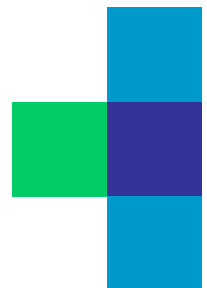


# Nutzen innovativer Substanzen für Brustkrebspatientinnen – Was ist patienten-relevanter Nutzen bei einer Brustkrebsserkrankung?

DGHO Frühjahrstagung 2013  
Berlin, 08. März 2013

M. P. Lux

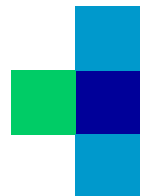
**Universitätsklinikum  
Erlangen**



## Hintergründe

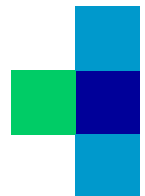
- In Deutschland versterben 17.286 Patientinnen pro Jahr an einer Mammakarzinomerkrankung;
  - 60.000 Frauen befinden sich derzeit in der metastasierten Situation einer Mammakarzinomerkrankung.
- Eine Langzeitheilung ist nach heutigem Kenntnisstand bis auf wenigen Ausnahmefällen nicht zu erreichen;
  - gerade deshalb muss eine metastasierte Patientin besonders ausführlich über die jeweiligen Therapieoptionen aufgeklärt und in die Entscheidung mit einbezogen werden.
- Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin.

RKI, 2012; Kreienberg et al., 2012; Lux et al., submitted, 2013



# Was sind die Wünsche/ relevanten Endpunkte aus Sicht unserer Patientinnen?

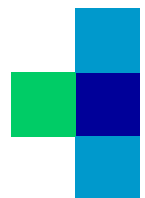
- Ein längeres Gesamtüberleben?
- Eine längere Zeit bis zur Progression?
- Ein hohes Ansprechen?
- Wenig Toxizitäten?
- Eine hohe Lebensqualität?



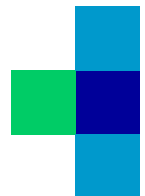
# Gründe für die Akzeptanz einer Chemotherapie

- 117 Interviews mit Mammakarzinompatientinnen,
- first-line und second-line Situation,
- Faktoren, welche zu einer Akzeptanz einer Chemotherapie führten:
  - Tumorkontrolle (45%),
  - Aufrechterhaltung der Hoffnung (28%),
- wichtigste Person für die Entscheidungsfindung:
  - betreuende Ärztin/ Arzt (74%),
  - Familienmitglieder (39%),
  - Partner (28%).

Grunfeld et al., 2006



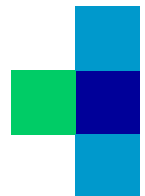
**Der wichtigste Endpunkt ist  
zunächst eine ausreichende  
Information über die  
Erkrankung und den  
möglichen Therapiebenefit...  
erst dann kann sich die  
Patientin über realistische  
Endpunkte im Klaren werden!**



# Aufklärung

- Patientinnen sollten über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen inklusiver supportiver und komplementärer Behandlungsmöglichkeiten informiert werden.
- Grundlage jeder Entscheidung sollte die Behandlungserwartung der Patientin sein, da sie jede Therapieoption mit tragen muss.
- Dazu sollte die Patientin über ihre Prognose aufgeklärt und die mit der jeweiligen Therapie verbundenen Prognoseverbesserung dargestellt werden.

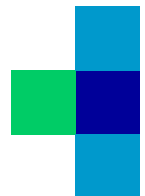
Albert et al., 2004; Chouliara et al., 2004; Hagerty et al., 2005



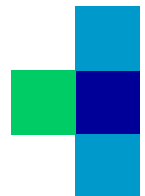
# Wünschen sich die Patientinnen diese Aufklärung?

- 83% aller Mammakarzinompatientinnen möchten soviel Information über die Erkrankung wie möglich haben:
  - nur 16% wünschen limitierte Informationen,
  - 91% der Befragten möchten ihre Prognose vor Beginn der Therapie erfahren.
- Gezielte Erhebung zum Wunsch nach prognostischen Informationen:
  - fortgeschrittene Karzinompatientinnen,
  - über 80% mit Wunsch nach Wissen, wie hoch das längste Überleben mit Therapie, das 5-Jahres-Überleben als auch das durchschnittliche Überleben in ihrer jeweiligen Situation ist.

Oostendorp et al., 2011; Gattellari et al., 2002;  
Tattersall et al., 2002; Koedoot et al., 2004;



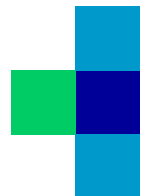
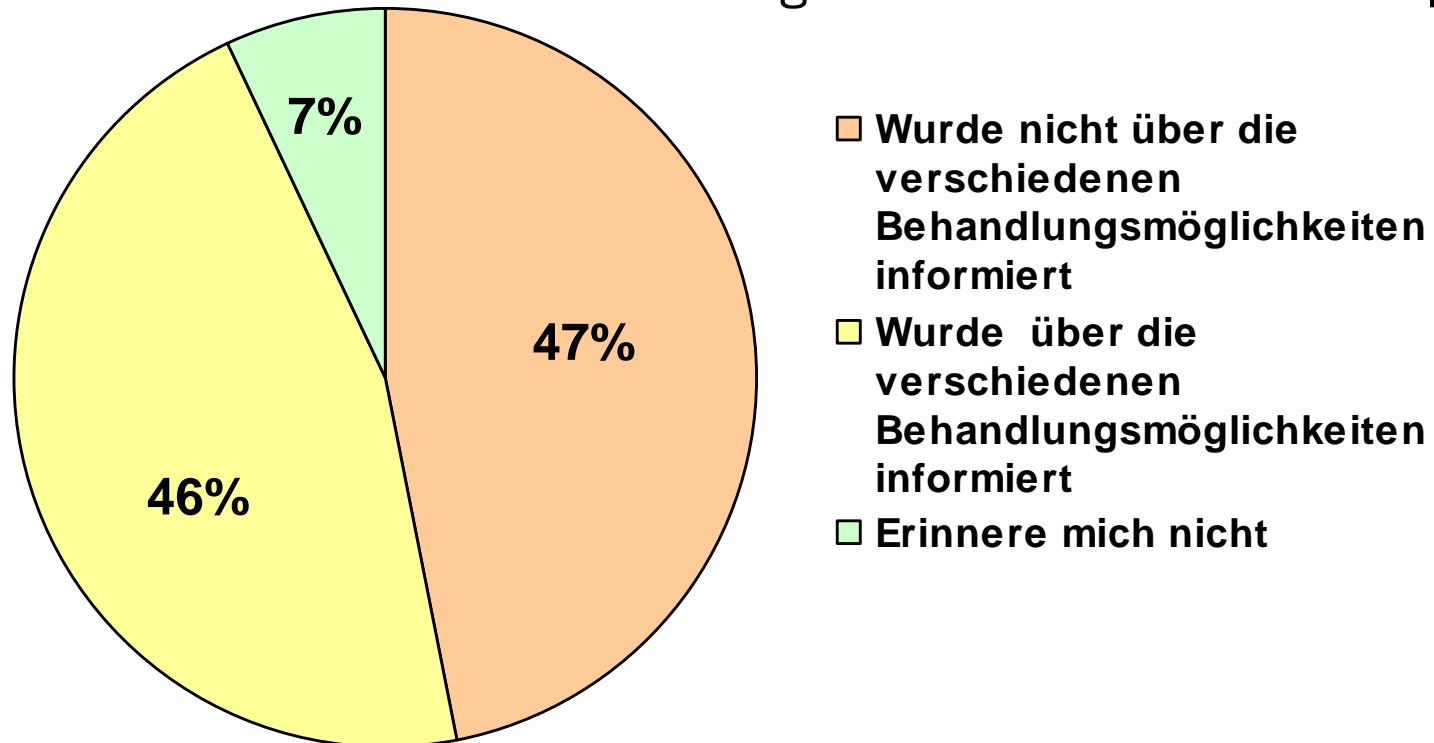
# Erstes Problem





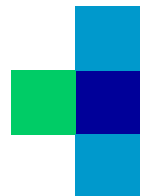
# GAEA-Studie (Gathering Information On Adjuvant Endocrine Therapie, 2007)

- 547 postmenopausale Frauen,
- Interview über Kenntnisse und Einstellung zur antihormonellen Therapie.

