

01. August 2013

---

## Phase-III-Studie belegt Wirksamkeit und Verträglichkeit von Afatinib in der Erstlinie bei fortgeschrittenem NSCLC

*49th ASCO Annual Meeting 2013 - Lungenkrebs*

**Mit LUX-Lung 6 wurde erneut eine Phase-III-Studie vorgestellt, in der Afatinib\* seine Überlegenheit hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit in der Erstlinie bei Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC demonstrierte (1). Bereits im Vorjahr beeindruckte der irreversible ErbB-Family-Blocker mit Daten auf dem ASCO aus der LUX-Lung-3-Studie (2). LUX-Lung 6 bestätigt die Wirksamkeitsdaten dieser Studie, zeigte dabei gleichzeitig aber ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil als in LUX-Lung 3. Damit liegen zwei große Phase-III-Studie vor, die mit valider Evidenz das Wirkprinzip bzw. die Wirksamkeit von Afatinib belegen.**

Afatinib ist ein irreversibler ErbB-Family-Blocker, der sich im Unterschied zu Erstgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) gegen alle relevanten Rezeptordimere der ErbB-Family mit den 4 Rezeptor-Tyrosinkinasen EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 richtet. In LUX-Lung 6, der bislang größten prospektiven Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und positivem EGFR-Mutationsstatus, wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Prüfwirkstoffs mit der von Gemcitabin/Cisplatin verglichen. Dazu erhielten 364 asiatische Patienten (Stadium IIIB/IV, Performance-Status 0-1, chemo-naiv) im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder Afatinib oral (1x 40 mg/d, n=242) oder intravenös Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 alle 21 Tage) plus Gemcitabin (1.000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8 alle 21 Tage bis zu 6 Zyklen, n=122) (2).

### **Nahezu Verdopplung des PFS unter Afatinib**

Bei Erstlinien-Monotherapie mit dem ErbB-Family-Blocker lebten Patienten fast 1 Jahr ohne Erkrankungsprogress. Im Vergleich dazu erlitten Patienten unter der Chemotherapie nach weniger als einem halben Jahr einen Progress (11,0 vs. 5,6 Monate; HR=0,28; p<0,0001) (2). In der Beurteilung durch die Prüfarzte lag das progressionsfreie Überleben (PFS) für Afatinib bei 13,7 Monaten und für die Chemotherapie bei 5,6 Monaten (HR=0,26; p<0,0001). Die Effektivität ist damit hinsichtlich des PFS unter Afatinib in der Erstlinie in LUX-Lung 6 und in LUX-Lung 3 (11,1 vs. 6,9 Monate; HR=0,58; p=0,0004) vergleichbar (1). Für die EGFR-Mutationen del19 und L858R, die fast 90% der Mutationen ausmachen, lag das PFS unter Afatinib in der LUX-Lung-3-Studie bei 13,6 Monaten (HR=0,58; p=0,0004).

Knapp die Hälfte (47%) der mit Afatinib behandelten Patienten in der LUX-Lung-6-Studie waren auch nach 1 Jahr Therapie noch progressionsfrei; im Chemotherapie-Arm traf dies nur auf 2% der Patienten zu. Ebenso zeigte Afatinib eine signifikant höhere Ansprechrate als die Chemotherapie (66,9 vs. 23%; p<0,0001). Auch die Ansprechdauer war unter dem ErbB-Family-Blocker auf mehr als das Doppelte verlängert (9,7 vs. 4,3 Monate).

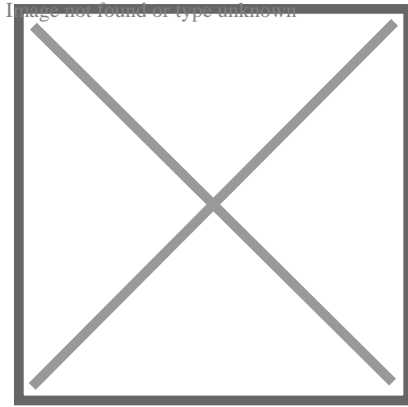


Abb. 1: Medianes progressionsfreies Überleben unter Afatinib vs. Chemotherapie nach unabhängiger Auswertung.

### **Tumoransprechen klinisch relevant für die Lebensqualität**

Das erfolgreiche Tumoransprechen unter Afatinib korreliert gleichzeitig mit einer Symptomverbesserung. Insbesondere stark belastende Symptome wie Husten, Schmerzen und Atemnot wurden deutlich reduziert, wie die Auswertung von Standardfragebögen zu Lungenkrebs zeigte. Daneben kam es zu einer signifikanten Verlängerung des Zeitintervalls bis zur Symptomverschlechterung bei Husten, Dyspnoe und Schmerzen unter Afatinib gegenüber Gemcitabin/Cisplatin. Die Afatinib-Patienten profitierten auch von einer signifikant besseren Lebensqualität (z.B. bei der Arbeit und während ihrer Aktivitäten im Haushalt) (3).

Als häufigste Nebenwirkungen von Grad 3 traten in der LUX-Lung-6-Studie unter Afatinib Rash (14,2%), Diarrhoe (5,4%) und Stomatitis/Mukositis (5,4%) auf. Diese Nebenwirkungen sind bei einer EGFR-Blockade bekannt, kontrollierbar und reversibel. Nur in 2% der Fälle kam es zu Therapieabbruch wegen Rash unter Afatinib.

Durch LUX-Lung 6 wurden insbesondere in Bezug auf Nebenwirkungen zusätzlich neue Erkenntnisse gewonnen: Einerseits verringern sich im zeitlichen Verlauf die Nebenwirkungen deutlich, andererseits hat sich gezeigt, dass eine gute Patientenführung die Verträglichkeit positiv beeinflussen kann. Wichtig ist die sorgfältige Aufklärung des Patienten zu möglichen Nebenwirkungen und deren Behandlungsmöglichkeiten.

*Dr. Daniela Christmann*

### **Literaturhinweise:**

- (1) Wu YL et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8016).
- (2) Yang JC et al. J Clin Oncol 2012;30(18,Suppl):Abstract LBA 7500.
- (3) Geater SL et al. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8061).

*\*Afatinib ist derzeit noch nicht zugelassen und befindet sich in der klinischen Entwicklung. Wirksamkeit und Sicherheit sind noch nicht vollständig nachgewiesen.*