

H. Ostermann, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, D. Ukena, Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Klinikum Bremen-Ost, S. Radke, AstraZeneca GmbH, Wedel.

24. April 2015

Ergebnisse von bundesweiten Erhebungen zum EGFR-Mutationstest bei Patienten mit NSCLC in Deutschland

Werden Leitlinienempfehlungen umgesetzt?

Die Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) führt bei Patienten mit positiver EGFR-Mutation (EGFRM) zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur zytostatischen Chemotherapie. Onkologische Fachgesellschaften empfehlen in ihren Therapieempfehlungen die Durchführung des EGFRM-Tests bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Stadium IIIB/IV) vor Therapiebeginn, und im Falle des Nachweises einer aktivierenden EGFRM den Einsatz eines TKIs als Erstlinientherapie. In zwei bundesweiten Erhebungen, 2012 und 2014, wurde die Umsetzung der Leitlinien in verschiedenen Versorgungseinrichtungen Deutschlands, Lungenfachkliniken, universitären und nicht-universitären Kliniken sowie onkologischen Praxen ermittelt. Ergebnis: Eine EGFRM-Analyse wurde 2012 bei 60% der Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt. Die Testrate stieg 2014 auf 78% an. Von diesen Patienten wurde 2012 bei 12,5% und 2014 bei 11,7% in der Erstausswertung eine aktivierende EGFRM nachgewiesen. Die höchste Testrate erzielten 2012 niedergelassene Onkologen (71%), die niedrigste Rate (38%) wurde bei den Lungenfachkliniken beobachtet. Innerhalb von zwei Jahren holten die Lungenfachkliniken ihren Rückstand auf und liegen nun bei einer Testrate von 79%. Insgesamt wurden 2012 11,3% der Patienten mit TKIs behandelt. Dieser Anteil ging 2014 auf 8,9% zurück. Die Umfrage zeigt, dass die Mutationsanalyse bereits 2012 einen wichtigen Stellenwert in der klinischen Routine hatte, der bis Ende 2014 deutlich anstieg, so dass für einen Großteil der Patienten prätherapeutisch entschieden werden kann, ob sie von einer TKI-Therapie profitieren können. Im Sinne einer optimalen Nutzung der Therapieoptionen besteht aber weiterhin ein Verbesserungspotenzial für Deutschland.

NSCLC - Ein heterogener Tumor

Gemäß der Weltgesundheitsorganisation war 2012 Lungenkrebs mit 1,8 Millionen (13% aller neuen Diagnosen) der am häufigsten diagnostizierte Krebs weltweit (1). Die 5-Jahres-Überlebensrate in den USA beträgt 15,8% (1999-2006), in Deutschland 13,2% (1995-1999) und in anderen westeuropäischen Ländern zwischen 7,9 und 16,5% (1995-1999) (2). In Deutschland ist die Inzidenz mit 14.000 betroffenen Frauen und 32.500 Männern steigend (3). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich ca. 40% der Patienten bereits im inoperablen Stadium IIIB/IV. Lungenkarzinome weisen ein heterogenes biologisches Profil auf. In 80-85% der Fälle liegt ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) vor, wobei das Adenokarzinom als histologischer Subtyp überwiegt (4). Im Rahmen einer Mutationsanalyse von 1.000 Patienten mit Adenokarzinom der Lunge wurden bei 54% der

Patienten Mutationen nachgewiesen (5), darunter 17% EGFR-Mutationen. Die Häufigkeit einiger Mutationen ist mit klinischen Parametern korreliert. So wurde bei der Genotypisierung von 552 Patienten mit Adenokarzinomen eine signifikante Assoziation zwischen bestimmten Genmutationen und dem Raucherstatus festgestellt. Des Weiteren ist bekannt, dass Patienten mit einer EGFR-Mutation bereits generell eine günstigere Prognose bezüglich Krankheitsverlauf und Therapieansprechrates haben, was durch den Einsatz eines TKIs noch erheblich gesteigert werden kann (6).