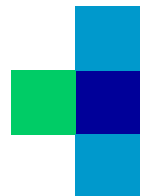


# Realität

- Zahlreiche Studien haben aufgezeigt, dass ein Großteil der Patientinnen nur ungenügend Informationen erhält:
  - Prognose mit und ohne den jeweiligen Therapieoptionen,
  - in der metastasierten Situation werden zwar 75% bis 85% über nicht heilbare Situation aufgeklärt; **lediglich 39% bis 58% über die tatsächliche Lebenserwartung.**
- Patientinnen somit keine adäquat informierten Entscheidungsträgerinnen und nicht in der Lage, die Vor- und Nachteile einer spezifischen Therapie zu erfassen oder das für und wider der Therapie abzuwägen.



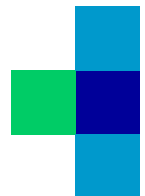
# Zweites Problem



# Einschätzung des Therapiebenefits

- Generell überschätzen Patientinnen aber auch Ärztinnen und Ärzte und die Wirksamkeit von Therapien, welches die Entscheidung deutlich beeinflusst und zu unrealistischen Vorstellungen führt:
  - eine Metaanalyse von 13 Studien zeigte, dass onkologisch tätige Ärztinnen und Ärzte die Prognose um mindestens 30% überschätzen,
  - dieses spiegelt sich in der Tatsache wieder, dass fast jede fünfte Patientin in den letzten zwei Wochen vor dem Tod eine neue Chemotherapie beginnt.

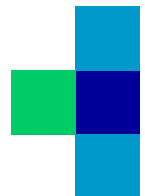
Weeks et al., 1998; Ravdin et al., 1998; Glare et al., 2003; Earle et al., 2004



# Was erwarten die Patientinnen?

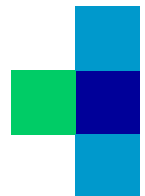
-

**Endpunkte:  
ein verlängerte Zeit bis zur  
Progression oder ein  
verlängertes  
Gesamtüberleben**



# Studienablauf der Gut Informieren – Gemeinsam Entscheiden! Studie

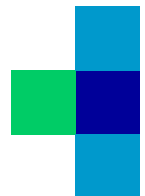
- 6.938 Fragebögen wurden an onkologische ÄrztInnen und 8.485 Fragebögen an Patientinnen mit MaCa versendet
  - unter der Schirmherrschaft der Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
  - der Unterstützung von mamazone e.V., Brustkrebs Deutschland e.V., weiteren Selbsthilfegruppen,
  - und zahlreichen Brustzentren.
  - online-Teilnahme war möglich.
- 26 Fallbeispiele mit Frage des geforderten Benefits:
  - in kurativer Situation mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) von 60% oder 80%,
  - und in palliativer Situation mit einem Überleben von 6 oder 24 Monaten.



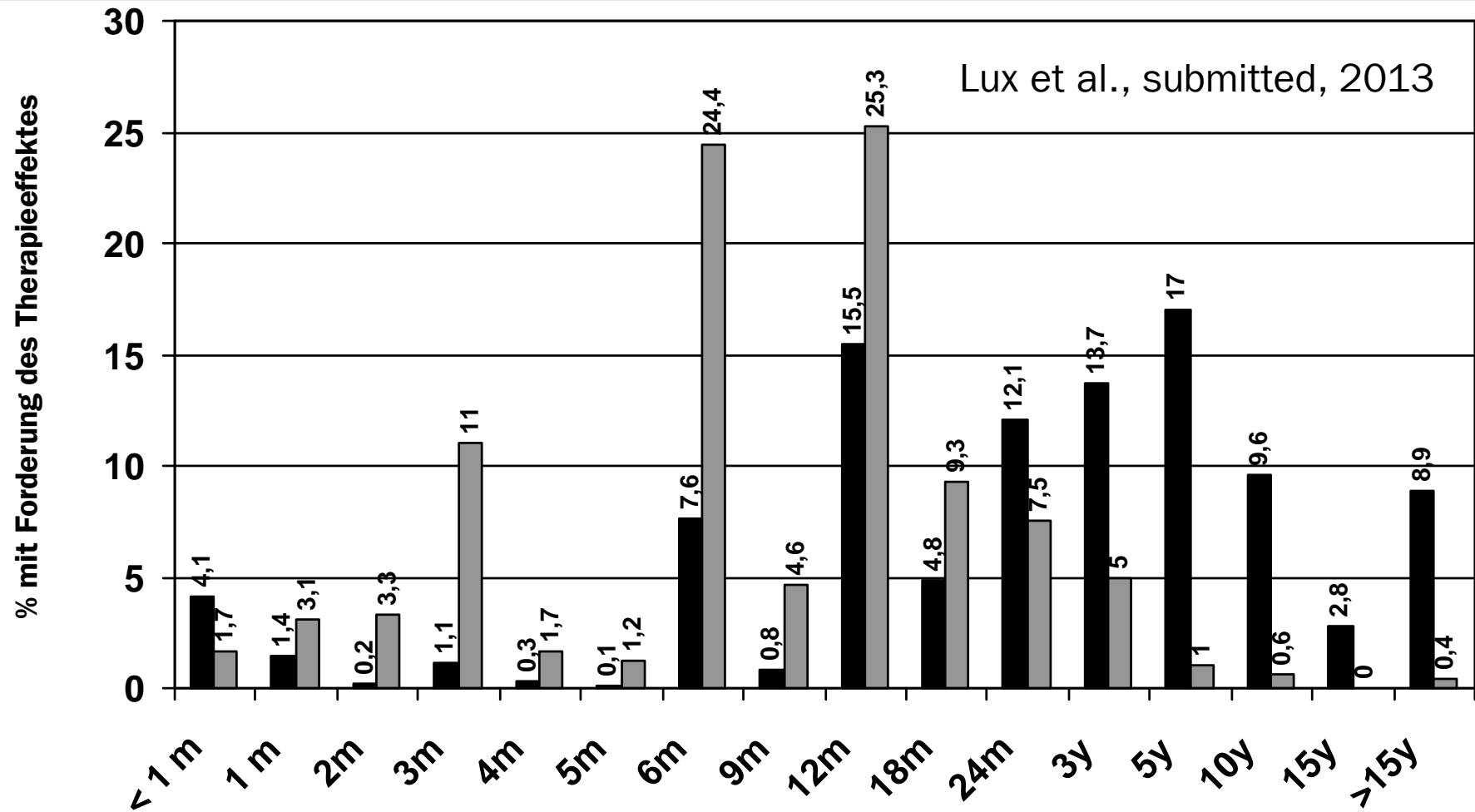
# Palliative Szenarien der Gut Informieren – Gemeinsam Entscheiden! Studie

