

	Cis/Gem + Placebo n = 347	Cis/Gem + Bev 7,5 mg/kg n = 345	Cis/Gem + Bev 15 mg/kg n = 351
PFS	6,1 Mo	6,7 Mo HR 0,75; p 0,003	6,5 Mo HR 0,82; p 0,03
Remissionsrate	20,1%	34,1% p <0,0001	30,4% p 0,0023
Responsdauer	4,7 Mo	6,1 Mo	6,1 Mo
Überleben	z.f.	z.f.	z.f.
Hämoptysen 1-4	5,2%	7,0%	9,7%
Lungenblutung ≥3	0,6%	1,5%	0,9%

*Reck et al. (Manegold), JCO 27:1227-1234, 2009

NKBK: FL Chemotherapie + Cetuximab?

Phase III: Cisplatin/Vinorelbin Cetuximab (FLEX)*

NKBK Stadium IIB oder IV

(N = 1.125)

R

Chemotherapie

N = 568

Cisplatin 80 mg/m² d1

Vino 25 mg/m² d1&8

Wdh. alle 3 Wo

ChTh + **Cetuximab**

N = 557

Cisplatin 80 mg/m² d1

Vino 25 mg/m² d1

Wdh. alle 3 Wo

Cetuximab Startdosis 400 mg/m², wöchentlich 250 mg/m²

*FLEX: Pirker et al, Lancet 373:1525-1531, 2009

NK BK Cisplatin/Vino Cetuximab*

Patientencharakteristika

70% ; Alter 59J; 94% IV; 47% Adeno; 34% Platte; 83% ECOG 0/1

Ergebnisse (I) Überleben*

	C/V+Cetuximab	C/V	HR	p
Alle (n=1125)	11,3 Mo	10,1 Mo	0,871	0,0441
Kaukasier (n=945)	10,5 Mo	9,1 Mo	0,800	0,0025
m. Adeno-Ca (n=412)	12,0 Mo	10,2 Mo	0,809	0,0673
m. Plattenep. (n=347)	10,2 Mo	8,9 Mo	0,794	0,0567
Asiaten (n=121)	17,6 Mo	20,4 Mo	1,179	n.s.

*FLEX: Pirker et al, Lancet 373:1525-1531, 2009

BK 100127

NK BK Cisplatin/Vino Cetuximab*

Patientencharakteristika

70% ; Alter 59J; 94% IV; 47% Adeno; 34% Platte; 83% ECOG 0/1

Ergebnisse (II)*

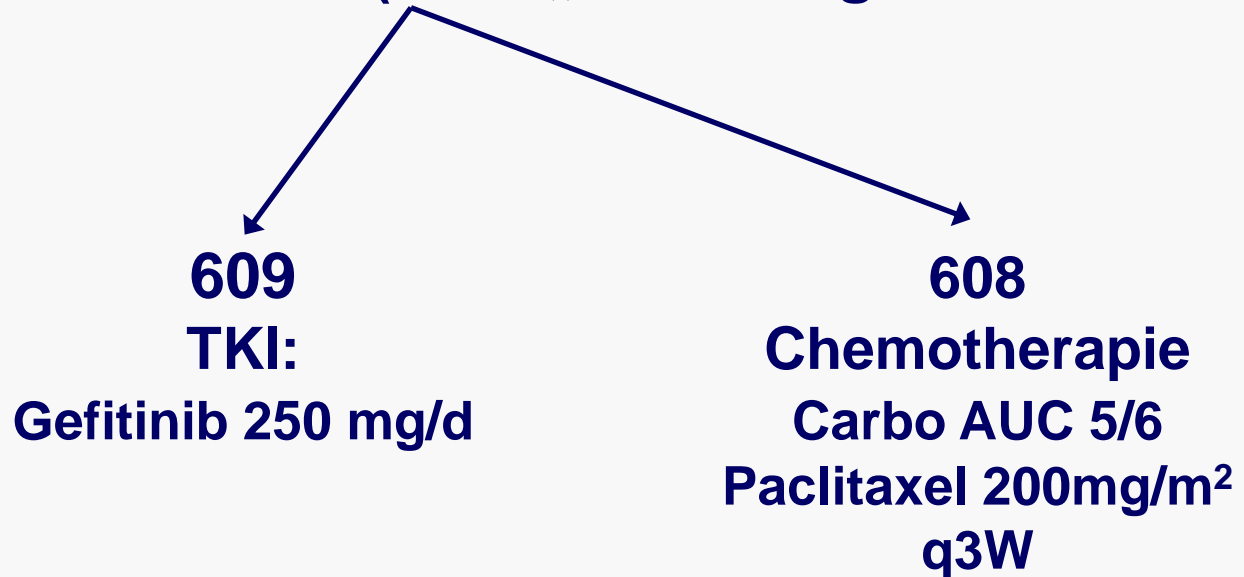
	C/V+Cetuximab	C/V	HR	p
Überleben - alle	11,3 Mo	10,1 Mo	0,871	0,0441
Remissionsrate	36 %	29 %		0,010
PFS	4,8 Mo	4,8 Mo	0,943	n.s.