Der EGFR-Mutationsstatus beim Patienten mit NSCLC

Der EGFR (ErbB-1) ist ein Transmembranglykoprotein und gehört zu der ErbB-Rezeptorfamilie der Tyrosinkinase-Rezeptoren (ErbB1-4) (4, 7). Die intrazelluläre Domäne des Rezeptors initiiert verschiedene Zellfunktionen wie z.B. Tumorzellproliferation, Angiogenese und Apoptose (4). Das EGFR-Gen besteht aus 26 Exonen: Die Exone 1-14 kodieren für die extrazelluläre Domäne, Exon 15 für die Transmembran-Region, die Exone 16-26 für die intrazelluläre Domäne (4). In Mutationsanalysen wurden bei 10-20% der Patienten mit NSCLC EGFR-Mutationen nachgewiesen (8, 9). Dabei betrafen 45-50% der Mutationen das Exon 19, 40-45% das Exon 21 und jeweils 5% der Mutationen die Exone 18 und 20 (10). Andere Untersuchungen zeigen für die Exone 18 und 20 mit 10,4% und 5,5% etwas größere Häufigkeiten (11). Die Mutationen führen zur permanenten Aktivierung des EGFRs. Die mutationsbedingten Konformationsveränderungen des Rezeptors erhöhen seine Sensitivität gegenüber TKI (12, 13). Andererseits ist die Mutation T790M im Exon 20 mit einer Resistenz gegenüber manchen TKIs verbunden (12, 13).

Um Informationen über die Häufigkeit von EGFR-Mutationen in Abhängigkeit von klinischen Merkmalen zu erhalten, wurde Ende 2009 die nicht-interventionelle REASON-Studie initiiert. Es handelt sich um ein Register zur Erhebung des EGFR-Mutationsstatus neu diagnostizierter NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV in Deutschland. Bis März 2011 wurden bundesweit in rund 150 Zentren 4.255 NSCLC-Patienten (Stadien IIIB/IV) aufgenommen und Tumorproben auf aktivierende EGFR-Mutationen analysiert. Bei 10% der knapp 4.100 auswertbaren Teilnehmer konnten EGFR-Mutationen nachgewiesen werden (14). In allen klinischen Subgruppen fanden sich EGFR-Mutationen (Abb. 1).

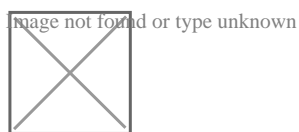


Abb. 1: Häufigkeit von EGFR-Mutationen in Abhängigkeit von klinischen Parametern (14).

Therapeutischer Ansatz mit EGFR-Inhibitoren

Aktuell sind für die Behandlung von NSCLC-Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Stadium IIIB/IV) mit nachgewiesener aktivierender EGFR-Mutation drei EGFR-TKI in der EU zugelassen: Gefitinib (bei nachgewiesener Mutation, alle Linien) (15), Erlotinib (Firstline bei nachgewiesener Mutation, Secondline ohne Testung) (16) und Afatinib (TKI-Erstbehandlung bei nachgewiesener Mutation) (17). Alle drei Substanzen hemmen die Aktivierung des EGFR und die nachfolgenden Signaltransduktionsprozesse. Sie sind bei Patienten mit nachgewiesener EGFR-

Mutation bezüglich Tumoransprechen und progressionsfreiem Überleben der Chemotherapie signifikant überlegen (18).

Vier randomisierte klinische Phase-III-Studien haben die Überlegenheit von Gefitinib bei NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutationen dokumentiert: die IPASS-Studie, die First-SIGNAL-Studie, die WJTOG 3405-Studie und die NEJ002-Studie (19-22). Für Erlotinib sind die beiden Phase-III-Studien OPTIMAL (23) und EURTAC (24) zu nennen, und für Afatinib LUX-Lung 3 (25).

Bereits auf Grundlage der Ergebnisse von IPASS wurde die aktuelle S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms angepasst. Kurz nach Zulassung von Gefitinib wurde der TKI bei Patienten mit positivem EGFR-Mutationsstatus in allen Therapielinien beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom als Therapieoption empfohlen. Die EGFR-Mutationsanalyse ist somit eine wichtige Voraussetzung zur Stratifizierung der Patienten im Sinne einer personalisierten Therapie (26).

Durchführung des EGFR-Mutationstests in Deutschland

Voraussetzung für die Diagnose einer EGFR-Mutation ist eine verwertbare Biopsie. Faktoren zur Qualitätssicherung sind u.a. die Anzahl und Menge (Empfehlung: 4-5 Biopsien pro Läsion), die Berücksichtigung unterschiedlicher Tumorareale sowie die Probengewinnung aus Metastasen. Die histologische Aufarbeitung des Probenmaterials gilt derzeit noch als Goldstandard. Neben Gewebeproben eignen sich aber auch zytologische Proben (z.B. transbronchiale Feinnadelaspirate, Bürstenabstriche) für eine EGFR-Mutationsanalyse. Neben Ausstrichen sollte stets ein Zellblock angefertigt werden, da dies molekularpathologische Analysen wesentlich erleichtert (27). Gemäß der S3-Leitlinie werden histologische und zytologische Probenentnahmen als gleichwertig betrachtet (26). Die Mutationsanalyse erfolgt mithilfe der PCR-Amplifikation in molekularpathologischen Labors. In der Regel liegt nach histo- bzw. zytopathologischer Diagnosesicherung das Ergebnis der anschließenden molekularbiologischen Analyse innerhalb von einer Woche vor. Die Analyse sollte an allen Exonen 18, 19, 20, 21 durchgeführt werden, da in allen vier Genabschnitten Mutationen vorkommen können und die Mutation T790M an Exon 20 auf eine Resistenz gegenüber TKI hinweist. Wenn eine Probe für die EGFR-Mutationsanalyse nicht auswertbar ist, kann seit Oktober 2014 auf Grundlage einer Erweiterung der europäischen Zulassung für Gefitinib auch zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) verwendet werden, die aus einer Blutplasma-Probe gewonnen wird. Die Zuverlässigkeit dieser Methode wurde in der IFUM-Studie durch Douillard et al. belegt (28).

