

Pemetrexed

# Neuzulassung für individualisierte Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC

Interview von Dr. med. Ulrike Novotny

**Auch in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ist nun eine individualisierte Therapie möglich. Die erste Studie,<sup>1</sup> die die Histologie des NSCLC mit dem Behandlungsergebnis korrelierte, erbrachte ein Resultat, das Onkologen überraschte: Die Histologie spielt eine signifikante Rolle, wenn sich die Therapiewahl daran ausrichtet. Die Indikationsausweitung für Pemetrexed bei bestimmten histologischen Typen des NSCLC in der Kassenzulässigkeit folgte vergleichsweise rasch. Welche Konsequenzen sich daraus ergeben, kommentiert Professor Dr. Rolf Stahel, Labor für Molekulare Onkologie an der Klinik und Poliklinik für Onkologie des USZ.**

**Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zeigten für bestimmte Histologien einen Vorteil für Pemetrexed. Das Resultat war offenbar sehr überzeugend?**

**Prof. Dr. Rolf Stahel:** Ja, für die Zulassung des Pemetrexed in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms waren die Ergebnisse der Scagliotti-Studie das Hauptargument, die viele von uns überzeugt haben, dass die Daten solide sind. In 30 Jahren Systemtherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom wurde noch nie gezeigt, dass eine Kombination einer anderen aufgrund der Morphologie überlegen wäre. Das Ergebnis dieser Studie war sehr überraschend, ein so klares Resultat hatten wir nicht erwartet. Die Zulassung aufgrund dieser Daten war nur konsequent.

Die nächste wissenschaftliche Frage wird allerdings sein, was dahinter

steht, ob die Morphologie des Adenokarzinoms nicht einfach ein Surrogat für eine molekular besser definierbare Subgruppe ist und ob man mit molekularen Analysen nicht noch besser identifizieren könnte, welche Patienten besonders auf welches Medikament ansprechen. Aber das ist noch weit weg von der klinischen Praxis, und daher soll man beim Vorhandenen erst einmal bleiben.

**Welche Histologie genau profitierte stärker von der Kombination Pemetrexed und Cisplatin?**

Die Zulassung lautet für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ausser bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Die meisten von uns sind überzeugt, dass die Adenokarzinome die Gruppe sind, die vor allem für das gute Resultat verantwortlich ist. Aber ganz so einfach ist es vielleicht nicht, denn es stellt sich die Frage, wie zuverlässig die pathologischen Diagnosen sind. Bei einem Teil der Patienten ist die Zuordnung schwierig. Wir müssen heute den Pathologen sehr genau befragen, und es wird eine Grauzone geben, wo der mögliche Vorteil nicht ganz so sicher ist.

**Wird diese Grauzone nicht kleiner werden? Bisher hatte die genaue Zuordnung ja kaum eine Relevanz für die Therapiewahl.**

Bisher gab es nicht selten Pathologieberichte, die nur ein nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom auswiesen. Das ist für mich heute als Diagnose völlig unakzeptabel. Da findet im Augenblick ein klarer Wandel statt.

**Welche Histologien sprechen eher für Gemcitabin?**

Der Vorteil für Pemetrexed und Cisplatin lag beim Adenokarzinom. Ob



*Prof. Dr. Rolf Stahel*

vice versa ein Nachteil für Pemetrexed beim Pflasterzellkarzinom gegeben ist, erscheint weniger sicher.

**In der Studie waren Adenokarzinome am häufigsten. Sehen Sie das in der Klinik ebenso?**

Ja, das hat sich gegenüber früher geändert. Jetzt ist auch in Europa das Adenokarzinom der häufigste Lungentumor. Aber das Adenokarzinom der Lunge ist nicht *eine* Erkrankung. Bei einigen Patienten mit Adenokarzinom ist der EGF-Rezeptor mutiert. Ob der mutierte Status vorliegt, müssen wir heute ebenfalls wissen, weil auch das die Therapiewahl beeinflusst. Bei Nachweis einer Mutation, die in der Schweiz bei etwa 10% der Patienten vorliegt, erwägen wir in erster Linie nicht die Chemotherapie, sondern Tyrosinkinaseinhibitoren. Für die anderen ist Pemetrexed mit Cisplatin die erste Wahl.

**Welche Vorteile bringt Pemetrexed?**

Nachgewiesenermassen hat es für die genannten Histologien eine bessere Wirkung und sogar noch weniger

Nebenwirkungen als Gemcitabin. Es ist eines der bestverträglichen Medikamente, die ich kenne. Pemetrexed hat zudem eine kürzere Infusionszeit und wird nur an Tag 1 alle 3 Wochen verabreicht. Damit belastet es den Patienten und auch das System weniger.

## Könnte man als Kombinationspartner statt Cisplatin auch Carboplatin wählen?

Das ist schwierig zu beantworten. Generell hat Cisplatin bei dieser Erkrankung eine leicht bessere Wirkung als Carboplatin. Die Nebenwirkungen dagegen sind etwas stärker. Für einen Patienten, bei dem das Ziel Heilung lautet, wollen wir immer das wirksamste Mittel nehmen, das ist Cisplatin. Für einen Patienten, bei dem das Ziel in Palliation besteht, müssen wir abwägen, ob wir die kleinere Belastung oder die stärkere Wirkung vorziehen. Ich bespreche das mit den Patienten. Die Mehrheit zögert ein Medikament zu wählen, das etwas weniger wirkt.