*FLEX: Pirker et al, Lancet 373:1525-1531, 2009

BK 100129

Nicht-KLK: F.L. Gefitinib oder Chemotherapie? (I)

Fortgeschrittenes **Adenokarzinom** der Lunge*
Ost-Asiaten; Nichtraucher (oder „former light smokers“)



Männer/Frauen	20,5/79,5%	20,9/79,1%
Asiaten	99,7%	99,8%
Never smoked	93,8%	93,6%
Stadium IIB/IV	24,6/75,4%	23,7/76,2%

*Mok et al., New Engl J Med. 361:947-057, 2009

Nicht-KLK: F.L. Gefitinib oder Chemotherapie? (III)

Adenokarzinom: Primär Gefitinib versus Chemotherapie* Ergebnisse II

	Gefitinib	Carbo/Paclitaxel	p
Alle Patienten (1.217)			
Remissionsrate	43,0%	32,2%	<0,001
PFS	5,7 Mo	5,8 Mo	
12 Mo PFS (alle)	24,9 %	6,7%	
HR Progression/Tod	0,74	1	<0,001
Med. ÜLZ	18,6 Mo	17,3 Mo	
EGFR-Mutation (n = 261)			
Remissionsrate	71,2%	47,3%	<0,001
HR Progression/Tod	0,48	1	<0,001
<u>Keine</u> EGFR-Mutation (n = 176)			
Remissionsrate	1,1%	23,5%	0,001
HR Progression/Tod	2,85	1	<0,001

*Mok et al., NEJM 361:947-957, 2009

NKKBK IIIB/IV: Chemotherapie Erhaltung?*

Phase III: 4 Zyklen F.L. Chemo Erlotinib Erhaltung *

NKKBK Stadium IIIB & IV ohne Progress unter Chemo

(N = 889)

Placebo

N = 451

Erlotinib 150 mg/d

N = 438

Männer/Frauen (%)

75/25

73/27

Stad. IIIB/IV (%)

24/76

26/74%

Kauk./Asiaten (%)

83/15

84/14

Raucher/Ex-/Nicht-R. (%)

58/27/17

55/28/16

Adeno/Platte/andere (%)

44/43/13

47/38/15

RR/NC auf Chemo (%)

47/52

42/58

*SATURN: Cappuzzo et al, 2009

NKKBK IIIB/IV: Chemotherapie Erlotinib-Erhaltung?*

NKKBK Stadium IIIB & IV ohne Progress unter Chemo (N = 889)

PFS	Placebo	Erlotinib	p
Disease Control ≥ 12 Wo	27,4%	40,8%	<0,0001
PFS 12 Wo	40%	53%	
PFS 24 Wo	17%	31%	<0,0001
PFS Adeno-Ca		HR 0,60	<0,0001
PFS Platte		HR 0,76	0,0148
EGFR-Mutation		HR 0,10	
EGFR-Wildtyp		HR 0,78	
Männer		HR 0,78	
Frauen		HR 0,56	
Raucher		HR 0,80	
Nicht-/Exraucher		HR 0,56/0,66	

*SATURN: Cappuzzo et al, 2009

NKKBK IIIB/IV: Chemotherapie Erlotinib-Erhaltung?*

**NKKBK Stadium IIIB & IV ohne Progress unter Chemo
(N = 889)**

Überleben	Placebo	Erlotinib	HR; p
Alle Patienten (ITT)	11,0 Mo	12,0 Mo	0,81; 0,0088
EGFR Wildtyp	10,2 Mo	11,3 Mo	0,77; 0,0243

Rash, alle Grade	9%	60%
Rash Grad ³/₄	0%	9%
Diarrhö, alle Grade	4%	20%

QoL, 5 Teste **HR 0,61-0,96** **p 2x sig.**

Überlebensverlängerung unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus?