Wie werden die in den Leitlinien vorgegebenen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des NSCLC in den verschiedenen Versorgungsstrukturen (Lungenfachklinik, Uniklinik, Krankenhaus, Praxis) umgesetzt? - Eine bundesweite Umfrage

Ziele und Fragestellungen der Erhebung

Leitlinien werden in aller Regel von Fachgesellschaften verfasst und stellen den bestmöglichen gegenwärtigen Stand von Diagnostik und Therapie dar. Inwieweit Leitlinienempfehlungen in den klinischen Alltag umgesetzt werden - sog. Leitlinienadhärenz-, ist oft unklar. Um die Umsetzung der in den aktuellen Leitlinien (26) beschriebenen Empfehlungen zur Anwendung der EGFR-Mutations-analyse und zur Erstlinientherapie mit TKI zu überprüfen, wurde daher im November 2012 eine bundesweite Erhebung durchgeführt. Die Befragung wurde im November 2014 wiederholt, um temporäre Veränderungen zu erfassen. Die Ziele und Themenstellungen der Befragungen bestanden u.a. darin,

- die Anwendungspraxis der EGFR-Mutationsanalyse, den Anteil von Patienten mit EGFR-Mutation und Selektionskriterien der Testung zu ermitteln,
- die Verantwortlichkeiten und Logistik für die Initiierung der EGFR-Mutationsanalyse sowie die Praxis der histologischen bzw. zytologischen Probenaufarbeitung zu erfragen,
- Barrieren und Einschränkungen der EGFR-Mutationsanalyse zu identifizieren und
- den Stellenwert der Erstlinientherapie mit TKI gegenüber der Chemotherapie bei NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV) zu erfassen.

Durchführung

Um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten, wurden bundesweit 2012 96 Ärzte (6 aus Lungenfachkliniken, 30 aus Universitätskliniken, 30 aus nicht-universitären Kliniken und 30 aus onkologischen Schwerpunktpraxen) und 2014 93 Ärzte (13 aus Lungenfachkliniken, 25 aus Universitätskliniken, 27 aus nicht-universitären Kliniken und 28 aus onkologischen Schwerpunktpraxen) telefonisch (2012) bzw. online (2014) befragt. Die Befragung erfolgte mit folgenden Teilnahmevoraussetzungen: Die Teilnehmer sollten mindestens 3 Jahre Erfahrung in ihrem derzeitigen Fachgebiet aufweisen und innerhalb der letzten 12 Monate mindestens 10 NSCLC-Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium (IIIB/IV) in Erstlinientherapie mit einer medikamentösen Tumorthherapie behandelt haben, inklusive Patienten mit vorheriger operativer oder strahlentherapeutischer Behandlung.

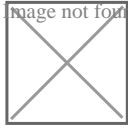
Bei der Ermittlung der EGFR-Mutationsraten wurden die Befragten telefonisch dazu aufgefordert, ihre Patienten auf insgesamt sechs Kategorien zu verteilen: keine Testung durchgeführt (1); Testung durchgeführt, keine Mutation nachgewiesen (2); Testung durchgeführt, Mutation nachgewiesen, Behandlung mit Gefitinib (3), Erlotinib (4), sonstigem TKI (5), Nicht-TKI (6). Die Vielzahl der Optionen aufgrund der implizit enthaltenen Frage zur Therapieentscheidung hat in Einzelfällen, wie später festgestellt wurde, zu einer Überschätzung der Mutationsrate geführt. Bei der Online-Befragung im Jahr 2014 wurde daher zunächst die Zahl der auf EGFR-Mutationen getesteten Patienten erfragt, danach wurde explizit nach der Zahl der Patienten mit nachgewiesenen EGFR-Mutationen gefragt, um so die Präzision der Angaben zu verbessern.