## Sind die zusätzlichen Kosten durch den therapeutischen Gewinn aus Ihrer Sicht gerechtfertigt?

Die Antwort möchte ich denen überlassen, die sorgfältig Kosten und Nutzen analysieren. Mich interessiert primär in meiner Arbeit und Forschung, die beste Behandlung für einen individuellen Patienten zu identifizieren. Die Kostenfrage ist eine Gesellschaftsfrage. Meine Verantwortung bezieht sich auf den einzelnen Patienten.

## Die Zulassung verlangt, Pemetrexed nur nach vorgängiger Gutsprache durch den Vertrauensarzt zu verordnen. Wie denken Sie über diese Einschränkung, was bedeutet sie im Alltag?

Der Vertrauensarzt hat keinen Entscheidungsspielraum. Pemetrexed ist für das Adenokarzinom der Lunge zugelassen. Mit dieser Formulierung werden die Vertrauensärzte jenseits ihrer Möglichkeiten belastet. Die Einschränkung ist absurd, sie bringt Umtriebe für beide Seiten und sorgt nur für Unzufriedenheit. Letzten Endes muss der Vertrauensarzt immer zu-

stimmen. Verstehen kann man diese Forderung nicht.

## Wie lautet Ihr Fazit aus der Studie für Ihre Kolleginnen und Kollegen?

Wir sind verpflichtet, unseren Patienten die bestmögliche Therapie zu bieten, die unser System erlaubt. Unser System erlaubt Pemetrexed für Patienten mit Adenokarzinomen, und es ist meiner Ansicht nach die Therapie der Wahl für diese Patienten. Ab jetzt ist es essenziell, sich nicht mehr mit einer Diagnose «nicht-kleinzelliges

Bronchuskarzinom» zufrieden zu geben, sondern den Kollegen in der Pathologie genau um die Details zu bitten und dann die Entscheidung aufgrund der Histologie zu treffen. Zusätzlich müssen wir vom Pathologen bei Patienten mit Adenokarzinom wissen, ob eine Mutationsanalyse durchführbar wäre, die ebenfalls entscheidend für die Therapiewahl ist.

<sup>1</sup> Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel NJ, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-3551.

## Überlebensvorteil in Bezug auf die NSCLC-Histologie

Die Noninferioritätsstudie von Scagliotti und Mitarbeitern verglich in Phase III prospektiv, randomisiert die Kombination Pemetrexed-Cisplatin mit Gemcitabin-Cisplatin bei 1725 chemotherapie-naiven Patienten mit NSCLC der Stadien III oder IV und Befinden im ECOG Performance Status 0 bis 1. Erstmals wurde hier auch das Gesamtüberleben abhängig vom histologischen Subtyp untersucht. Die Studie in Stichworten:

Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben															
Dosierungsschema	Cisplatin in beiden Gruppen 75 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 Gemcitabin 1250 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8 (n=863) Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 (n=862) – jeweils alle 3 Wochen, max. 6 Zyklen															
Gesamtüberleben – Gesamtgruppe	Die Nichtinferiorität wurde belegt: Pem/Cis 10.3 Monate Gem/Cis 10.3 Monate															
Gesamtüberleben nach Histologie – prädefinierte Subgruppen	<table border="1"> <caption>Medianes Überleben (Monate)</caption> <thead> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>Gemcitabin / Cisplatin</th> <th>Pemetrexed / Cisplatin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adenokarzinom (n=847)</td> <td>12.6</td> <td>10.9</td> </tr> <tr> <td>Grosszellkarzinom (n=153)</td> <td>10.4</td> <td>6.7</td> </tr> <tr> <td>Keine weitere Spezifizierung (n=252)</td> <td>8.6</td> <td>9.2</td> </tr> <tr> <td>Plattenepithelzellkarzinom (n=473)</td> <td>9.4</td> <td>10.8</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	Gemcitabin / Cisplatin	Pemetrexed / Cisplatin	Adenokarzinom (n=847)	12.6	10.9	Grosszellkarzinom (n=153)	10.4	6.7	Keine weitere Spezifizierung (n=252)	8.6	9.2	Plattenepithelzellkarzinom (n=473)	9.4	10.8
Subgruppe	Gemcitabin / Cisplatin	Pemetrexed / Cisplatin														
Adenokarzinom (n=847)	12.6	10.9														
Grosszellkarzinom (n=153)	10.4	6.7														
Keine weitere Spezifizierung (n=252)	8.6	9.2														
Plattenepithelzellkarzinom (n=473)	9.4	10.8														
Sicherheit, Pemetrexed vs. Gemcitabin (im Wesentlichen übereinstimmend in Gesamtgruppe und Subgruppen)	<p>Hämatologische Grad 3/4-Toxizitäten <math>p &lt; 0.001</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenie 15% vs. 27%</li> <li>- Anämie 6% vs. 10%</li> <li>- Thrombozytopenie 4% vs. 13%</li> </ul> <p>Febrile Neutropenie Grad 3/4 1% vs. 4% <math>p=0.002</math></p> <p>Alopezie 12% vs. 21% <math>p=0.001</math></p> <p>Übelkeit Grad 3/4 7% vs. 4% <math>p=0.004</math></p> <p>Der Therapie zugeschriebene Todesfälle 1% vs. 0.7% <i>n.s.</i></p>															
Supportive Therapie, Pemetrexed vs. Gemcitabin	<p>Transfusionen 16.4% vs. 28.9% <math>p=0.001</math></p> <p>Erythropoetin 10.4% vs. 18.1% <math>p=0.001</math></p> <p>G-CSF 3.1 vs. 6.1% <math>p=0.004</math></p>															