NKLC: INTEREST Second line Gefitinib oder Docetaxel? (I)

Fortgeschrittenes NKLC*
≥ Zweittherapie (n = 1.466) (Non-inferiority)



Männer/Frauen	65,1/34,9 %
Adenokarzinom	56,6%
WHO PS 0&1	88,4%
Asiaten	22,0%
Never smoked	20,3%
Zweit-/Drittherpaie	83,8/16,2%

*Kim ea, Lancet 372: 1809-1018, 2008; Douillard ea, JCO 2009

NKLC: INTEREST Second line Gefitinib oder Docetaxel? (II)*

Fortgeschrittenes NKLC* ≥ Zweittherapie (n = 1.466) (Non-inferiority)

	Gefitinib	Docetaxel
Überleben HR	1,02	1,0
Med. ÜLZ	7,6 Mo	8,0 Mo
PFS	1,04	1,0
Remissionsrate	9,1%	7,6%

Unterschiede nicht signifikant

*Kim ea, Lancet 372: 1809-1018, 2008; Douillard ea, JCO 2009

NKLC: INTEREST Second line Gefitinib oder Docetaxel? (III)*

**Fortgeschrittenes NKLC (\geq Zweittherapie)
Einfluss von Biomarken: EGFR-Mutation, -Copy & KRAS Mutation***

Remissionsraten

	Gefitinib	Docetaxel	p
EGFR mutiert	42,1%	21,1%	0,04
EGFR Wildtyp	6,6%	9,8%	n.s.
EGFR Copy hoch	13,0%	7,4%	0,04
EGFR Copy niedrig	7,5%	10,1%	n.s.
KRAS Wildtyp	9,6%	11,9%	n.s.

*Auswahl; Douillard ea, JCO 2009

NKLC: INTEREST Second line Gefitinib oder Docetaxel? (IV)*

Fortgeschrittenes NKLC (\geq Zweittherapie)

Einfluss von Biomarken: EGFR-Mutation, -Copy & KRAS Mutation*

	Gefitinib	Docetaxel	p
Progr. Free Survival			
EGFR mutiert	7,0 Mo	4,1 Mo	0,001
EGFR Wildtyp	1,7 Mo	2,6 Mo	n.s.
Überleben			
EGFR mutiert	14,2 Mo	16,6 Mo	n.s.
EGFR Wildtyp	6,4 Mo	6,0 Mo	n.s.
Gesamt-Pop.	7,6 Mo	8,0 Mo	n.s.

In allen Subgruppen Überleben für Gefitinib & Doce gleich
Gefitinib besser verträglich als Docetaxel

*Auswahl; Douillard ea, JCO 2009

TZM Essentials 2010: NKLK (II)

NKLK Antikörper Bevacizumab & Cetuximab

	n	RR	PFS	Überleben
Carbo/Pac Bev				
Sandler NEJM 2006	878	+20%*	+1,7 Mo*	+2,0 Mo*
Cis/Gem Bev				
AVAIL, Reck JCO 2009	1.043	+14%*	+0,6 Mo*	z.f.
Cis/Vino Cetuxi				
FLEX, Pirker Lancet 2009	1.125	+7%*	0	1,2 Mo*

**Antikörper Bevacizumab & Cetuximab im Prinzip effektiv
Klinischer Nutzen allerdings relativ gering!**

***Hauptzielkriterien**

***,*Gewinn signifikant**

TZM Essentials 2010: NKLK (I)

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Zeiten einer Therapie für alle Typen des NKLK vorbei!

Planung der medikamentöse Therapie nach

- **histologischem Subtyp**
- **nach molekularen Markern (z.B. EGFR-Mut.: ERCC1-Status u.a.)**

Tyrosinkinase-Inhibitoren besonders (aber nicht nur) wirksam bei

- **Asiaten,**
- **EGFR-Mutationen &**
- **Nichtrauchern**

Antikörper-Therapie wirksam, aber Wirkung nicht befriedigend

TZM Essentials 2010: NKLK (II)

NKLK: Medikamentöse Ersttherapie

Plattenepithelkarzinom

- kein Bevacizumab (Blutungen!)
- Cis/Gem eher als Cis/Pemetrexed (Scagliotti ea, 2008; +1,4 Mo)

Adenokarzinom

- TKI (Gefitinib, Erlotinib?) bei EGFR Mutation
- Cis/Pemetrexed eher als Cis/Gem (Scagliotti ea, 2008m + 1,7 Mo)

Großzelliges LK: Cis/Pemetrexed eher als Cis/Gem (+3,7 Mo)

Platin/Tax im Vergleich zu Cis/Gem o. Cis/Pem bei Subtypen?