Die relativen Werte für die EGFR-, KRAS-, ALK-, ROS1-Testrate, Behandlung mit einem TKI, Kriterien, die zur EGFR-Mutationsanalyse führen, Barrieren für die Durchführung des EGFR-Mutationstests und Methodenpräferenz zur Mutationsbestimmung wurden wie folgt auf Patientenbasis bestimmt: Die Gesamtzahl von Patienten wurde bestimmt und ins Verhältnis gesetzt mit der Anzahl der Patienten einer spezifischen Kategorie z.B. Anzahl der getesteten Patienten in Lungenfachkliniken dividiert durch die Gesamtzahl aller Patienten, die in Lungenfachkliniken behandelt wurden.

Ergebnisse

Die Befragten gaben 2012 an, zwischen 29 (statistischer Mittelwert bei niedergelassenen Onkologen) und 317 (Mittelwert bei Lungenfachkliniken) Patienten mit den oben aufgeführten Spezifika in ihren Institutionen behandelt zu haben. 2014 lagen die entsprechenden Durchschnittswerte zwischen 36 und 236 Patienten (Tab. 1).

Image not found or type unknown



Tab. 1: Anzahl der behandelten NSCLC-Patienten je Versorgungseinrichtung (Stadium IIIB/IV; medikamentöse oder antitumoröse Erstlinientherapie).

Stellenwert des EGFR-Mutationstests

2012 gaben die 96 befragten Ärzte an, bei insgesamt 60% ihrer NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem Stadium IIIB/IV in den letzten 12 Monaten einen EGFR-Mutationstest durchgeführt zu haben (Abb. 2). Die Testrate war in den Lungenfachkliniken mit 38% am niedrigsten (Abb. 2). Die höchste Testrate erzielten mit 71% die niedergelassenen Onkologen. Gemäß der initialen Auswertung wurden bei 22,9% dieser Patienten aktivierende EGFR-Mutationen nachgewiesen. Insgesamt erschien der Anteil an Patienten mit positivem EGFR-Mutationsstatus im Vergleich zur Literatur zu hoch, was sich mit der oben dargelegten für eine Telefonbefragung zu komplexen Fragestellung erklären lässt. In einer anschließenden Plausibilitätskontrolle wurde daher ein Cut-Off für offensichtliche Ausreißer festgelegt: Angaben von Befragten, welche den Patientenanteil mit nachgewiesener aktivierender Mutation mit > 25% im Verhältnis zu den durchgeführten Mutationstests offensichtlich zu hoch eingestuft hatten, wurden aus der korrigierten Bewertung ausgeschlossen. Dadurch ergab sich insgesamt ein Anteil an Patienten mit positivem EGFR-Mutationsnachweis von 12,5%.

Image not found or type unknown



Abb. 2: EGFR-Mutationstestung bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aufgeteilt nach Versorgungseinrichtungen.

2014 gaben die 93 befragten Ärzte insgesamt an, bei 78% ihrer NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem Stadium IIIB/IV in den letzten 12 Monaten einen EGFR-Mutationstest durchgeführt zu haben. Bei 11,7% dieser Patienten wurden aktivierende EGFR-Mutationen nachgewiesen. Die Testrate bei den Lungenfachkliniken hatte sich deutlich erhöht und liegt mit 79% nun auf dem Niveau der anderen Institutionen, die ebenfalls ihre Testraten um 2% (nicht-universitäre Kliniken) und 16% (Unikliniken) erhöht haben.

Durchführung von KRAS-, ALK- und ROS1-Testung

Da weitere molekulare Testungen zwischen 2012 und 2014 an Bedeutung gewonnen haben, wurden 2014 die Teilnehmer auch nach der Testung von KRAS, ALK und ROS1 befragt. Die ROS1-Testung war mit 14% am seltensten. Die universitären Kliniken führten die Testung mit 26% durch im Vergleich zu 5-12% Testrate in anderen Institutionen. Die ALK-Testrate war mit insgesamt 53% höher; hauptsächlich bestimmt durch universitäre

Einrichtungen mit 69% und Lungenfachkliniken mit 56%, während nicht-universitäre Kliniken 27% und niedergelassene Onkologen 44% ihrer Patienten auf ALK-Aberrationen testeten. KRAS-Mutationen wurden bei insgesamt 39% aller Patienten getestet. Hier waren Lungenfachkliniken führend (58%) gefolgt von allen anderen Institutionen, für die Testraten zwischen 21% und 28% angegeben worden sind.

Verantwortlichkeiten, Zugang und Logistik bei der Mutationstestung

2012 wurde der EGFR-Mutationstest von 78% der befragten Ärzte selbst angefordert. Dieser Anteil erhöhte sich auf 89% in der zweiten Umfrage 2014. Dabei gab ein Viertel der Ärzte an (2012: 27% und 2014: 31%), den EGFR-Mutationstest gemäß interner SOP anzufordern. Ein weiteres Viertel der Ärzte (2012: 26% und 2014: 29%) entschieden patientenbezogen über die Durchführung des EGFR-Mutationstests. Nach Auskunft von 20% (2012) bzw. 22% (2014) der befragten Ärzte wird darüber in der Tumorkonferenz entschieden. Insgesamt gaben nur 13% (2012) bzw. 11% (2014) aller Ärzte an, den EGFR-Mutationstest aufgrund der aktuellen S3-Leitlinien anzufordern.

