

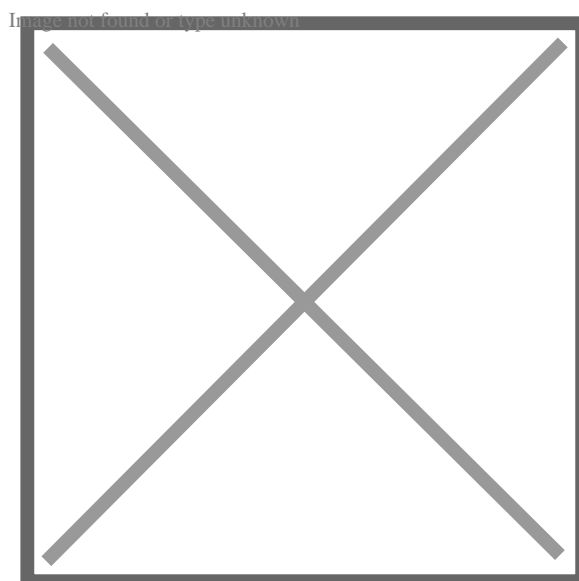
12. Dezember 2013

Neue Therapieoption in der Erstlinie des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Mutation

Mit der Zulassung von Giotrif® (Afatinib) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierender EGFR-Mutation (EGFR-M+) steht nun der erste Wirkstoff zur Verfügung, der alle relevanten Rezeptoren der ErbB-Family blockiert.

Grundlage für die Zulassung von Afatinib waren die Ergebnisse der LUX-Lung3-Studie, in die 345 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierender EGFR-Mutation eingeschlossen waren. 89% der Patienten wiesen die beiden häufigen EGFR-Mutationen ("common mutations") - eine Deletion im Exon 19 (del 19) und ein Aminosäureaustausch im Codon 858 (L858R) auf, 11% hatten sog. "uncommon mutations".

Die Patienten in der prospektiv geplanten Subgruppe mit häufigen EGFR-M+ wiesen unter Afatinib ein progressionsfreies Überleben von 13,6 Monaten auf im Vergleich zu 6,9 Monaten unter Cisplatin/Pemetrexed (HR 0,47; $p < 0,001$). In der Gesamtpopulation, d.h. bei Patienten mit allen EGFR-Mutationen betrug das PFS unter Afatinib 11,1 Monate im Vergleich zu 6,9 Monaten unter Cisplatin/Pemetrexed (HR 0,58; $p < 0,001$). Ebenfalls signifikant länger als in der Chemotherapiegruppe war in der Afatinib-Gruppe die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Leitsymptome Husten und Atemnot. Auch die Schmerzen waren in der Afatinib-Gruppe verringert, der Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen erreichte aber keine Signifikanz. Entsprechend war die Lebensqualität der Patienten unter Afatinib signifikant verbessert im Vergleich zu Cisplatin/Pemetrexed.



**Abb. 1: LUX-Lung3: GIOTRIF® verlängerte
signifikant die Zeit bis zur Verschlechterung
der Atemnot vs. Cisplatin/Pemetrexed (1).**

"Die Studie LUXLung3 hat einen hohen Standard für die Lebensqualitätsmessung gesetzt", betonte Prof. Frank Griesinger, Oldenburg. Die für die Erhebung der Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzten Fragebögen (EORTC QLQ-C30/QLQ-LC13) hatten einen Rücklauf von 85%, so dass eine exzellente Datenlage vorhanden ist.

Im Vergleich zu den beiden Tyrosinkinaseinhibitoren Erlotinib und Gefitinib, die nur den ErbB1-Rezeptor reversibel hemmen, blockiert Afatinib irreversibel alle relevanten Rezeptoren der ErbB-Family (ErbB1 = EGFR; ErbB2 = HER2, ErbB3 und ErbB4). Dies ist nach Ansicht von Prof. Rainer Wiewrodt, Münster, die Basis für die hohe Wirksamkeit von Afatinib.

Afatinib zeichnet sich durch eine sehr rasch einsetzende Wirkung aus, bei der es zu einer schnellen Verkleinerung des Tumors kommt. Griesinger sprach von einem "Lazaruseffekt", den man bei den Patienten durch die rasche Symptomverbesserung beobachten könne.

Unter Therapie mit Afatinib traten klassenspezifische Nebenwirkungen auf, die häufigsten Nebenwirkungen von \geq Grad 3 waren Diarrhoen (14,4%) und Hautausschlag/Akne (16,2%). Sie führten jedoch nur selten zu Therapieabbrüchen, lediglich 1,3% der Patienten brachen die Therapie wegen Diarrhoe ab und kein Patient wegen Hautausschlag/Akne.

Griesinger wies auf die hohe Relevanz der EGRF-Mutationstestung als Entscheidungskriterium für die Therapie in der Erstlinie des NSCLC hin. Er erwähnte, dass die AIO (Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie) die routinemäßige Testung der Exons 18-21 bei Diagnosestellung empfehlen wird, da diese auf dem Chromosom 17 lokalisierten Exons alle Mutationen enthalten, die das Ansprechen auf eine Therapie mit einem TKI prognostizieren.

Wie Dr. Flavio Solca, Boehringer Ingelheim Wien, berichtete, lieferten in vitro-Untersuchungen inzwischen Hinweise darauf, dass Afatinib auch noch eine Wirksamkeit gegen die EGFR T790M-Mutation besitzt, die die Hälfte der Patienten bei Krankheitsprogression unter Erlotinib und Gefitinib aufweisen.

Giotrif® ist das erste zugelassene onkologische Präparat der Firma Boehringer Ingelheim und ein Vorreiter der Onkologie-Pipeline. Forschungsschwerpunkt liegt auf der ErbB-Family-Blockade, der Inhibition der Angiogenese und der von Zellzykluskinasen. Afatinib wird derzeit in einer Phase-III-Studie bei Kopf-Hals-Tumoren geprüft. Nintedanib, ein 3fach Angiokinasehemmer, wird aktuell beim NSCLC und beim Ovarialkarzinom in Phase III untersucht und der Polo-like Kinase 1-Inhibitor Volasertib befindet sich bei der AML in Phase III der klinischen Entwicklung und hat von der FDA den break through Therapiestatus erhalten, der zu einer beschleunigten Zulassung führt.

as

**Launch-Presskonferenz: Giotrif® - neue Therapieoption in der ERstlinie des fortgeschrittenen EGFR-
M+ NSCLC, Wien, 27.11.2013**

Literaturhinweis:

(1) Yang et al. JCO.2013;31(27): 3342-3350.