Fall	Therapieoption	Szenario/ Ausgangssituation ohne weitere Therapie	Angebote Lebensverlängerung in Folge einer Therapieoption, um dieser zuzustimmen
1	Chemotherapie	palliativ, OS 6 Monate	< 1 Monat, 1 Monat, 2 Monate, 3 Monate, 4 Monate, 5 Monate, 6 Monate, 9 Monate, 12 Monate, 18 Monate, 24 Monate, 3 Jahre, 5 Jahre, 10 Jahre, 15 Jahre, > 15 Jahre
2	Chemotherapie	palliativ, OS 2 Jahre	
3	Endokrine Therapie	palliativ, OS 6 Monate	
4	Endokrine Therapie	palliativ, OS 2 Jahre	
5	Antikörpertherapie (z.B. Trastuzumab)	palliativ, OS 6 Monate	
6	Antikörpertherapie (z.B. Trastuzumab)	palliativ, OS 2 Jahre	
7	Radiotherapie	palliativ, OS 6 Monate	
8	Radiotherapie	palliativ, OS 2 Jahre	
9	Bisphosphonat	palliativ, OS 6 Monate	
10	Bisphosphonat	palliativ, OS 2 Jahre	

Lux et al., submitted, 2013

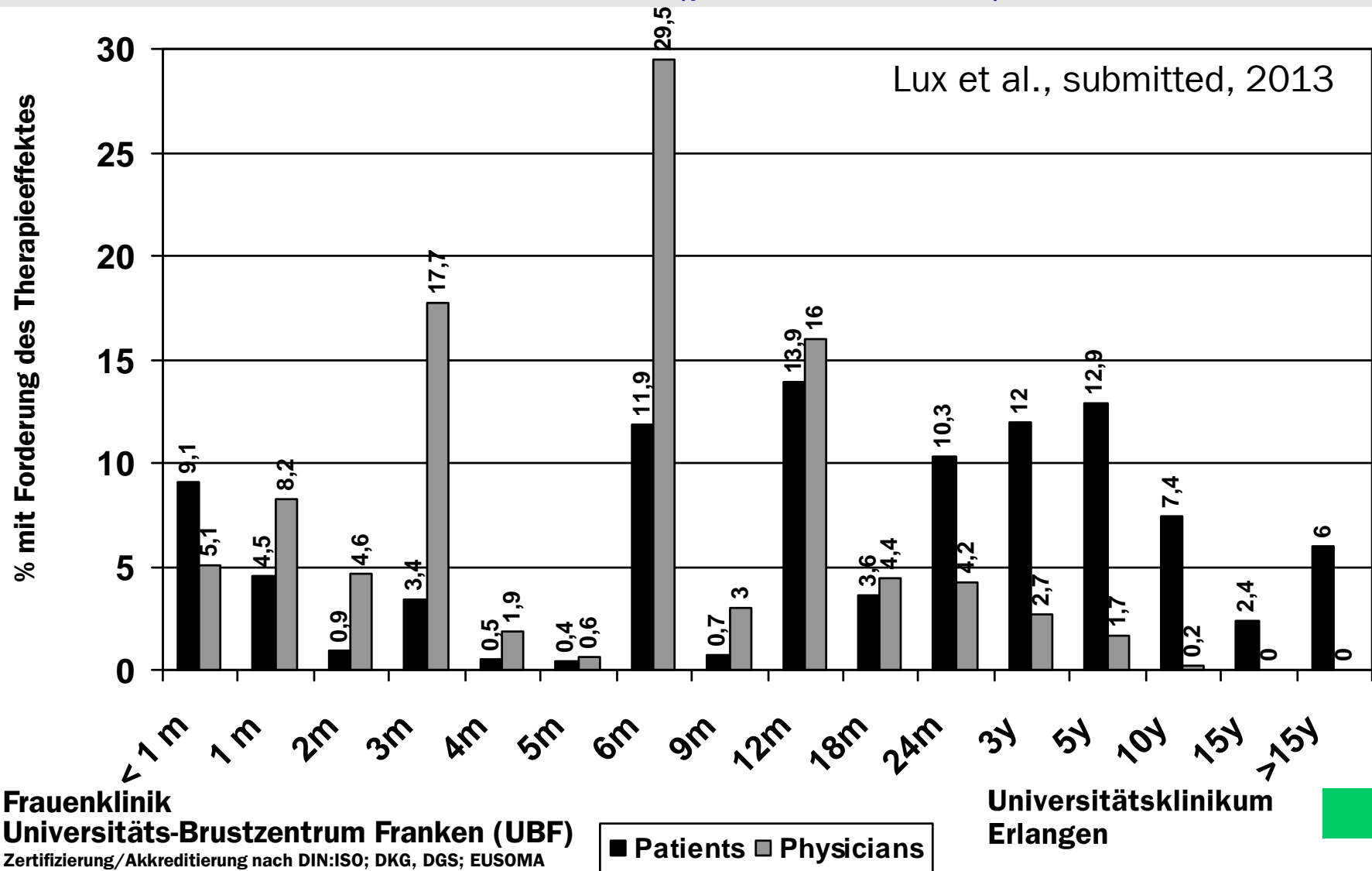


Geforderter Benefit für eine Chemotherapie bei einer Ausgangssituation von 6 Monaten OS ohne Therapie von 482 Ärzten und 1.474 Patientinnen ( $p=3,26 \times 10^{-99}$ )





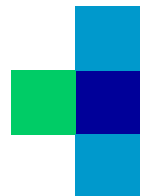
Geforderter Benefit für eine zielgerichtete Therapie bei einer Ausgangssituation von 6 Monaten OS ohne Therapie von 474 Ärzten und 1.344 Patientinnen ( $p= 6,56 \times 10^{-75}$ )



