



## Post ASCO 2009 Bronchialkarzinom

Dr. Karin Töpelt  
Klinik I für Innere Medizin  
Universitätsklinikum Köln



### **Erhaltungstherapie NSCLC Stadium IIIB/IV**

- # 8000 Pemetrexed
- # 8001 Erlotinib (Saturn-Studie)
- # 8002 Erlotinib + Bevacizumab (Atlas-Studie)

### **Biomarker orientierte Therapie NSCLC**

- # 8006 IPASS-Studie
- # 8007 FLEX-Studie



## NSCLC Erhaltungstherapie

### Rationale

- Standard:  
1<sup>st</sup> line 4-6 Zyklen systemische Therapie  
bei Progreß 2<sup>nd</sup> line Therapie  
(Erlotinib, Pemetrexed, Taxotere)
- kurze Remissionsdauer nach 1<sup>st</sup> line Therapie  
->Erhaltungstherapie: von besonderem Interesse
- Pemetrexed/Erlotinib wirksam 1<sup>st</sup> und 2<sup>nd</sup> line  
günstiges Toxizitätsprofil  
-> interessante Substanzen für Erhaltung



## Erhaltungstherapie NSCLC Stadium IIIB/IV

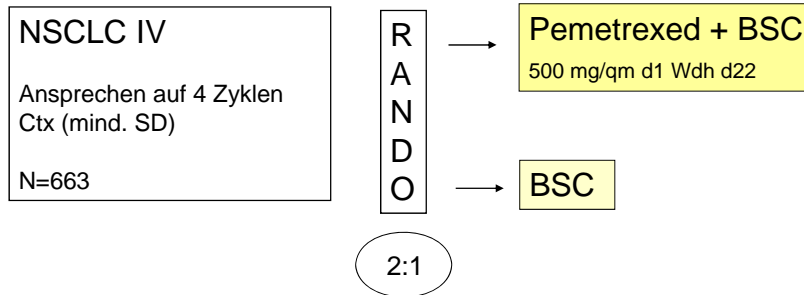
- # 8000 Pemetrexed (Belani CP et al.)
- # 8001 Erlotinib (Saturn-Studie)
- # 8002 Erlotinib + Bevacizumab (Atlas-Studie)

## Biomarker orientierte Therapie NSCLC

- # 8006 IPASS-Studie
- # 8007 FLEX-Studie



### # 8000 Studiendesign



**Primärer Endpunkt:** progressionsfreies Überleben  
**Sekundäre Endpunkte:** Gesamtüberleben, Toxizität, Ansprechraten



### # 8000 Ergebnisse:

	Median PFS (months)			CR+PR+SD*, %			Median OS (months)		
	Pem	Plac	p-value	Pem	Plac	p-value	Pem	Plac	p-value
<b>Alle</b>	4,3	2,6	0.0001	51,7	33,3	<0.001	13,4	10,6	0,012
<b>Adenoca (n=329)</b>	4.60	2.66	<0.00001	58.2	29.6	<0.001	16.8	11.5	0.026
<b>PEC (n=181)</b>	2.43	2.50	0.896	33.3	34.5	1.000	9.9	10.8	0.678

→ Pemetrexed wirkt histologieabhängig beim Adenokarzinom (ASCO 2008)  
 Überlebensvorteil Pemetrexed (ASCO 2009)



## Erhaltungstherapie NSCLC Stadium IIIB/IV

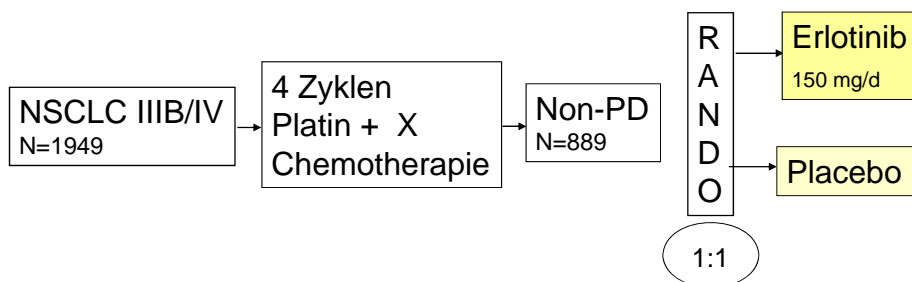
- # 8000 Pemetrexed
- **# 8001 Erlotinib (Saturn-Studie) (Cappuzzo F et al.)**
- # 8002 Erlotinib + Bevacizumab (Atlas-Studie)