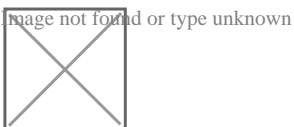
2012 gaben insgesamt 60% der Ärzte an, ihre Patienten für den EGFR-Mutationstest zu selektionieren, 40% der Ärzte testeten hingegen alle NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV. Diese Einschätzung veränderte sich bis 2014 nur leicht auf 66% Testung mit Selektion und 34% Testung aller Patienten. Dieser Anteil war bei allen Institutionen ungefähr gleich und veränderte sich wenn, dann nur geringfügig zwischen den Umfragen. So war zwischen 2012 und 2014 bei Ärzten aus Lungenfachkliniken möglicherweise ein Trend der rückläufigen Selektion zu erkennen und das Gegenteil in nicht-universitären Kliniken.

Die Ärzte, welche ihre Patienten zuvor selektionierten, nannten als Auswahlkriterien (mit möglichen Doppelnennungen) Tumorphistologie (2012: 95%, 2014: 98%), Raucherstatus (2012: 52%, 2014: 44%), Geschlecht (2012: 31%, 2014: 23%), Performance-Status (2012: 22%, 2014: 23%) und Alter (2012: 21%, 2014: 15%). Bevorzugt würden entsprechend dieser Kriterien vor allem Patienten mit Adenokarzinom, Nie-Raucher und Frauen getestet.

Die Umfrage zeigt, dass der Grund für eine EGFR-Mutationstestung v.a. auf institutionseigenen Standards, patientenbezogenen Entscheidungen oder auf Basis von Tumorkonferenzen beruht.

Barrieren und Einschränkungen des EGFR-Mutationstests in der klinischen Praxis

2012 gaben insgesamt 88% der Befragten an, dass die Durchführung des EGFR-Mutationstests mit Barrieren und Einschränkungen verbunden sei. Diese Zahl verringerte sich 2014 auf 71%. Tatsächlich könnte sich die Probenaufarbeitung in den letzten zwei Jahren verbessert haben (verbesserte Logistik? Etablierung als Standardverfahren?), da mindestens drei Barrieren den EGFR-Mutationstest weniger einzuschränken scheinen als zuvor: Mangelnde Probenmenge (2012: 71% vs. 2014: 28%), Probenqualität (2012: 49% vs. 2014: 17%) und Wartezeit (2012: 12% vs. 2014: 3%) (Tab. 2).



Tab. 2: Gründe für Barrieren/Einschränkungen des EGFR-Mutationstests.
Weitere Gründe für Einschränkungen: *Schlechter Allgemeinzustand des Patienten, die Ablehnung einer zweiten Probe durch den Patienten, fehlender Patientennutzen, umgehender Therapiestart erforderlich vor Eintreffen des Testresultats, Einsatz von TKI in Zweitlinientherapie. §Hoher Behandlungsdruck/schlechter Allgemeinzustand, mangelnde Compliance und keine Möglichkeit der Nachtestung: 5%, Histologie und Nicht-Erfüllung der Kriterien: 46%.

Im Gegensatz dazu wurden 2014 Kosten als weitaus größere Barriere für eine Durchführung des EGFR-Mutationstests benannt: 8% (2012) vs. 47% (2014).

Einschätzung der Qualität histologisch gegenüber zytologisch aufbereiteten Proben

2012 war die Gesamteinschätzung, dass die histologisch aufbereiteten Proben mit einem Anteil von 89% deutlich relevanter für die EGFR-Mutationsdiagnostik sind als die zytologisch aufbereiteten Proben, die nur 11% ausmachen. Diese Gesamtwertung änderte sich nicht signifikant zwischen den Befragungen. Dies ist auch der Fall für die Einschätzungen durch universitäre und nicht-universitäre und niedergelassene Onkologen. Allerdings scheint sich die Einstellung von Lungenfachklinikern zur Zytologie im positiven Sinne leicht verbessert zu haben, da sich die Häufigkeit der zytologischen Aufarbeitung von 4% auf 16% erhöht hat.