**Endpunkte:  
ein verlängerte Zeit bis zur  
Progression oder ein  
verlängertes  
Gesamtüberleben**

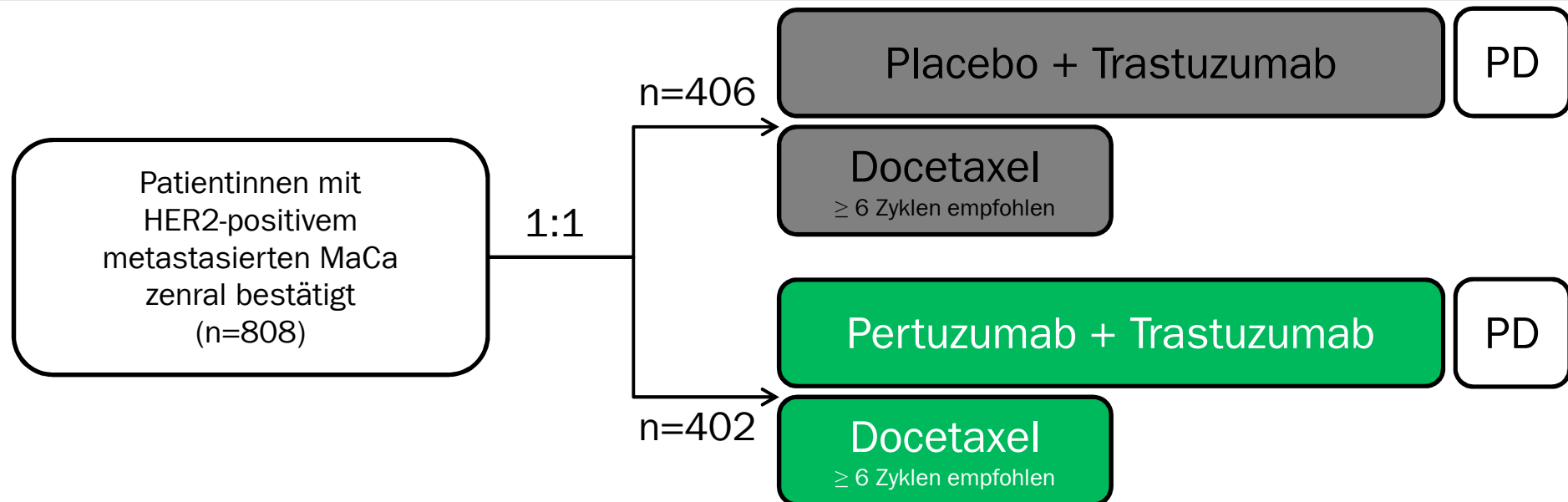
-

**Was kann man erreichen?  
Beispiel zielgerichtete  
Therapie**



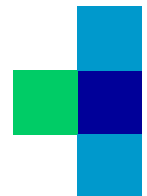
# CLEOPATRA Studiendesign

Swain et al., SABCS, 2012



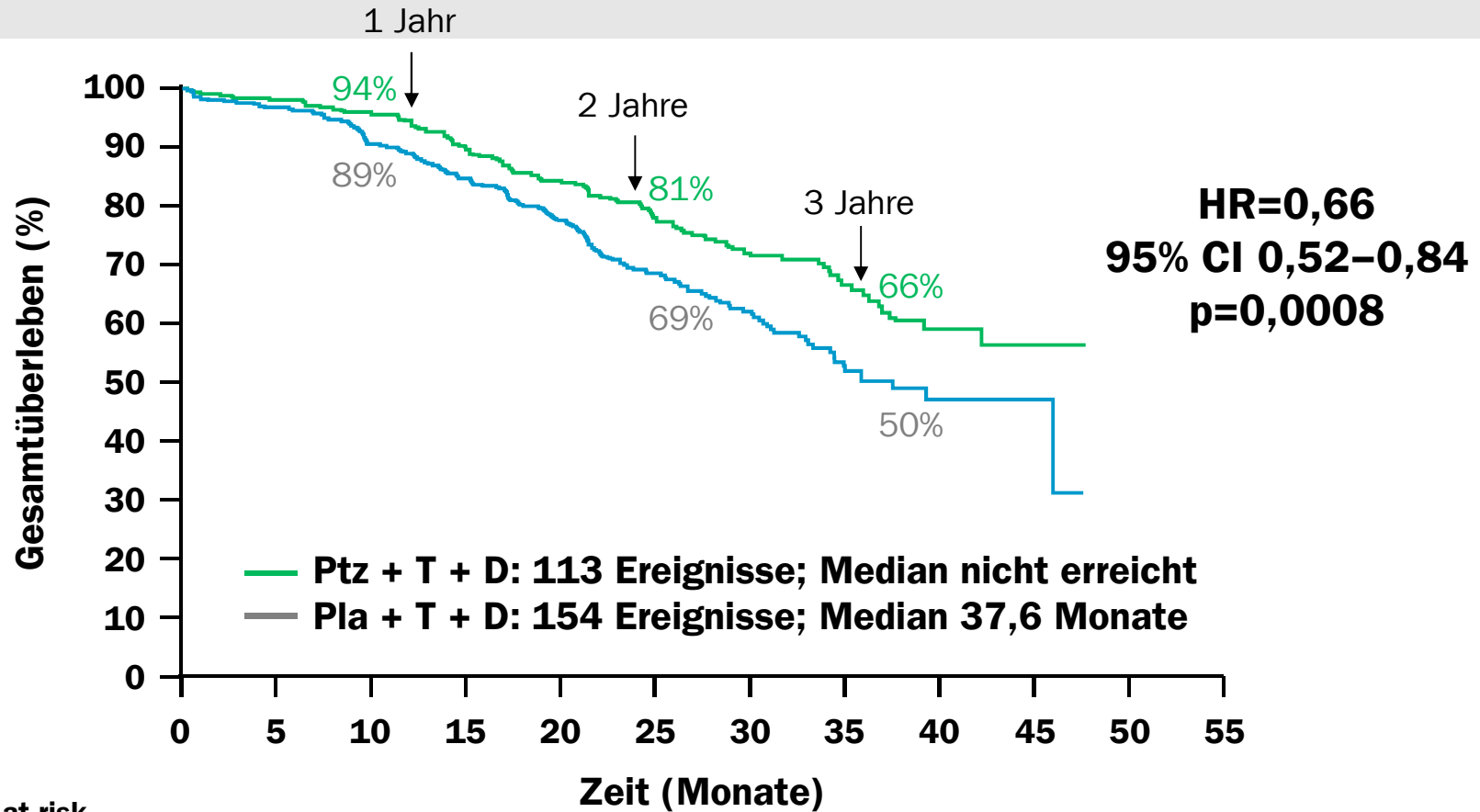
- Pertuzumab/Placebo: 840 mg initial, folgend 420 mg,
- Trastuzumab: 8 mg/kg initial, folgend 6 mg/kg,
- Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup>, Eskalation bis 100 mg/m<sup>2</sup> bei guter

Verträglichkeit und Dosisreduktion bis 55 mg/m<sup>2</sup> bei Toxizität.

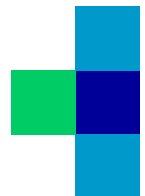


# Gesamtüberleben

Swain et al., SABCS, 2012



n at risk		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
—	Ptz + T + D	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
—	Pla + T + D	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0



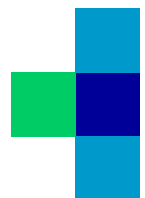
1 Jahr

Gesamtüberleben (%)

