

## 3 Optimierung der Therapie mit Navelbine® ORAL

### 3.1 Vorteile der oralen Formulierung

In aller Regel wird eine orale Therapieform von den Patienten einer parenteralen Anwendungsform vorgezogen [61]. Dies gilt auch für die Onkologie. Die orale Chemotherapie hat für die Patienten, aber auch für die behandelnde Klinik bzw. Praxis, eine Reihe von Vorteilen:

- Die orale Einnahme macht das Legen eines parenteralen Zugangs überflüssig. Letzterer ist für manche Patienten schmerzhaft und unangenehm, teilweise auch angstbehaftet.
- Die orale Medikation kann zu Hause eingenommen werden. Dies erspart dem Patienten den Zeitaufwand des Klinikbesuchs und den Stress, den die onkologische Klinik und die damit verbundenen unangenehmen Assoziationen bei ihm auslösen können.
- Die orale Therapie ist sicherer. Das Risiko einer Infektion ist bei intravenösen Infusionen zwar gering, lässt sich aber auch bei strenger Einhaltung aseptischer Bedingungen nie ganz ausschließen. Zudem kann eine Extravasation im Falle einer vesikanten Substanz wie Vinorelbin ernsthafte Komplikationen hervorrufen.
- Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die orale Therapie eindeutig von Vorteil. Sie setzt in Klinik und Praxis wertvolle Zeit- und Personalressourcen frei, die im Falle intravenöser Infusionen für das Ansetzen der Zytostatikallösungen und die Verabreichung gebunden werden. Die orale Therapie ist damit für die Klinik, aber auch für den Patienten, der Fahrtkosten und Zeit für die Anreise einspart, die kostengünstigere Option.

### 3.2 Dosisfindung und Praktikabilität

Das klinische Entwicklungsprogramm von Navelbine® ORAL wurde 1994 eingeleitet. Seither hat sich gezeigt, dass die orale Applikationsform das gleiche Antitumorspektrum und ähnliche Verträglichkeit besitzt wie intravenös verabreichtes Navelbine®. Eine Dosisfindungsstudie wurde von 1994 bis 1996 an 26 auswertbaren Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom durchgeführt [52]. Bei wöchentlicher Verabreichung wurde die Dosierung von 60 auf 80 und 100 mg/m<sup>2</sup> gesteigert. 100 mg/m<sup>2</sup> erwies sich schließlich als die maximal tolerierte Dosis (MTD). Mit dieser Dosie-

nung trat bei 5 von 6 Patientinnen während der ersten drei Wochen der Therapie eine dosislimitierende Toxizität (DLT) auf (Neutropenie, Übelkeit/Erbrechen und neurologisch bedingte Obstipation). Für weitere Studien wurde eine wöchentliche Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> Navelbine® ORAL empfohlen. Auf den Dosisstufen 80 und 100 mg/m<sup>2</sup> wurden überdies bei 14 auswertbaren Patientinnen 6 partielle Remissionen erzielt.

Mit der empfohlenen Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> Navelbine® ORAL pro Woche wurden anschließend zwei Phase-II-Studien begonnen, die eine beim fortgeschrittenen Mammakarzinom, die andere beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (jeweils First-line-Therapie) [62]. Nach Einschluss von 82 Patienten (35 mit Mammakarzinom und 47 mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom) wurde das Behandlungsregime von Navelbine® ORAL aufgrund zu starker hämatologischer Nebenwirkungen modifiziert. 8 der 82 Patienten verstarben an einer Sepsis, die in 7 Fällen in Zusammenhang mit einer Neutropenie stand. In allen Fällen ereigneten sich die Komplikationen mit den ersten drei Dosen von Navelbine® ORAL.

Bei den betroffenen Patienten wurden einige Risikofaktoren identifiziert, z. B. ein ungünstiger Performance-Status bei Einschluss in die Studie, eine bestehende Infektion sowie eine Langzeit-Sauerstofftherapie. Dies führte zu der Erkenntnis, dass einige Patienten in diesen Studien eine Behandlung mit Navelbi-

ne® ORAL erhalten hatten, die für eine intravenöse Therapie mit Navelbine® als ungeeignet angesehen worden wären. In der Konsequenz wurde festgelegt, dass alle Patienten, um eine Therapie mit Navelbine® erhalten zu können, die gleichen Voraussetzungen erfüllen müssen, ungeachtet der Art der Verabreichung. Überdies wurde das Anwendungsschema für Navelbine® ORAL verändert, um einerseits eine Anpassung der Dosis an die hämatologische Toxizität zu ermöglichen, andererseits aber jedem Patienten eine optimale – der Aktivität von intravenösem Navelbine® entsprechende – antineoplastische Wirkung anbieten zu können.