Drei Viertel aller befragten Ärzte waren der Meinung, dass die zytologische Aufarbeitung des Probenmaterials mit Einschränkungen im Hinblick auf die Genauigkeit der EGFR-Mutationsanalyse verbunden sei. Von den befragten Klinikärzten wurden als Gründe für die Einschränkungen des zytologischen Probenmaterials zu geringe oder schlechte bzw. nicht aussagekräftige Materialmenge sowie generelles Misstrauen gegenüber zytologisch aufbereiteten Proben genannt. Zudem gab es die Einschätzung, dass es für Pathologen nicht möglich sei, mit zytologischem Probenmaterial eine aussagekräftige EGFR-Mutationsanalyse durchzuführen. Dies scheint sich zwischen 2012 und 2014 nicht geändert zu haben.

Therapieverhalten

2012 gaben die befragten Ärzte die Auskunft, innerhalb der letzten 12 Monate 11,3% ihrer NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenen Stadien in Erstlinientherapie mit TKI zu behandeln und 88,7% ihrer Patienten mittels Chemotherapie. Der Anteil der TKI-Therapie war bei nicht-universitären Kliniken mit 15,8% am höchsten und bei Lungenfachkliniken mit 4,8% am niedrigsten. In Anbetracht der Tatsache, dass bei einer Testrate von 60% und einer Mutationsrate von 12,5% nur 7,6% der Patienten als EGFR-Mutations-positiv identifiziert wurden, sprechen

diese Werte für eine Übertherapie außerhalb der zugelassenen Indikation.

Mittlerweile herrscht aber offenbar ein rationaler Umgang mit den EGFR-TKI vor, denn trotz der vermehrten EGFR-Testung ging der Erstlinien-Einsatz der TKI innerhalb von zwei Jahren von 11,3% auf 8,2% im Jahr 2014 zurück und liegt insgesamt unterhalb des als EGFR-Mutations-positiv identifizierten Anteils der Patienten von 9,2%. Dies weist auf einen Umgang mit dieser Substanzklasse streng innerhalb der Indikation hin. In Lungenfachkliniken und bei niedergelassenen Onkologen verblieb die Verordnungshäufigkeit bei ungefähr 5% und 12% respektive. In den Unikliniken und nicht-universitären Kliniken war jedoch der rückläufige Trend deutlich zu erkennen; Unikliniken: von 12,5% (2012) auf 11,1% (2014) und nicht-universitäre Kliniken: von 15,8% (2012) auf 10,5% (2014).

Benefit der personalisierten Therapie des NSCLC - Ökonomische Aspekte

Den positiven Aspekten der Therapie mit TKI (Krankheitskontrolle bei guter Verträglichkeit) stehen ökonomisch gesehen die zusätzlichen Kosten für die Durchführung der Mutationsanalysen gegenüber. Theoretisch gesehen könnte die Weiterentwicklung der molekularen Medizin eine Chance zu einer verbesserten Nutzung der Ressourcen bieten: Durch prätherapeutische Erfassung der EGFR-Mutationen kann der Einsatz innovativer Medikamente selektiv gestaltet werden. So kann gezielt die optimal wirksame Therapie eingesetzt werden (29).

Rechtliche Rahmenbedingungen: Erstattung von medizinischen Leistungen der personalisierten Medizin

§ 2 Abs. 1 SGB V fordert, dass den Patienten alle relevanten Vorzüge des medizinischen Fortschritts zukommen, ohne dabei durch unzureichend effektive Medikamente die finanzielle Stabilität der gesetzlichen Krankenversicherungen zu belasten (29). Zusätzlich ist die Therapiefreiheit des Arztes und der Leistungsanspruch des gesetzlich Versicherten durch das in den §§ 2 Abs. 4, 12 Abs. 1, 70 Abs. 1 Satz 2 und 72 Abs. 2 SGB V verankerte Gebot der Wirtschaftlichkeit geregelt: Nach § 2 Abs. 4 muss die von dem Versicherten in Anspruch genommene Leistung nicht nur wirksam sein, sondern ist wirtschaftlich zu erbringen und darf nur in dem notwendigen Umfang in Anspruch genommen werden (30). Darüber hinaus besagt das Effektivitätsgebot der §§ 27 Abs. 1, 2 Abs. 1 SGB V, ein Medikament zu priorisieren, wenn es gegenüber einer alternativen Option zwar teurer ist, es jedoch aus medizinischen Gründen geboten erscheint (30). Daher sind die notwendigen Diagnostika und Arzneimittel einzusetzen, wenn dies zu einer zielgerichteten Therapie und Prognoseverbesserung des Patienten führt (30). Daraus könnte man die Forderung nach einer prätherapeutischen molekularbiologischen Analyse bei allen Patienten mit NSCLC Stadium IV ableiten.