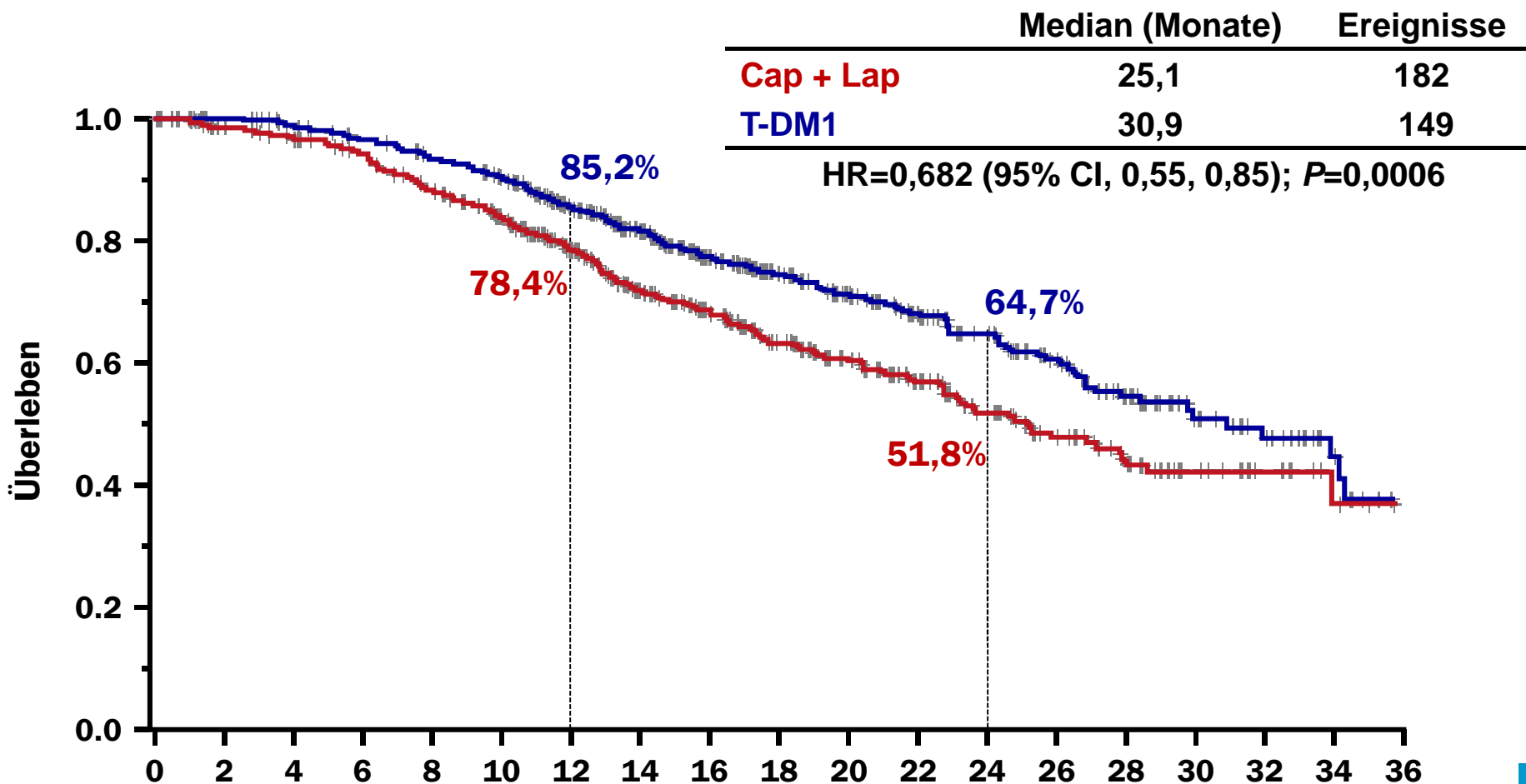
**Diese Ergebnisse würden ohne gezielte Aufklärung bei einer Ausgangssituation ohne Therapie von 6 Monaten in Bezug auf die Chemotherapie 62% und in Bezug auf die zielgerichtete Therapie 71% der Patientinnen zufriedenstellen!**

66  
52-0,84  
008

n at r  
— Ptz + T-  
— Pla + T-



# Gesamtüberleben der Emilia-Studie



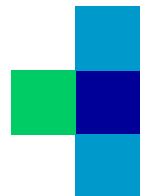
Frauenklinik  
**Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**  
 Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

Verma et al.,  
 ESMO, 2012

**Universitätsklinikum  
 Erlangen**



# Gesamtüberleben der Emilia-Studie



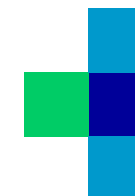
# Endpunkt: wenig Toxizitäten





# Stellenwert von Nebenwirkungen unter Systemtherapien

Rang	1983	1995	2002
1	Erbrechen	Übelkeit	<b>belastet Familie</b>
2	Übelkeit	Haarausfall	Haarausfall
3	Haarausfall	Erbrechen	<b>Müdigkeit</b>
4	Furcht vor Therapie	Müdigkeit	<b>stört Arbeit</b>
5	Behandlungsdauer	Injektionen	<b>stört Sozialleben</b>
11			Erbrechen
	Coates et al., Eur J Cancer Clin Oncol, 1983 n = 99	de Boer-Dennert et al., Br J Cancer, 1997 n = 197	Carelle et al., Cancer, 2002 n = 100



# Eribulin versus Capecitabin – Studiendesign der 301-Studie

- Globale, randomisierte, offene Phase-III-Studie (Study 301).

n=1.102;  
fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

- $\leq 3$  vorherige Chemotherapien ( $\leq 2$  metastasiert)
- vorherige Therapie mit Anthrazyklin und Taxan.

Eribulinmesylat  
1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v., d1+8, q21d

Randomisation 1:1

Capecitabin  
1.250 mg/m<sup>2</sup> 2x/d, p.o.,  
d1-14, q21d

Primärer Endpunkt:

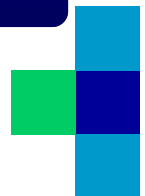
- Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Sekundäre Endpunkte:

- Lebensqualität
- objektives Ansprechen
- Ansprechdauer
- Überleben nach 1-, 2- und 3 Jahren
- Sicherheit
- PK-Analyse (nur Eribulinarm)

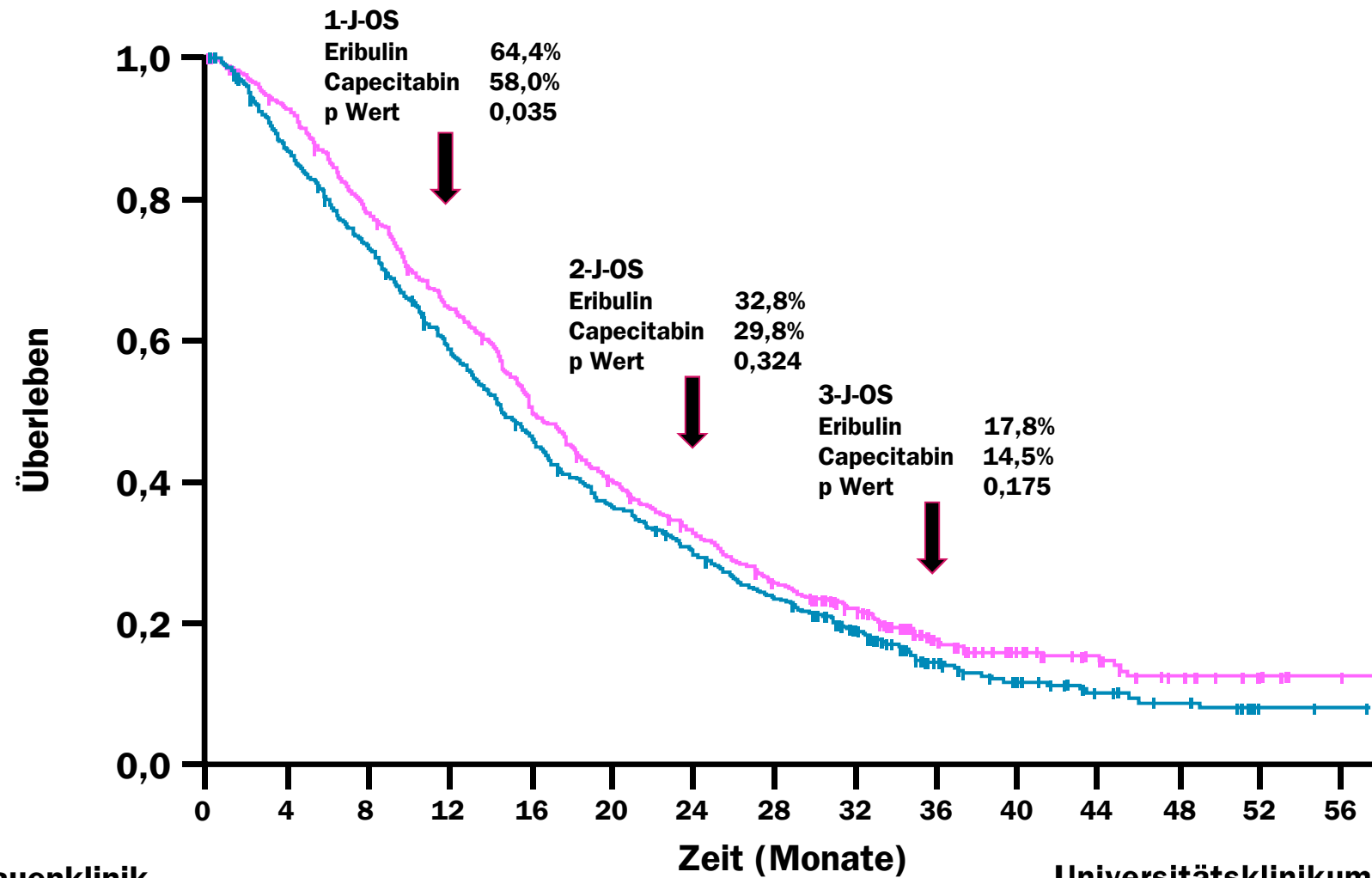
- Stratifikation:
  - Region,
  - HER2 status.

