

## FLAURA-Studie zum fortgeschrittenen EGFRm NSCLC: Erstlinientherapie mit Osimertinib kann Gesamtüberleben verlängern

**Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFRm) können von einer Erstlinientherapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation Osimertinib (Tagrisso®) profitieren (1-3). Dieser verlängerte in der wegweisenden Phase-III-Studie FLAURA das Gesamtüberleben (OS) um fast 7 Monate gegenüber den Erstgenerations-TKI Erlotinib/Gefitinib (2). Auch die deutsche CRISP-Kohortenstudie bestätigt den Stellenwert von Osimertinib für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFRm NSCLC (4).**

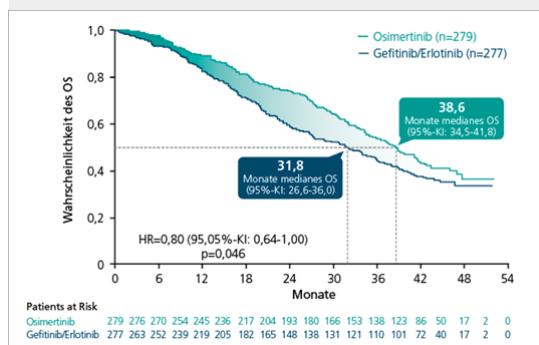
Aufgrund der positiven Daten der FLAURA-Studie ist Osimertinib ein Standard für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFRm NSCLC. In der Phase-III-Studie zeigte der TKI der dritten Generation eine statistisch signifikante und klinisch relevante mediane OS-Verlängerung um fast 7 Monate verglichen mit den TKI der ersten Generation Erlotinib bzw. Gefitinib (2). Diese Ergebnisse übertreffen deutlich die bisherigen OS-Resultate, welche in einem direkten Vergleich von verschiedenen EGFR-TKI erreicht wurden. So konnte für EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation – abgesehen von Subgruppenanalysen – keine Lebenszeitverlängerung gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie nachgewiesen werden (5-7). Die Publikation der finalen OS-Analyse der FLAURA-Studie im renommierten New England Journal of Medicine unterstreicht erneut den Stellenwert dieser Daten (2).

### **Osimertinib: Vorteile bei PFS und OS**

Für Osimertinib konnte zunächst eine davor noch nie erreichte signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt werden (18,9 Monate vs. 10,2 Monate mit Erlotinib/Gefitinib; HR=0,46;  $p < 0,0001$ ). Auch ergab die OS-Interimsanalyse bereits bei 25% Datenreife einen Trend für ein verlängertes OS unter Osimertinib verglichen mit den EGFR-TKI der ersten Generation (1, 3). Wie die finale OS-Auswertung der FLAURA-Studie inzwischen belegt, profitierten Patienten der Intention-to-treat (ITT)-Population von einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des OS um fast 7 Monate. Unter Osimertinib war ein medianes OS von 38,6 Monaten nachweisbar vs. 31,8 Monaten im Kontroll-Arm mit Erlotinib/Gefitinib (HR=0,80; 95,05%-KI: 0,64-1,00;  $p = 0,046$ ) (Abb. 1). Bemerkenswert ist, dass nach 3 Jahren im Studienarm mit Osimertinib immer noch mehr als dreimal so viele Patienten wie im Vergleichsarm unter der Erstlinien-Studienmedikation waren (28% vs. 9%). Zudem

verlängerte Osimertinib signifikant die Zeit bis zu einer ersten Folgetherapie oder Tod auf median 25,5 Monate (95%-KI: 22,0-29,1) gegenüber median 13,7 Monate unter der Kontrollmedikation mit Erlotinib/Gefitinib (95%-KI: 12,3-15,7;  $p < 0,0001$ ) (2).

Abb. 1: Medianes Gesamtüberleben (OS) in der FLAURA-Studie (mod. nach (2)).