Antikörper: Einzelfallentscheidung

TZM Essentials 2010: NKLK (III)

NKLK : Medikamentöse Zweittherapie

- **Chemotherapie (Docetaxel u.a.) und Erlotinib effektiv**
- **Pemetrexed gleich effektiv wie Docetaxel**
- **TKIs gleich effektiv wie Docetaxel**

Therapieauswahl:

- **Docetaxel oder Pemetrexed oder**
- **TKIs: Erlotinib oder Gefitinib**

KLK: Ersttherapie

- **Etoposid weiter Standardpartner für Cis/Carbo oder Doxo**
- **Irinotecan effektiv aber nicht besser als Eto**
- **Pemetrexed keine Indikation beim KBK**

NKBK: FL Chemotherapie plus Bevacizumab

Phase III: Paclitaxel/Carboplatin **Bevacizumab (1)****

NKBK Stadium III oder IV Adeno-Ca!

(N = 878)

R

Chemotherapie

N = 444/433

Paclitaxel 200 mg/m² d1

Carboplatin AUC 6 d1

Wdh. alle 3 Wo

Chemo + Bevacizumab

N = 434/417

Paclitaxel 200 mg/m² d1

Carboplatin AUC 6 d1

Bevacizumab 15 mg/kg KW

Wdh. Alle 3 Wo

****Sandler et al (ECOG), New Engl J Med 355:2542-2550, 2006**

2007 NKBK P3 071114

NKBK: FL Chemotherapie plus Bevacizumab

Phase III: Paclitaxel/Carboplatin **Bevacizumab (2)**** Patientencharakteristika

	Carbo/Pac	Carbo/Pac+ Bev
	N = 433	N = 417
Männer/Frauen	58/42%	50/50%
Alter ≥65 J	44%	42%
AZ ECOG 0/1	40/60 %	40/60 %
Stadium IIIB	13%	12%
Stadium IV	78%	74%
Frühere Rad	9 %	8 %
Histologie		
Adeno-Ca/bronchioloalv.	88+3 %	88+3 %
Großzellig	7 %	4 %
Platte & kleinzellig	0	0

****Sandler et al (ECOG), New Engl J Med 355:2542-2550, 2006**

2007 NKBK P3 071114

NKBK: FL Chemotherapie plus Bevacizumab

Phase III: Paclitaxel/Carboplatin Bevacizumab (3) Besondere Ausschlusskriterien für Bev*

Histologie	KBK & NKBK-Plattenepithel
Lunge	Hämoptysen $\geq 1/2$ Teelöffel Kavernen, zentrale Tumoren, Läsionen an größeren Blutgefäßen
Metastasenlokalisation	ZNS
Medikamente	Aspirin >325 mg/d & Antikoagulantien NSAR u./o. andere Aggregationshemmer
Vortherapie	Op (major surgery) oder Rad ≤ 28 d
Begleiterkrankungen	Herzinfarkt u./o. Schlaganfall ≤ 6Wo

*Sandler et al (ECOG), NEJM 355:2542, 2006 & Herbst et al, JCO 25:4736, 2007 071114

NKBK: FL Chemotherapie plus Bevacizumab

Phase III: Paclitaxel/Carboplatin + Bevacizumab (4)* Ergebnisse

	Carbo/Pac	Carbo/Pac + Bev	HR; p
Überleben (Primärziel)	10,3 Mo	12.3 Mo	0,79; 0,003
1 J Überleben	44 %	51 %	
2 J Überleben	15 %	23 %	
Prog. Free Survival	4,5 Mo	6,2 Mo	0,66; <0,001
Remissionsrate	15 %	35 %	p <0,001

**Sandler et al (ECOG), New Engl J Med 355:2542-2550, 2006

2007 NKBK P3 071114

NKBK: FL Chemotherapie plus Bevacizumab

Phase III: Paclitaxel/Carboplatin **Bevacizumab (5)***

Toxizitäten

	Carbo/Pac N=440	Carbo/Pac + Bev N=427	p
Neutropenie G4	16,8 %	25,5 %	0,002
Hypertonie G3 (+G4)	0,7 %	7,0 %	<0,001
Proteinurie G2&3	0	3,1 %	<0,001
Kopfschmerzen G3	0,5 %	3,0 %	0,003
Blutungen alle (G3??)	0,7 %	4,4 %	<0,001
Todesfälle d. Therapie	2 = 0,45 %	15 = 3,5%	0,001
Febrile Neutropenie	1	5	
Lungenblutung		5	
GI-Blutung	1	2	
„Schlaganfall“		2	

****Sandler et al (ECOG), New Engl J Med 355:2542-2550, 2006**