## Biomarker orientierte Therapie NSCLC

- # 8006 IPASS-Studie
- # 8007 FLEX-Studie



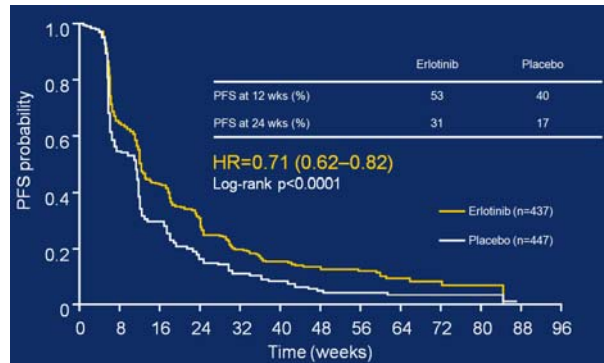
## # 8001 Studiendesign (Saturn)



**Primäre Endpunkte:** PFS alle, PFS EGFR IHC+  
**Sekundäre Endpunkte:** OS, Biomarker Analysen u.a.



## # 8001 Ergebnisse (ITT)



	Erlotinib	Placebo	
CR + PR + SD	40,8%	27,4%	P<0.0001

➔ PFS + DCR signifikant besser im Erlotinib-Arm



## Erhaltungstherapie NSCLC Stadium IIIB/IV

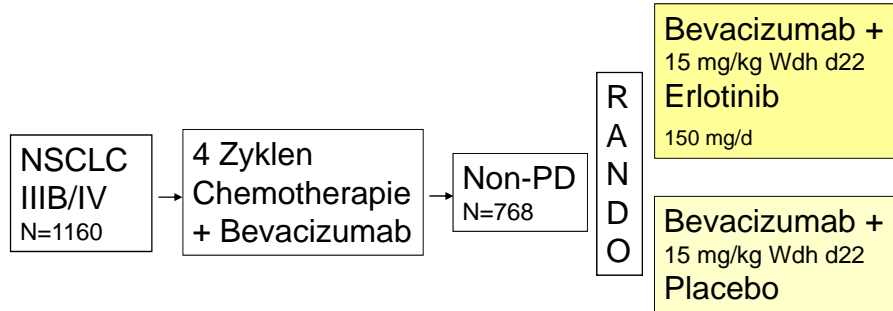
- # 8000 Pemetrexed
- # 8001 Erlotinib (Saturn-Studie)
- # 8002 Erlotinib + Bevacizumab (Atlas-Studie) (Miller V. et al.)

## Biomarker orientierte Therapie NSCLC

- # 8006 IPASS-Studie
- # 8007 FLEX-Studie



### # 8002 Studiendesign (Atlas)

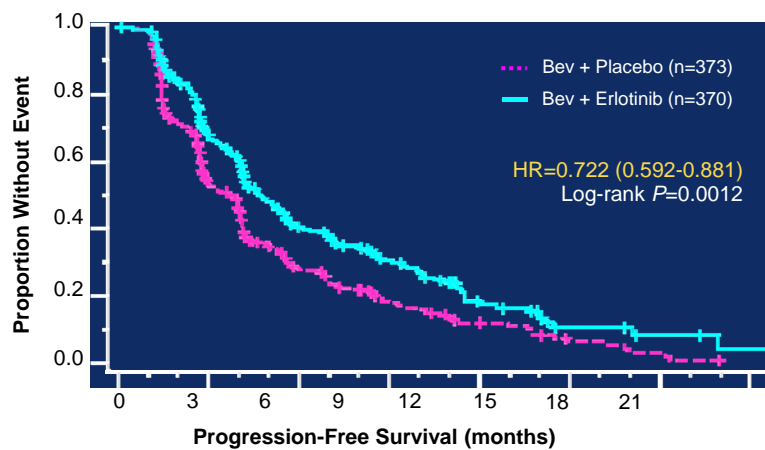


Primäre Endpunkte: PFS alle  
Sekundäre Endpunkte: OS, Safety

1:1



### # 8002 Ergebnisse



PFS besser im Erlotinib Arm  
Problem: Vergleichsarm wirklich Standard?