Kaufmann et al., SABCS, 2012



# 1-, 2-, und 3-Jahres-Überleben

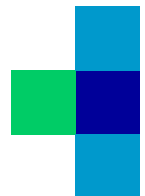
Kaufmann et al.,  
SABCS, 2012



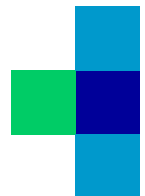
# Nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse

	Eribulin (n=544)			Capecitabin (n=546)		
	All Grade	Grad 3	Grad 4	All Grade	Grad 3	Grad 4
	%	%	%	%	%	%
Hand-Fuß-Syndrom	<b>&lt;1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>45</b>	<b>14</b>	<b>0</b>
Alopezia	<b>35</b>	-	-	<b>4</b>	-	-
Diarrhoe	<b>14</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>29</b>	<b>5</b>	<b>&lt;1</b>
Nausea	<b>22</b>	<b>&lt;1</b>	<b>0</b>	<b>24</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
Emesis	<b>12</b>	<b>&lt;1</b>	<b>&lt;1</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
Fatigue	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>&lt;1</b>
Asthenie	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>&lt;1</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
Appetitlosigkeit	<b>13</b>	<b>&lt;1</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
Periphere sensorische Neuropathie	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>&lt;1</b>	<b>0</b>
Fieber	<b>13</b>	<b>&lt;1</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>&lt;1</b>	<b>0</b>
Kopfschmerz	<b>13</b>	<b>&lt;1</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>&lt;1</b>	<b>&lt;1</b>
Dyspnoe	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>&lt;1<sup>†</sup></b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>&lt;1<sup>†</sup></b>
Rückenschmerzen	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>&lt;1</b>	<b>0</b>

Kaufmann et al., SABCS, 2012



# Beispiel zielgerichtete Therapie



# Unerwünschte Ereignisse der Emilia-Studie



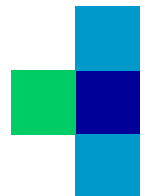
Unerwünschtes Ereignis	Cap + Lap (n=488)		T-DM1 (n=490)	
	All Grade, %	Grad $\geq 3$ , %	Alle Grade, %	Grad $\geq 3$ , %
Diarrhoe	79,7	<b>20,7</b>	23,3	1,6
Hand-Fuss-Syndrom	58,0	<b>16,4</b>	1,2	0,0
Erbrechen	29,3	<b>4,5</b>	19,0	0,8
Neutropenie	8,6	<b>4,3</b>	5,9	2,0
Hypokaliämie	8,6	<b>4,1</b>	8,6	2,2
Fatigue	27,9	<b>3,5</b>	35,1	2,4
Übelkeit	44,7	<b>2,5</b>	39,2	0,8
Mukositis	19,1	<b>2,3</b>	6,7	0,2
Thrombozytopenie	2,5	0,2	28,0	<b>12,9</b>
Erhöhtes AST	9,4	0,8	22,4	<b>4,3</b>
Erhöhtes ALT	8,8	1,4	16,9	<b>2,9</b>
Anämie	8,0	1,6	10,4	<b>2,7</b>



# Endpunkt: hohe Lebensqualität

**Frauenklinik  
Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)**  
Zertifizierung/Akkreditierung nach DIN:ISO; DKG, DGS; EUSOMA

**Universitätsklinikum  
Erlangen**



# Evidence-based Medicine

Evidence-based Medicine fordert eine wissenschaftlich Basis für medizinische Entscheidungen.

Dabei geht es um wesentlich mehr als nur um die Erörterung, ob Diagnosestellung und Behandlung immer wertvoll sind. Zusätzlich zum Finden und Reparieren einer Erkrankung, muss bewiesen werden, dass die Patientin davon profitiert.





# Belastungen durch Systemtherapie

## **Klinisch:**

Kurzfristige Nebenwirkungen  
(Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Haarverlust, Neutropenie...)  
& langfristige Nebenwirkungen  
(Kardiotoxizität, Leukämie, Gehirn )

## **Ökonomisch:**

Kosten für Medikamente,  
Verabreichung der  
Chemotherapie, Monitoring,  
Nebenwirkungen, Arbeits-  
unfähigkeit, Transport zum  
Behandlungszentrum,  
Rehabilitation, Kosten für  
Patienten und deren  
Familien...

## **System- therapie- belastung**

## **Sozial:**

Einfluss auf Familienleben,  
Sexualleben,  
gesellschaftliches Leben,  
Lebensqualität...

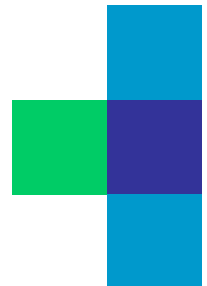
mit freundlicher Genehmigung von J.-U. Blohmer