## Überlebensvorteil trotz hoher Crossover-Rate

Der in der FLAURA-Studie belegte Benefit beim OS zeigte sich trotz einer hohen Crossover-Rate im EGFR-TKI-Vergleichsarm mit Erlotinib/Gefitinib: Patienten war es laut Studienprotokoll nach zentral bestätigter Krankheitsprogression und dem Nachweis einer T790M-Mutation im EGFR erlaubt, aus dem Vergleichsarm mit Erlotinib/Gefitinib im direkten Anschluss auf Osimertinib zu wechseln (1-3). Von den in der Erstlinie mit Erlotinib/Gefitinib behandelten Patienten bekamen 65% eine Zweitlinientherapie. Davon erhielten 47% Osimertinib und konnten somit in der Zweitlinie noch von dem Drittgenerations-TKI profitieren. Aufgrund der hohen Crossover-Raten konnte eine mögliche EGFR-TKI-Therapiesequenz bei geeigneten Patienten im Kontroll-Arm sehr gut initiiert werden und ermöglicht damit auch den äußerst praxisrelevanten Vergleich zweier unterschiedlicher Behandlungsstrategien beim EGFRm NSCLC.

## Registerdaten bestätigen Nutzen von Osimertinib in der Erstlinie

Auch aktuelle Daten der deutschen Kohortenstudie CRISP machen deutlich, wie wichtig der Einsatz einer effektiven Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen EGFRm NSCLC ist (4). In der FLAURA-Studie erhielten letztendlich absolut betrachtet nur 31% der zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off unter der Erstlinientherapie mit Erlotinib/Gefitinib progredienten Patienten Osimertinib als Zweitlinienbehandlung (2). Das CRISP-Register bestätigt diese Resultate, wie Prof. Dr. Frank Griesinger, Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie am Pius Hospital Oldenburg, im Interview erläutert.

## Interview



**Herr Prof. Griesinger, auf dem ESMO 2019 haben Sie eine aktuelle Auswertung des deutschen CRISP-Registers präsentiert. Was sind die zentralen Ergebnisse dieser Auswertung?**

CRISP ist eine prospektive Kohortenstudie, die seit ihrem Start im Jahr 2015 fast 5.000 Patienten aufgenommen hat. Ein von uns beim ESMO vorgestellter zentral wichtiger Befund betrifft die Verläufe von EGF-Rezeptor-mutierten Patienten, bei denen die Behandlung mit einem Erst- oder Zweitgenerations-TKI begonnen wurde. Wir haben untersucht, wie viele dieser Patienten bei Progress auf eine Zweitlinientherapie umgestellt werden konnten. Zusätzlich hat uns interessiert, wie groß der Anteil der auf T790M getesteten Patienten war und welcher Anteil anschließend eine Zweitlinie mit Osimertinib erhalten hat. Dabei zeigte sich, dass die Rate der erfolgreich getesteten Patienten bei nicht mehr als 70%, vielleicht im besten Falle bei 80% lag. Hier war ausschlaggebend, dass nicht bei allen Patienten Tumormaterial zur Verfügung steht und eine Liquid Biopsy naturgemäß nicht bei allen Patienten auswertbar ist. So konnten lediglich knapp 30% der Patienten auf die Zweitlinie mit Osimertinib wechseln. Diese Daten sind auch für die Interpretation der Ergebnisse der FLAURA-Studie relevant, aus der hervorging, dass etwa ein Drittel der Patienten, die zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off eine Krankheitsprogression und eine nachgewiesene T790M-Mutation hatten, im Verlauf auf eine Zweitlinientherapie mit Osimertinib eingestellt werden konnte.

