

17. Februar 2016

---

## Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Mutationen

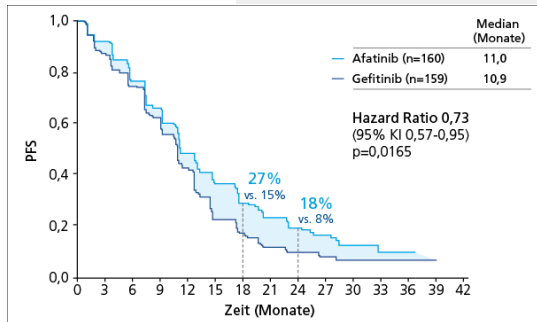
Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden EGFR-Mutationen (Del19/L858R) profitierten beim progressionsfreien Überleben in der Erstlinientherapie stärker von Afatinib (GIOTRIF®) als von Gefitinib, das belegen Ergebnisse der LUX-Lung 7-Studie, die auf dem ersten ESMO Asia Kongress in Singapur 2015 präsentiert wurden. Die direkte Vergleichsstudie zeigt, dass der irreversible ErbB-Family-Blocker Afatinib das progressionsfreie Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC und häufigen EGFR-Mutationen signifikant verbessert (HR 0,73;  $p=0,0165$ ) im Vergleich zu Gefitinib (1).

Nach den überzeugenden Daten der LUX-Lung 3- und 6-Studien zu Afatinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC (2-5) waren die Ergebnisse der Phase-IIb-Studie LUX-Lung 7 auf dem ESMO Asia Kongress mit Spannung erwartet worden. „LUX-Lung 7 ist die erste weltweite Studie, die zwei EGFR-gerichtete Therapien in der Erstlinie direkt miteinander vergleicht. Dabei zeigen die Ergebnisse Vorteile des Zweitgenerations-TKI Afatinib verglichen mit dem Erstgenerations-TKI Gefitinib und bieten somit eine wichtige Orientierung bei der Wahl der Erstlinientherapie für NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Del19/L858R)“, kommentierte der Studienleiter Prof. Dr. Keunchil Park, Seoul, die Ergebnisse. Die Head-to-Head-Studie vergleicht den irreversiblen ErbB-Family-Blocker Afatinib mit Gefitinib, einen Tyrosinkinase-Inhibitor der ersten Generation, in der Erstlinie des NSCLC mit EGFR-Mutationen (siehe Infokasten) (1).

Mit Afatinib konsistenter Benefit bei Del19 und L858R in der Erstlinie

Afatinib zeigte in der LUX-Lung 7-Studie für Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen (Del19/L858R) eine signifikante Verbesserung wichtiger Effektivitätspunkte: progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) und als sekundärer Endpunkt der Studie objektive Ansprechrate (ORR) (1). Das Risiko für eine Krankheitsprogression wurde durch Afatinib signifikant um 27% im Vergleich mit Gefitinib reduziert (HR 0,73;  $p = 0,0165$ ). Der PFS-Vorteil nahm im Zeitverlauf zu: Nach 18 Monaten waren 27% der Patienten unter Afatinib noch progressionsfrei vs. 15% unter Gefitinib, nach 2 Jahren war bei mehr als doppelt so vielen Patienten die Krankheit noch nicht fortgeschritten verglichen mit Gefitinib (18% vs. 8%) (Abb. 1) (1). Damit wurde für Afatinib ein signifikanter Langzeit-Benefit beim PFS demonstriert. Unter Afatinib fand sich ein konsistenter Trend einer PFS-Verbesserung sowohl für die Gruppe der Patienten mit Del19- als auch L858R-Mutationen (1). Das bestätigt die Ergebnisse der Phase-III-Studien LUX-Lung 3 und 6, die bereits einen PFS-Vorteil mit Afatinib unabhängig vom EGFR-Mutationstyp gezeigt haben (3-5).

Abb. 1: LUX-Lung 7: PFS bei Del19/L858R (primärer Endpunkt), unabhängige Begutachtung (1).



Neben dem PFS war die Zeit bis zum Therapieversagen ein weiterer primärer Studienendpunkt. Das TTF hat eine hohe klinische Relevanz, da für viele Patienten auch im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung nach RECIST-Kriterien eine Weiterbehandlung („treatment beyond progression“) sinnvoll sein kann. Die Zeit bis zum Therapieversagen wurde in der LUX-Lung 7-Studie durch Afatinib signifikant verlängert, wodurch auch das Risiko eines Therapieversagens um 27% reduziert werden konnte (HR 0,73;  $p = 0,0073$ ) (1). Die Daten zum Gesamtüberleben – dem dritten primären Endpunkt – sind derzeit noch nicht verfügbar und werden zu einem späteren Zeitpunkt präsentiert werden.

Abb. 2: Verträglichkeitsbedingte Therapieabbrüche in der LUX-Lung 7-Studie (1).

Abb. 2: Verträglichkeitsbedingte Therapieabbrüche in der LUX-Lung 7-Studie (1)

Image not found or type unknown

Signifikant mehr Patienten sprachen auf eine Therapie mit Afatinib an verglichen mit Gefitinib (ORR: 70% vs. 56%;  $p = 0,0083$ ), die Dauer des Ansprechens war unter Afatinib mit 10,1 Monaten länger im Vergleich zu Gefitinib (8,4 Monate). Besonders ausgeprägt war der Vorteil im Ansprechen bei Patienten mit L858R-Mutationen (ORR: 66% vs. 42%) (1).