Fazit

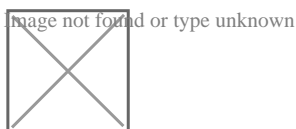
Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen profitieren von einer Therapie mit TKI. Die EGFR-Mutationsanalyse bietet dem behandelnden Arzt die Möglichkeit, die Therapie mit einem TKI entsprechend dem Mutationsprofil der Patienten zielgerichtet einzusetzen. Nach den zwei vorliegenden Erhebungen, durchgeführt im November 2012 und November 2014, hat die Mutationsanalyse bei den behandelnden Ärzten unabhängig von der jeweiligen Versorgungseinrichtung einen hohen Stellenwert. Limitierende Faktoren für die Durchführung des Tests waren 2012 weniger die Kosten als vielmehr die mit der Probengewinnung und Probenqualität verbundenen Einschränkungen. Dies scheint sich bis Ende 2014 verändert zu haben. Man kann vermuten, dass sich die Probenaufbereitung für die EGFR-Mutationsanalyse in den vergangenen zwei Jahren verbessert hat, so dass Probenmenge und -qualität jetzt ein geringeres Problem darstellen; allerdings spielen die Kosten weiterhin eine

Rolle bei der Entscheidung, einen Test durchzuführen. In den meisten Instituten werden weiterhin Gewebeproben von Biopsien der zytologischen Probe vorgezogen und es hat sich hier die Präferenz bezüglich der Probenart, ausgenommen in Lungenfachkliniken, keine signifikante Veränderung ergeben.

Bei der Umfrage war der Anteil der Patienten mit positiver EGFR-Mutation im Jahr 2012 12,5% und 2014 11,7% und demnach nahezu stabil. Die Testrate stieg in der Zeit zwischen den Umfragen deutlich von 60% auf 78% an. Dies ist stark bestimmt durch Lungenfachkliniker, die ihre Testrate nahezu verdoppelt zu haben scheinen. Jedoch hat sich diese erhöhte Testrate nicht in eine vermehrte zielgerichtete Therapie mit EGFR-TKI ausgewirkt. Gemäß der vorliegenden Ergebnisse ging der Einsatz von TKI sogar um mehrere Prozentpunkte zurück.

Zusammengefasst besteht der Eindruck, dass in Deutschland zunehmend eine molekularbiologische Analyse von Patienten mit NSCLC im Stadium IV durchgeführt wird. Im Vergleich zu europäischen Nachbarn wie England und Frankreich sind noch erhebliche Unterschiede in der Untersuchungshäufigkeit erkennbar. Insgesamt ist die EGFR-Mutationsanalyse in Deutschland auf dem Weg, zu einem Standard bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zu werden. Beim Einsatz der zielgerichteten Therapie mittels TKI scheint es allerdings noch keinen allgemeingültigen Konsens zu geben.

Die Datenerhebung und Erstellung des Manuskripts samt Abbildungen und Tabellen wurde durch AstraZeneca unterstützt.

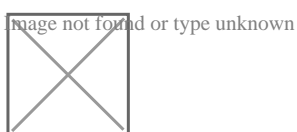


Prof. Dr. med. Helmut Ostermann

Medizinische Klinik III
Marchioninistrasse 15
81377 München

Tel.: 089/7095 6038

E-Mail: Helmut.Ostermann@med.uni-muenchen.de

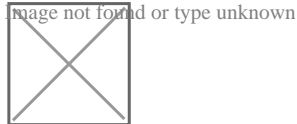


Prof. Dr. med. Dieter Ukena

Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin
Klinikum Bremen-Ost
Züricher Str. 40
28325 Bremen

Tel.: 0421/408 1800

E-Mail: dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de



Dr. rer. nat. Susanne Radke

AstraZeneca GmbH
Medical Affairs
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel

Abstract

H. Ostermann, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, D. Ukena, Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Klinikum Bremen-Ost, S. Radke, AstraZeneca GmbH, Wedel

Tyrosine kinase inhibitors (TKI) targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) can significantly improve PFS for patients with advanced NSCLC harboring activating EGFR mutations (EGFRM+ aNSCLC) compared to chemotherapy. The German lung cancer guidelines recommend EGFRM testing for aNSCLC stage IIIB/IV before therapy. If an activating mutation is detected, an EGFR TKI is recommended as 1st line therapy. Two and four years after the 1st EGFR TKI (Gefitinib, 2009 in Europe) was approved for EGFRM+ aNSCLC, we studied whether physicians have implemented EGFRM testing into their clinical routine. We surveyed EGFRM testing in specialized lung clinics, academic and non-academic clinics and independent medical oncology offices. Two surveys recorded 1) frequency and selection criteria for EGFRM testing, 2) logistics of test initiation, histological and cytological sample preparation, and 3) barriers of EGFRM testing. In 2012, 60% of patients with aNSCLC stage IIIB/IV underwent an EGFRM analysis prior to treatment initiation. This number increased to 78% by the end of 2014. 12.5% and 11.7% of the patients were EGFRM positive in 2012 and 2014, respectively. Interestingly, in 2012, the lowest test rate of 38% was found in lung clinics but increased to 79% between surveys. Test rates had hardly changed in other institutions. Reasons against testing included cost, insufficient sample quantity and quality and pressure to treat. Selection criteria for testing were histology (~96%), smoking habits (~48%), gender (~27%), performance status (~22%) and age (~18%). A total of 11.3% and 8.9% of all patients were treated with EGFR TKI as 1st line therapy in 2012 and 2014, respectively. In 2014, we added a sub-survey asking for the testing of