## NSCLC Erhaltungstherapie Wertung

- Begriff: Erhaltungstherapie ?????  
-> eher vorgezogene 2nd line
- Kein randomisierter Vergleich mit Standard  
(2nd line Therapie im Progreß; "early vs delayed")
- deshalb: trotz positiver Studien derzeit keine  
generelle Empfehlung für eine Erhaltungstherapie



## Erhaltungstherapie NSCLC Stadium IIIB/IV

- # 8000 Pemetrexed
- # 8001 Erlotinib (Saturn-Studie)
- # 8002 Erlotinib + Bevacizumab (Atlas-Studie)

## Biomarker orientierte Therapie NSCLC

- # 8006 IPASS-Studie (Fukuoka et al., Mok 2008)
- # 8007 FLEX-Studie



## # 8006 Studiendesign IPASS

NSCLC

IIIB wet/IV  
Adenokarzinom  
Nicht- oder leichte Ex-Raucher  
Asiaten

R  
A  
N  
D  
O

N=1217

Gefitinib (Iressa)  
250 mg/d

Carboplatin AUC 5 o 6  
Paclitaxel 200 mg/qm  
q3wks, bis 6 Zyklen

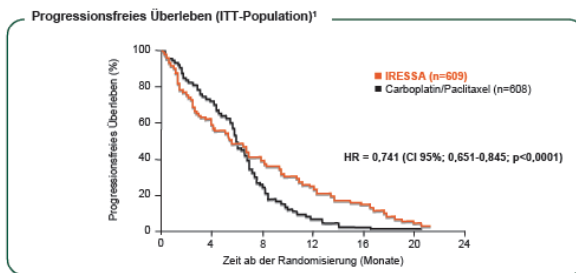
**Primärer Endpunkt** : PFS (Nicht-Unterlegenheit)

**Sekundäre Endpunkte**: Ansprechen, OS, Krankheitskontrollrate, Lebensqualität (QoL), Sicherheit

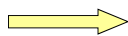
**Explorativ**: EGFR Mutationsstatus, EGFR Genkopienanzahl (FISH), EGFR Proteinexpression



## # 8006 Ergebnisse IPASS ITT-Population



	G	C/P
PFS (mon)	5,7	5,8
4 mon PFS	61%	74%
12 mon PFS	25%	7%



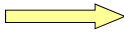
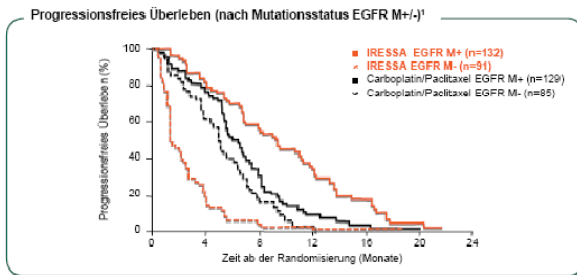
PFS in der ITT-Population zwar statistisch signifikant, jedoch minimal besser in Gefitinib Gruppe

Primärer Endpunkt Nicht-Unterlegenheit erreicht

Mok T. et al 2008

## # 8006 Ergebnisse IPASS Biomarker-abhängige Subgruppenanalyse

EGFR-Mutationsanalyse n=437



bei EGFR Mutation signifikante Reduktion des Progressionsrisikos  
bei 1st line Behandlung mit Gefitinib

## Praktische Konsequenzen aus IPASS

- Gefitinib zugelassen zur Behandlung NSCLC mit aktivierenden EGFR Mutationen
- Bei Nachweis einer aktivierenden EGFR Mutation neuer Standard EGFR TKI 1st line
- EGFR Mutationsanalyse wird zur Routinediagnostik  
welche Patienten?  
welches Material wohin?