### Gleich niedrige Abbruchraten in beiden Behandlungsarmen

Die LUX-Lung 7-Studie bestätigt die bekannten Nebenwirkungsprofile von Afatinib und Gefitinib. Die Nebenwirkungen unter Afatinib und Gefitinib waren in der Regel handhabbar und führten zu gleichen niedrigen Therapieabbruchraten in beiden Behandlungsarmen (6,3% vs. 6,3%). Zu den häufigsten höhergradigen ( $\geq 3$  Grad) therapiebedingten Nebenwirkungen unter Afatinib zählten: Diarrhoe (12,5%) und Hautausschlag/Akne (9,4%), im Gefitinib-Arm traten hingegen Erhöhungen der Leberwerte Alanin-Aminotransferase (ALT; 8,2%)/Aspartat-Aminotransferase (AST; 2,5%) und Hautausschlag/Akne (3,1%) am häufigsten auf. Eine therapiebedingte interstitielle Lungenerkrankung wurde unter Gefitinib bei vier Patienten beobachtet, bei Afatinib hingegen bei keinem Patienten.

Die verträglichkeitsbedingte Dosis-anpassung mit Afatinib erlaubt eine besonders flexible Therapieführung: Durch

Dosisanpassungen kann die Verträglichkeit verbessert werden bei gleichzeitigem Erhalt der Wirksamkeit – das bestätigt eine Post-hoc-Analyse der LUX-Lung 3-Studie (6).

Die LUX-Lung 7-Studie demonstriert erstmals im direkten Vergleich, dass Afatinib die Wirksamkeit über eine Spanne von klinisch-relevanten Endpunkten signifikant verbesserte gegenüber Gefitinib. „Diese Ergebnisse unterstützen die klinische Praxis eindeutig darin, Afatinib als bevorzugte Wahl in der Erstlinie einzusetzen“, resümierte PD Dr. Thomas Wehler, Homburg (Saar).

### **LUX-Lung 7: Studiendesign der Head-to-Head-Studie (1)**

Die LUX-Lung 7-Studie war eine randomisierte, offene Phase-IIb Studie, die Afatinib und Gefitinib beim fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Mutationen in der Erstlinie untersuchte. Eingeschlossen wurden folgende Patienten (n = 319):

- fortgeschrittenes Adenokarzinom der Lunge Stadium IIIB/IV
- EGFR-Mutation (Del19 und/oder L858R) im Tumorgewebe
- ECOG PS 0 oder 1
- keine vorherige Behandlung mit Chemotherapie oder EGFR-TKI
- Stratifizierung nach Del19/L858R und Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Die Patienten erhielten 1x täglich oral entweder Afatinib 40 mg (Dosisanpassungen entsprechend der Fachinformation waren möglich (7)) oder Gefitinib 250 mg.

Primäre Studienendpunkte waren PFS, TTF und Gesamtüberleben. Die Daten zum Gesamtüberleben sind derzeit noch nicht verfügbar und werden zu einem späteren Zeitpunkt präsentiert werden. Sekundäre Studienendpunkte umfassten ORR, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Dauer der Krankheitskontrolle, Tumorverkleinerung und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

## **PD Dr. Thomas Wehler**

### **Experteninterview mit PD Dr. Thomas Wehler, Homburg/Saar, im Anschluss an den ESMO Asia 2015**

**Ein Highlight des Kongresses waren die Ergebnisse der LUX-Lung 7-Studie. Wie bewerten Sie die Ergebnisse?**

Die Ergebnisse der LUX-Lung 7-Studie haben meine Erwartungen voll erfüllt. Ich bin schon davon ausgegangen, dass wir mit einem positiven Studienergebnis rechnen können. In der LUX-Lung 7 sind zwei der drei primären Endpunkte erreicht worden, die Daten zum Gesamtüberleben – dem dritten primären Endpunkt – stehen noch aus. Darüber hinaus wurde ein aus meiner Sicht wichtiger sekundärer Endpunkt, nämlich eine signifikante Verbesserung des Ansprechens der Patienten erreicht. Hier möchte ich besonders die Patientengruppe mit L858R-Mutationen hervorheben, bei der die deutlich höhere Ansprechrate unter Afatinib heraussticht. Die Ergebnisse der Studie ergänzen somit die bereits positiven Ergebnisse aus der LUX-Lung 3- und 6-Studie und sind insgesamt ein ganz klares positives Signal, was uns in unserer Praxis bestärkt.

### **Wie beurteilen Sie das Verträglichkeitsprofil von Afatinib und Gefitinib in dieser Studie?**

Ein wichtiger Aspekt – gerade aus der Sicht des Kliniklers – ist das Toxizitätsprofil bei diesen Substanzen. Da hat man natürlich mit großem Interesse auf die Daten der LUX-Lung 7-Studie geschaut. Letztlich kann man sagen, dass die bekannten Toxizitätsprofile bestätigt wurden, aber mit einer positiven Überraschung: Denn die Abbruchraten waren sowohl bei den Gefitinib-Patienten als auch bei den Afatinib-Patienten exakt gleich. D.h., der Aspekt Toxizität, der zu Therapieabbrüchen führt, stellt keinen Unterschied dar, so dass man sich meines Erachtens auf die Wirksamkeitsparameter fokussieren und auf dieser Basis eine Therapieentscheidung treffen kann.

Mit freundlicher Unterstützung der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

### *Literatur:*

- (1) Park K et al. Ann Oncol. 2015;26(suppl 9; #LBA2).
- (2) Yang JC et al. Lancet Oncol. 2015;16(2): 141-151.
- (3) Sequist LV et al. JCO. 2013;31(27): 3327-34.
- (4) Yang JC et al. JCO. 2013;31(27):3342-50.
- (5) Wu YL et al. Lancet Oncol. 2014;15(2):213-22.
- (6) Yang JC et al. J Clin Oncol 2015;33(suppl; #8073).
- (7) Fachinformation GIOTRIF®, Stand Sept. 2015.