**!** Nach der neuen und aktuell gültigen Therapieempfehlung sollen alle Patienten zunächst 3 wöchentliche Dosen Navelbine® ORAL zu 60 mg/m<sup>2</sup> erhalten. Kommt es dabei zu einer schweren hämatologischen Toxizität (definiert als einmaliges Auftreten einer Neutropenie Grad 4 oder zweimaliges Auftreten einer Neutropenie Grad 3 nach aufeinanderfolgenden Gaben des Medikaments), ist die Behandlung mit 60 mg/m<sup>2</sup> fortzusetzen. Bleibt eine solche Toxizität aber aus, sollte die Dosis auf 80 mg/m<sup>2</sup> erhöht werden. Tritt unter der erhöhten Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> erneut eine schwere Neutropenie auf, ist wieder auf 60 mg/m<sup>2</sup> zu reduzieren. Verlaufen die nächsten drei Zyklen aber ohne diese Komplikation, kann die Dosis

**Tabelle 7** Wichtigste Ausgangsmerkmale der Patienten in der prospektiven Auswertung zur Praktikabilität und Anwendungssicherheit von Navelbine® ORAL

	<b>NSCLC</b>	<b>Mamma</b>	<b>Gesamt</b>
Patienten, n	77	136	213
Altersmedian, Jahre	64	63	63
Geschlecht			
Männer, n	66	–	66
Frauen, n	11	136	147
WHO Performance-Status, n (%)			
0	46 (60)	80 (59)	126 (59)
1	31 (40)	43 (32)	76 (36)
2	0	13 (10)	13 (6)
chemotherapeutische Vorbehandlung, n (%)	0	53 (39)	53 (25)

wiederum auf 80 mg/m<sup>2</sup> angehoben werden.

Unter Anwendung der neuen Dosierungsrichtlinien (3 wöchentliche Dosen zu 60 mg/m<sup>2</sup>, danach Dosissteigerung auf 80 mg/m<sup>2</sup>) wurden in der Folgezeit drei Phase-II-Studien durchgeführt. Die erste war eine randomisierte Phase-II-Studie (Navelbine® ORAL vs. Navelbine® I.V.) beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) [63], die beiden anderen waren offene Phase-II-Studien mit Navelbine® ORAL als Monotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom [64, 65].

Insgesamt wurden 213 Patienten für diese Studien rekrutiert (77 Patienten mit NSCLC und 136 mit Mammakarzinom). Im Folgenden werden die Ergebnisse der prospek-

tiven gemeinsamen Auswertung der Praktikabilität des 60/80-mg/m<sup>2</sup>-Schemas von Navelbine® ORAL aus diesen Studien vorgestellt (Tab. 7). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit werden in den jeweiligen indikationsspezifischen Kapiteln für jede Studie separat besprochen, und auf die Anwendungssicherheit wird ausführlich im Kapitel „Nebenwirkungen“ eingegangen.

Das mediane Alter der Patienten betrug 63 (35–79) Jahre, und nur 6% wiesen einen Performance-Status von 2 auf. 25% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom waren adjuvant oder neoadjuvant vorbehandelt. Im gesamten Patientenkollektiv wurde Navelbine® ORAL 2515-mal verabreicht (971 Dosen zu 60 mg/m<sup>2</sup> und 1544 Dosen zu 80 mg/m<sup>2</sup>). Sowohl die NSCLC-Patienten als auch die Mam-

Tabelle 8 Umsetzung der Therapie mit Navelbine® ORAL

	NSCLC	Mamma	Gesamt
Anzahl Patienten			
behandelt mit 60 mg/m <sup>2</sup> /Woche <sup>1</sup>	76	136	212
behandelt mit 80 mg/m <sup>2</sup> /Woche <sup>2</sup>	63	111	174
Anzahl Dosen			
Median	9	9	9
Bereich	2–50	1–56	1–56
Anzahl (%) Patienten mit			
Dosisaufschub und -reduktion <sup>3</sup>	13/63 (20)	21/111 (19)	34/174 (20)
Dosisaufschub > 3 Tage <sup>4</sup>	32/76 (46)	62/134 (46)	94/210 (45)
Mediane Dosisintensität (mg/m <sup>2</sup> /Woche)	59,3	62,3	62,4

<sup>1</sup> erste 3 Dosen

<sup>2</sup> nach den ersten 3 Dosen

<sup>3</sup> Dosisreduktion von 80 auf 60 mg/m<sup>2</sup>

<sup>4</sup> alle behandelten Patienten

makarzinompatientinnen erhielten median 9 Dosen. Von den 212 Patienten, die tatsächlich behandelt wurden, erhielten 190 (90%) mindestens vier Dosen, nur 17 Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab (11 Patienten aus Gründen, die nichts mit dem Arzneimittel zu tun hatten und 6 aufgrund arzneimittelbedingter Toxizität). Bei 92% der 190 Patienten erfolgte, wie im Studienprotokoll vorgesehen, eine Dosissteigerung von 60 auf 80 mg/m<sup>2</sup> pro Woche. Die mittlere Dosisintensität (DI) lag für den Behandlungsabschnitt mit 80 mg/m<sup>2</sup> bei 72 mg/m<sup>2</sup>/Woche und war damit erwartungsgemäß höher als für das gesamte 60/80-mg/m<sup>2</sup>-Schema mit 62,4 mg/m<sup>2</sup>/Woche (Tab. 8).

**!** Diese Ergebnisse zeigen, dass das empfohlene Dosierungsschema von Navelbine® ORAL bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Mammakarzinom gut umsetzbar ist. Im Vorgriff auf die Sicherheitsdaten (siehe Kapitel „Nebenwirkungen“) lässt sich sagen, dass das System kontrollierter Dosiserhöhungen und -reduktionen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Neutropenie eine optimale Dosisintensität in Verbindung mit einer beherrschbaren hämatologischen Toxizität gewährleistet.