## Erhaltungstherapie NSCLC Stadium IIIB/IV

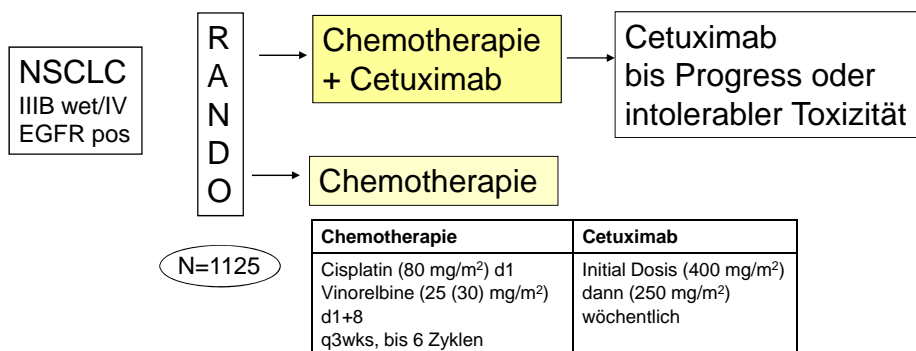
- # 8000 Pemetrexed
- # 8001 Erlotinib (Saturn-Studie)
- # 8002 Erlotinib + Bevacizumab (Atlas-Studie)

## Biomarker orientierte Therapie NSCLC

- # 8006 IPASS-Studie
- # 8007 FLEX-Studie (Update)



## # 8007 Studiendesign



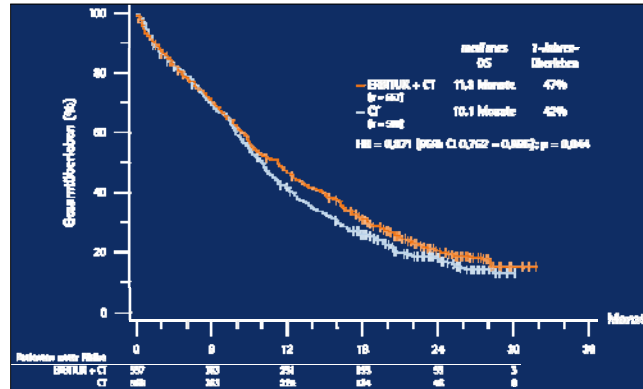
**Primärer Endpunkt** : Gesamtüberleben

**Sekundäre Endpunkte**: Ansprechen, Progressionsfreies Überleben, Krankheitskontrollrate, Lebensqualität (QoL), Sicherheit



## #8007 Ergebnisse: Gesamtüberleben

ASCO 2008



➔ Hinzunahme von Cetuximab bewirkt Verbesserung des Gesamtüberlebens



## #8007 Ergebnisse: Biomarker

### K-RAS Mutationsanalyse

	KRAS-Status	CT + ERBITUX	CT	HR (95% CI)	p-Wert
Medianes Gesamtüberleben	Wildtyp mutiert	11,4 Monate 8,9 Monate	10,3 Monate 11,1 Monate	0,96 (0,75 - 1,23) 1,00 (0,60 - 1,66)	0,75 1,00

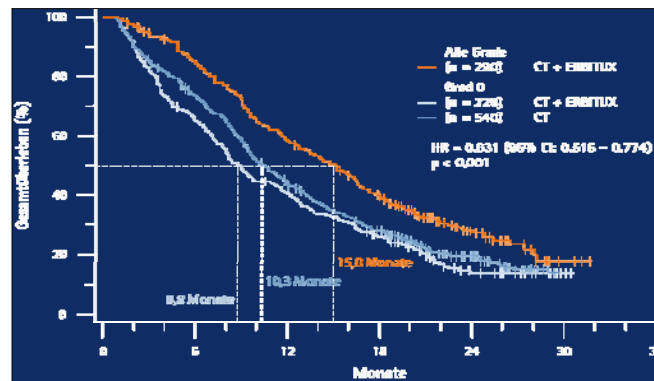
### EGFR FISH

	FISH-Status	CT + ERBITUX	CT	HR (95% CI)	p-Wert
Medianes Gesamtüberleben	FISH- FISH+	10,6 Monate 11,6 Monate	10,0 Monate 9,9 Monate	0,91 (0,65 - 1,26) 0,85 (0,56 - 1,29)	0,56 0,44

➔ K-RAS Status und EGFR Gen-Kopie Zahl nicht geeignet als Biomarker



## #8007 Ergebnisse: Klinischer Marker: Rash im 1. Therapiezyklus



➔ Rash im 1. Zyklus korreliert mit Therapieansprechen und Überlebensvorteil



## Zusammenfassung

Derzeit keine generelle Empfehlung für Pemetrexed oder Erlotinib Erhaltung

Gefitinib 1st line bei Nachweis aktivierender EGFR Mutationen

Rash im 1. Therapiezyklus prädiktiv für Ansprechen bei Einsatz von Cetuximab in Kombination mit Chemotherapie