**Was sind die Hauptgründe für die hohen Verlustraten von Patienten von der ersten zur zweiten Therapielinie?**

Nach unseren Registerdaten schafft es ein Teil der Patienten nicht in die zweite Therapielinie, weil sie während der Erstlinientherapie versterben oder so rasch progredient werden, dass sich diese Option nicht mehr umsetzen lässt, u.a. weil Allgemeinzustand bzw. Fitness hierfür nicht mehr ausreichen. Nicht vergessen darf man, dass ein Teil der Patienten sich aus unterschiedlichen Gründen gegen eine Zweitlinientherapie entscheidet. All dies kann dazu beitragen, dass keine Zweitlinientherapie erfolgt. Wie erwähnt, ist immer auch relevant, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die auf die Mutation T790M erfolgreich getestet werden.

**Was lässt sich aus der Auswertung des CRISP-Registers bezüglich der Limitationen einer sequenziellen Therapieplanung beim EGFRm NSCLC Ihrer Meinung nach ableiten?**

Eine sequenzielle TKI-Therapie, d.h. Erstlinieneinsatz von TKI der ersten oder zweiten Generation, gefolgt von Drittgenerations-TKI bei Patienten mit dem Nachweis einer T790M hat den Nachteil, dass Patienten in der Erstlinie vermutlich nicht das beste Medikament zuerst (best drug first) erhalten. Dabei definiert sich best drug first als eine Therapie, die geringe Nebenwirkungen mit sich bringt und eine hohe Effektivität – auch im ZNS – aufweist. Beides ist bei Osimertinib gegeben, was durch den OS-Vorteil in der FLAURA-Studie (Osimertinib vs. Erlotinib/Gefitinib) gezeigt werden konnte, in besonderem Maße für kaukasische Patienten. Überlebensdaten sind ja auch immer von der nachfolgenden Therapie abhängig, daher war es wichtig, die Rate an post-study treatment in der FLAURA-Studie (31% Osimertinib cross over im Kontroll-Arm) mit Real-world-Daten (RWD) aus Deutschland und der Welt abzugleichen. Die Daten der FLAURA-Studie und die RWD sind konsistent, sodass die OS-Daten der FLAURA-Studie verlässlich erscheinen und

die Behandlungsrealität in Deutschland widerspiegeln. Osimertinib stellt daher meiner Meinung nach in der Erstlinie die wirksamste Behandlungsoption bei Patienten mit EGFR-Mutationen dar.

## **Das Fazit aus der FLAURA-Studie**

Die Phase-III-Studie FLAURA erbrachte einen signifikanten OS-Vorteil für Osimertinib als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation verglichen mit den Erstgenerations-TKI Erlotinib bzw. Gefitinib. Durch die Behandlung mit Osimertinib konnten Patienten ein medianes OS von über 38 Monaten erreichen, was bisher belegte OS-Ergebnisse mit anderen EGFR-TKI deutlich übertrifft (2, 5-6). Aktuelle Daten des CRISP-Registers zeigen zudem, dass im Behandlungsalltag nach einer Therapie mit einem TKI der ersten oder zweiten Generation nur etwa 30% der Patienten in der Zweitlinie noch Osimertinib erhalten (4). Diese Resultate unterstreichen die Bedeutung des Drittgenerations-TKI für die Erstlinientherapie von Patienten mit EGFRm NSCLC und bestätigen Osimertinib als einen Standard in dieser Indikation.

Mit freundlicher Unterstützung von AstraZeneca

*Dr. Anja Schäfer*

### *Literatur:*

- (1) Fachinformation TAGRISSO®, Stand Oktober 2019.
- (2) Ramalingam SS et al. *N Engl J Med* 2020; 382:41-50.
- (3) Soria JC et al. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.
- (4) Griesinger F et al. *Ann Oncol* 2019; 30(suppl\_5):v602-v660. 10.1093/annonc/dz260.
- (5) Yoshioka H et al. *J Clin Oncol* 2014; 32(Suppl. 15); abstract 8117.
- (6) Zhou C et al. *Ann Oncol* 2015;26:877-1883.
- (7) Yang JC et al. *Lancet Oncol* 2015;16:141-151.