KRAS, ALK and ROS1. ALK testing was most frequent with 53% followed by KRAS, 39%, and ROS1, 14%. Our surveys show that mutational analysis has already played an important role in 2012 for the treatment of NSCLC and that awareness for testing has increased recently. However, the data also indicate that there is still room for improvement regarding testing rate and the use of EGFR TKI in line with German lung cancer guidelines for EGFR+ aNSCLC.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, EGFR, NSCLC, KRAS, ALK, ROS1

Literaturhinweise:

- (1) Weltkrebsstatistik IARC: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf
- (2) Weltkrebsstatistik ACS:<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf>
- (3) Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin, 2010. ISBN 978-3-89606-207-9.
- (4) De Mello RA, et al. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. *World J Clin Oncol* 2011; 2(11): 367-376.
- (5) Kris MG, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol* 29 2011; (Suppl) #7506.
- (6) Sequist LV, et al. Response to Treatment and Survival of Patients with NSCLC Undergoing Somatic EGFR Mutation Testing. *The Oncologist Lung Cancer* 2007; 12: 90-98.
- (7) Normanno N, et al. The ErbB receptors and their ligands in cancer: an overview. *Current Drug Targets* 2005; 6 (3): 243-257.
- (8) Lynch TJ, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New Eng J Med* 2004; 350: 2129-39.
- (9) Kosaka T, et al. Mutations of epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919-23.
- (10) Carotenuto P, et al. Optimizing response to gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics Pers Med* 2011; 4:1-9.
- (11) Penzel R, et al. EGFR mutation detection in NSCLC - assessment of diagnostic application and recommendations of the German Panel for Mutation Testing in NSCLC. *Virchows Arch* 2011; 458:95-98.
- (12) Toschi L, Cappuzzo F. Understanding the new genetics of responsiveness to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2007; 12: 211-220.
- (13) Kumar A, et al. Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1742-1751.
- (14) Schütte W, et al. DGHO 2012; Abstr. V126.
- (15) Iressa® Fachinformation Stand: September 2014.
- (16) Tarceva® Fachinformation Stand: Dezember 2013.
- (17) Giotrif® Fachinformation Stand: September 2013.
- (18) Medical Advisory Secretariat. Epidermal growth factor receptor (EGFR) genetic testing for prediction of response to EGFR-targeted (TKI) drugs in patients with advanced non-small-cell lung cancer: an evidence based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10(24) 1-48.http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/EGFR_20101209.pdf (20.12.12).

- (19) Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New Engl J Med* 2009; 361(10):947-957.
- (20) Han JY, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent IRESSA versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012; 30(10):1122-8.
- (21) Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *New Engl J Med* 2010; 362 (25): 2380-2388.
- (22) Mitsudomi T, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2):121-128.
- (23) Zhou C, et al. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine, in Chinese advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. *Annals Oncol* 2010; 21 (suppl. 8): viii122-viii161 (abstract LBA13).
- (24) Rosell R, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl): # 7503.
- (25) Sequist LV, 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: 3327-3334.
- (26) Goeckenjan G, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2011; 65: 51-75.
- (27) Herth FJF, et al. Diagnose und prädiktive Analysen an zytologischen und bioptischen Tumorproben nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome: Aktuelle Strategien und Herausforderungen. *Pneumologie* 2013; 67(04): 198-204.
- (28) Douillard JY, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer* 2014; 110: 55-62.
- (29) Hofstädter F. Innovationen in Medizin und Gesundheitswesen: Beiträge des Symposiums vom 24. bis 26. September 2009 in Cadenabbia/Volker Schumpelick/Bernhard Vogel (Hrsg.). Hrsg. im Auftr. der Konrad-Adenauer-Stiftung e.V. Schumelick, V. (Hrsg.), Vogel B. (Hrsg.). ISBN ISBN 978-3-451-30383-8, 2010. <http://d-nb.info/100253268X>.
- (30) Hohmann J. Leitlinien und personalisierte Medizin - Neue Therapieoptionen trotz Kostendrucks? *DZKF* 14. Jahrgang 9/10-2010: 40-44.