# Quality of life assessment in CLEOPATRA, a Phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer.

Cortés J, Baselga J, Im Y-H, Ross G, Clark E, Knott A, Swain SM, SABCS 2012

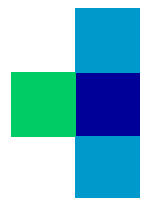
**Universitätsklinikum  
Erlangen**



# Hintergründe

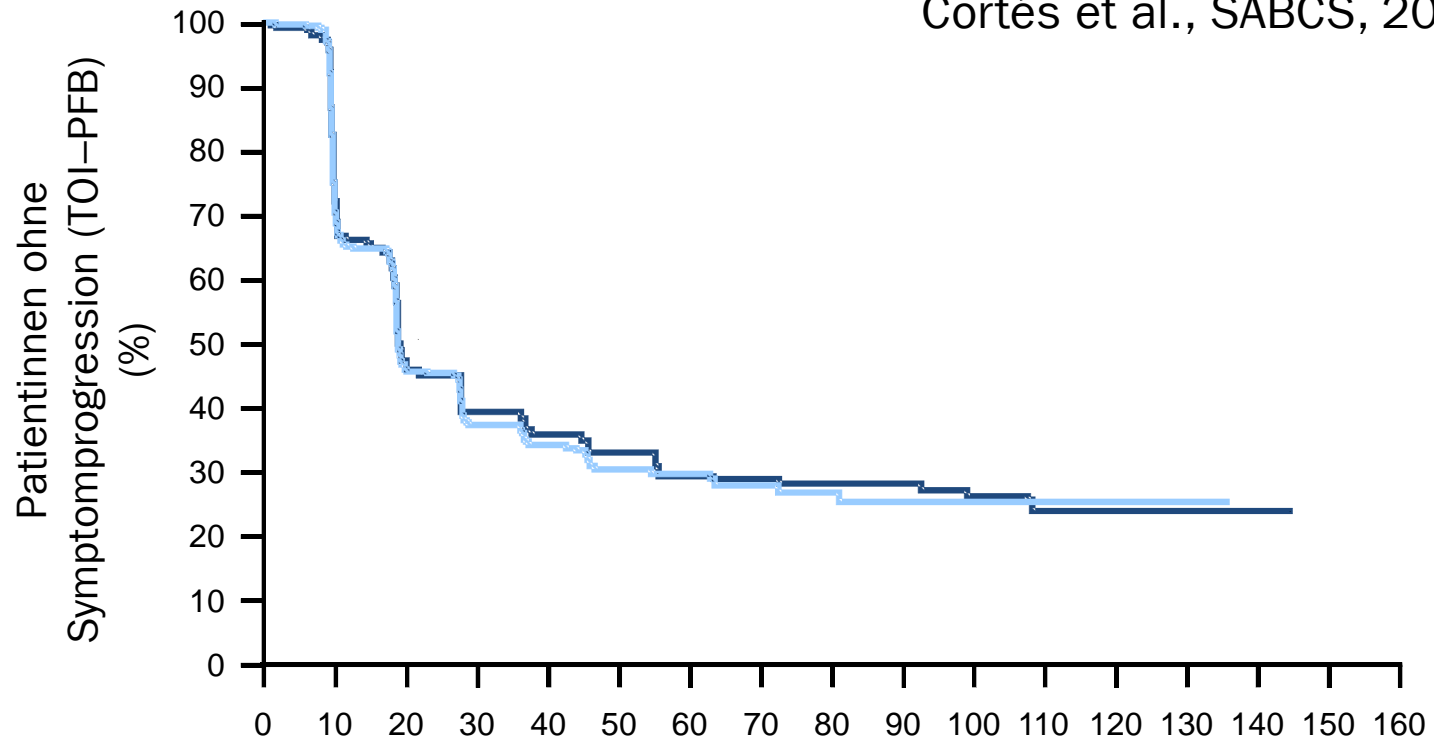
- In der metastasierten Situation steht die Lebensqualität im Vordergrund; neue Therapie sollten keinen schwerwiegenden Einfluss auf die Lebensqualität nehmen.
- Patientinnen sind insbesondere um Faktoren, wie z.B. Schmerzen, Angst vor Progress, Fatigue, besorgt:
  - der FACT-G beinhaltet Fragen zum physischen, sozialen, emotionalen und familiären Wohlbefinden.
- Weitere Sorgen von Patientinnen mit Brustkrebs betreffen die Attraktivität und Weiblichkeit:
  - der FACT-B beinhaltet spezifische Fragen zu Symptomen und Aspekten von Mammakarzinompatientinnen.

Cortés et al., SABCS, 2012



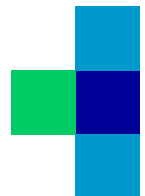
# Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Symptomprogression (basierend auf dem TOI-PFB Wert)

Cortés et al., SABCS, 2012

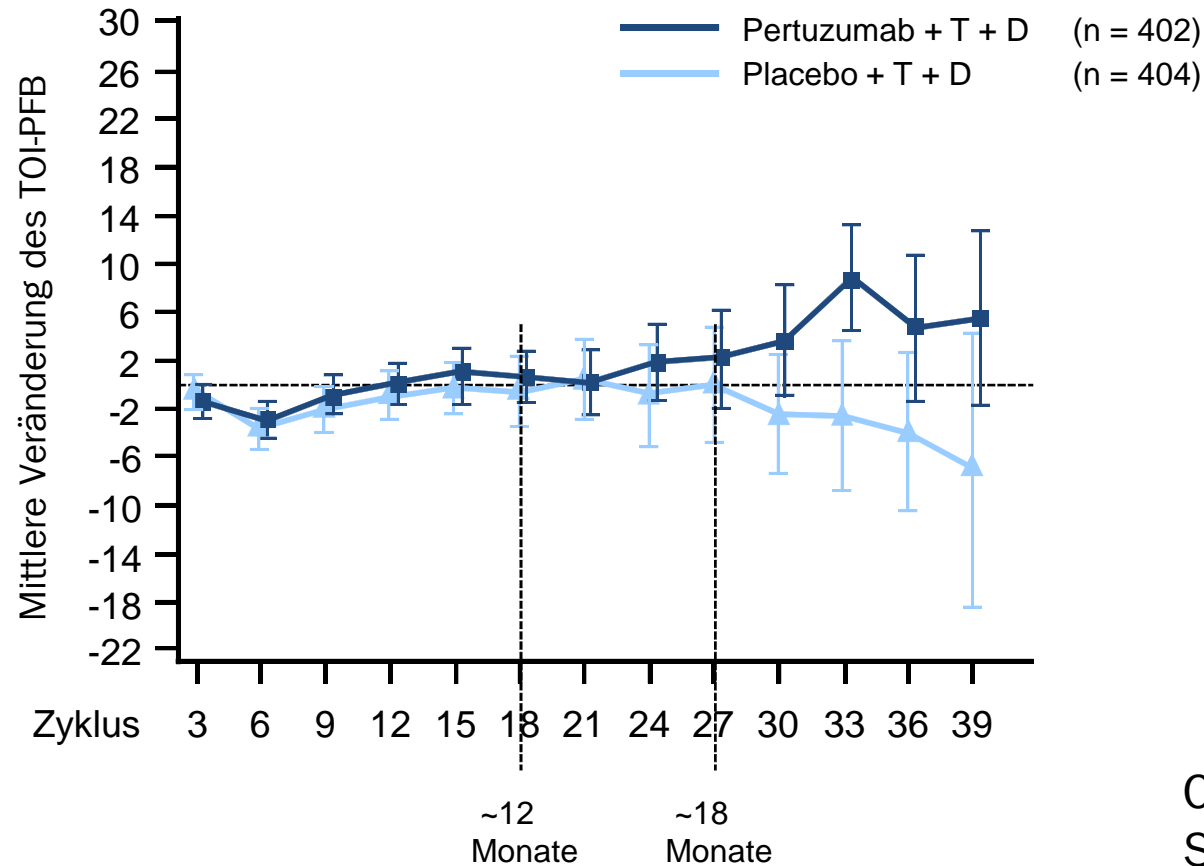


n at risk

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160
— Pertuzumab + T + D	402	234	149	121	98	70	53	48	40	32	15	8	5	2	1	0	0
— Placebo + T + D	404	226	143	105	81	51	37	25	17	8	3	2	1	1	0	0	0

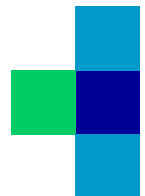


# Mittlere Veränderungen des TOI-PFB Wertes über die Zeit

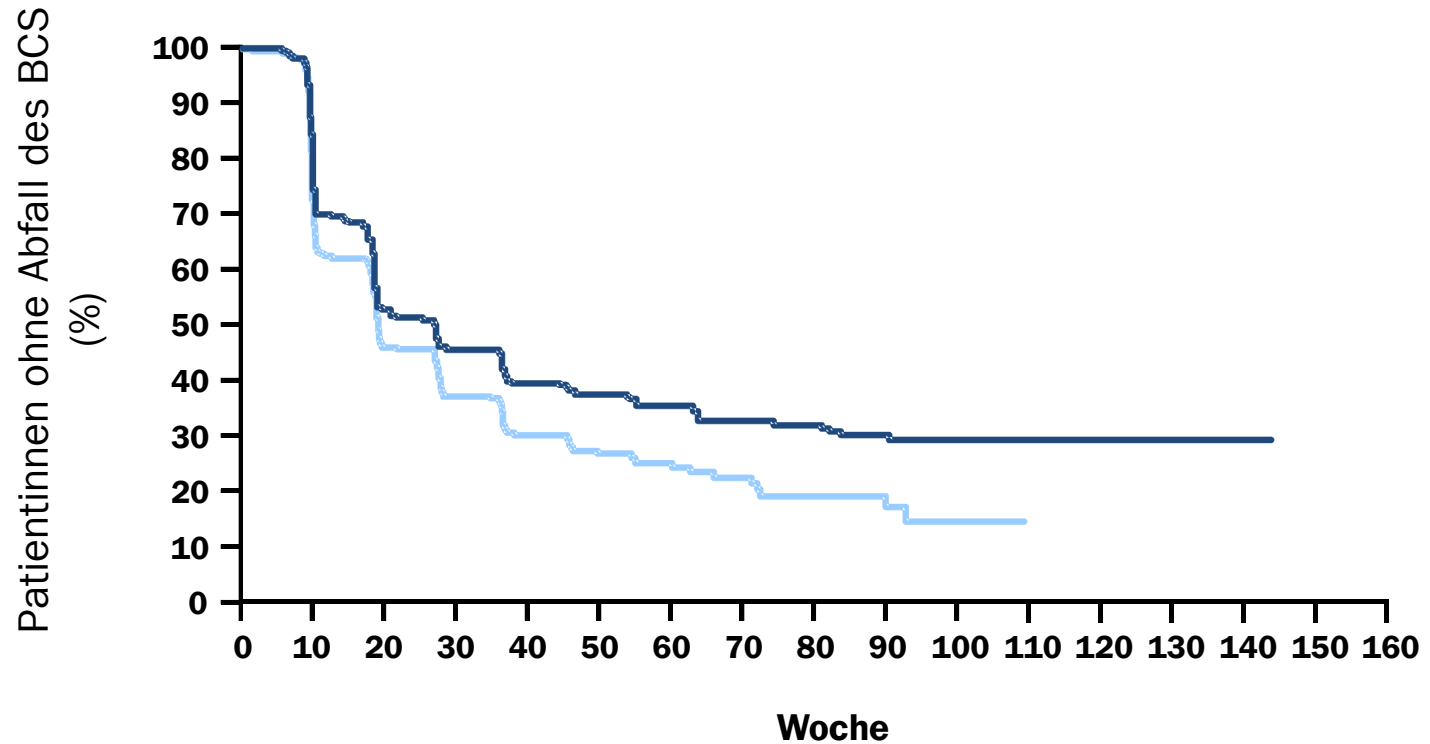


Ptz+T+D	290	275	232	202	172	135	103	79	56	40	32	22	14
Pla+T+D	287	258	218	181	131	81	58	46	31	25	14	12	9

Cortés et al.,  
SABCS, 2012



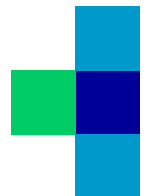
# Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Abfall des BCS Wertes (breast cancer subscale für Mammakarzinom-assoziierte Symptome und Funktion)



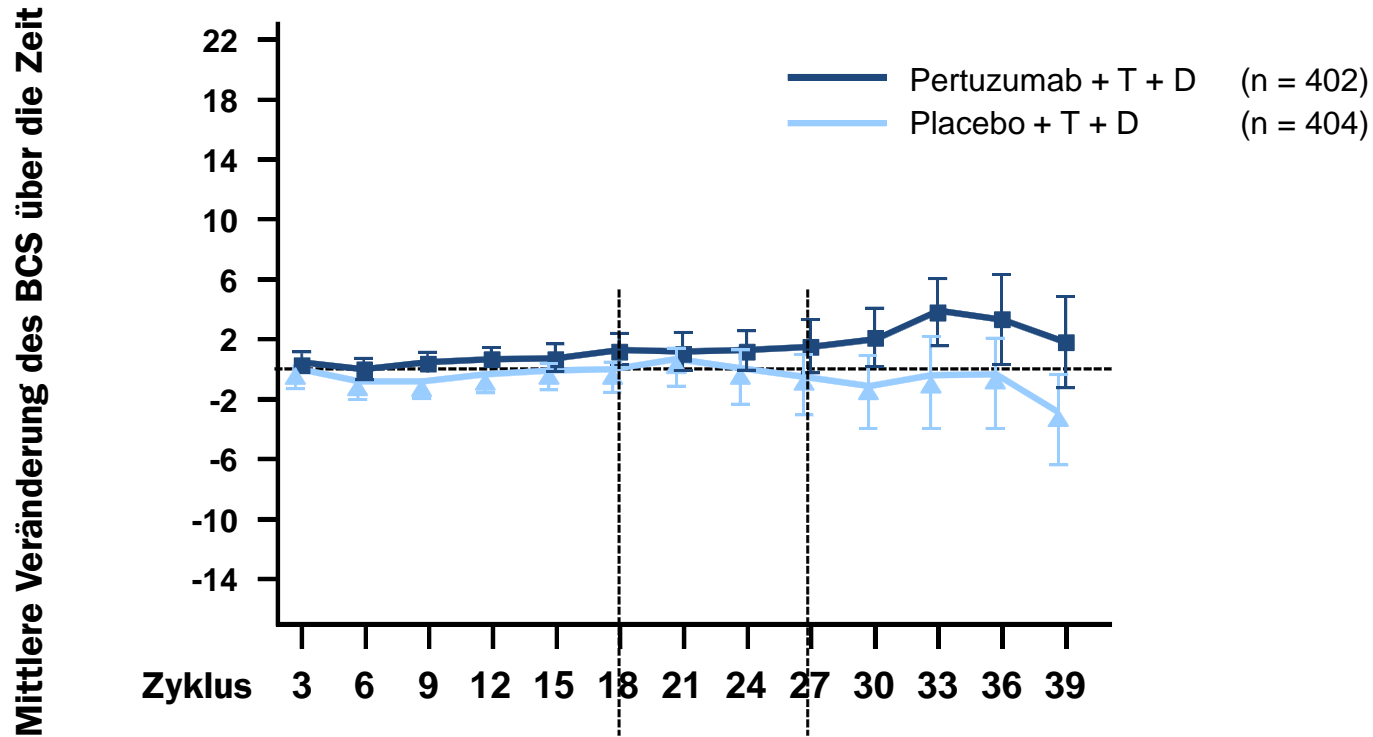
n at risk

— Pertuzumab + T + D	402	248	169	137	109	84	65	51	41	32	16	9	6	2	1	0	0
— Placebo + T + D	404	215	142	104	71	46	31	22	15	10	4	0	0	0	0	0	0

Cortés et al., SABCS, 2012



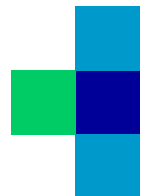
# Mittlere Veränderung des BCS über die Zeit



~12 Monate      ~18 Monate

Cortés et al.,  
SABCS, 2012

Ptz+T+D	292	277	233	202	172	135	103	80	57	40	32	22	14
Pla+T+D	292	261	220	182	132	82	58	46	31	25	14	12	9



# Zusammenfassung

- Bevor sich eine Patientin über ihre gewünschten Endpunkte bewusst werden kann, braucht sie ausreichend Information über:
  - ihre Situation,
  - den Verlauf ohne und mit Therapie,
  - die möglichen Toxizitäten,
  - und den Verlauf ihrer Lebensqualität.
- Das Beispiel der Cleopatra-Studie/ Emilia-Studie verdeutlicht, dass Erwartungen an Lebensverlängerung und Lebensqualität durchaus erfüllt werden kann.
- Beispiele, wie 301 Studie oder Emilia-Studie, zeigen, dass auch entsprechend unterschiedlicher Toxizitäten Alternativen für Patientinnen für die Therapieentscheidung existieren.

