

EGFR-mutiertes Bronchialkarzinom - Erstlinientherapie

Verlängertes Gesamtüberleben unter selektivem Tyrosinkinasehemmer bestätigt sich

Bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zeigte die Therapie mit dem EGFR-Tyrosinkinasehemmer (TKI) Osimertinib neben einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben (PFS) jetzt auch ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) gegenüber den älteren TKI Gefitinib und Erlotinib. Dabei waren ernste Nebenwirkungen geringer unter dem Studienmedikament. Dies ergab die finale Analyse der Phase-III-Studie FLAURA.

Osimertinib (Tagrisso®), EGFR-TKI der dritten Generation, hemmt selektiv und irreversibel den EGFR mit sensibilisierenden Mutationen (EGFRm) und die TKI-Resistenzmutation T790M. Die Phase-III-Studie FLAURA, welche die Erstlinientherapie mit Osimertinib mit anderen EGFR-TKI Gefitinib (Iressa®) und Erlotinib (Tarceva®) verglich, hatte in ihrer vorgängigen Analyse (1) bereits ein signifikant verlängertes medianes PFS gezeigt: Dieses betrug 18,9 gegenüber 10,2 Monate (Hazard Ratio, HR, für Krankheitsprogression oder Tod: 0,46, $p < 0,001$). Zur Zeit der primären Analyse waren die OS-Daten noch «unreif», zeigten aber bereits einen Trend zu längerem OS (HR für Tod: 0,63). Aufgrund dieser Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurde Osimertinib für die Erstlinientherapie bei NSCLC mit sensibilisierenden EGFRm zugelassen.

Doppelblinde Vergleichsstudie mit 556 Patienten

In der doppelblinden Studie wurden 556 vormals unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Mutation (Exon 19-Deletion oder L858R) zu Osimertinib (80 mg 1 × täglich) oder – in der Vergleichsgruppe – einem der beiden anderen TKI, Gefitinib (250 mg 1 × täglich) oder Erlotinib (150 mg 1 × täglich) randomisiert. Patienten mit bekannten oder auch vermuteten Hirnmetastasen waren eingeschlossen, sofern in neurologisch stabilem Zustand. Patienten in der Vergleichsgruppe hatten die Möglichkeit, nach definiertem primärem Daten-

Cut-Off infolge ihrer Krankheitsprogression in die offene Osimertinib-Gruppe zu wechseln.

Medianes Gesamtüberleben um rund 7 Monate verlängert

Das Gesamtüberleben war eines der sekundären Endpunkte. Die finale Analyse der OS-Daten (2) ergab nun: Das mediane OS in der Osimertinib-Gruppe betrug 38,6 Monate (95%-KI: 34,5–41,8) versus 31,8 Monate (95%-KI: 26,6–36,0) in der Vergleichsgruppe mit einer Hazard Ratio für Tod von 0,80 (95%-KI: 0,64–1,00; $p = 0,046$).

Nach drei Jahren waren noch 79 der 279 Patienten (28%) der Osimertinib-Gruppe und 26 der 277 Patienten (9%) in der Vergleichsgruppe unter ihrer Studienmedikation. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 20,7 versus 11,5 Monate. Der Überlebensvorteil von Osimertinib blieb in allen gesetzten Subgruppen (u.a. Geschlecht, Alter, Raucherstatus, ZNS-Metastasen bei Studienbeginn usw.) kon-

stant. Bestätigt wurde die Beobachtung der Erstanalyse, dass Osimertinib auch Wirkung bei ZNS-Metastasen besitzt. Details zum Gesamtüberleben und zum Verbleib in der Erstlinientherapie zu verschiedenen Zeitpunkten sind in der Tabelle aufgeführt.

Weniger schwere Nebenwirkungen auch bei längerer Behandlung

Schwere Nebenwirkungen von Grad 3 und höher betrafen 42% der Patienten in der Osimertinib- und 47% in der Vergleichsgruppe. Das Sicherheitsprofil war insgesamt ähnlich der beiden anderen TKI – trotz der längeren Behandlungsdauer mit Osimertinib.

Die Studienärzte betonen, dass der Drittgenerations-TKI auch wirksamer bei vorbehandelten Patienten ist als die beiden älteren TKI, dies habe die Analyse der Cross-Over-Patienten-Gruppe gezeigt. Die Rolle der Resistenzmechanismen in Erst- und Zweitlinientherapien wird in laufenden Studien untersucht. ■

Bärbel Hirrlé

Quellen:

1. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al.: Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113–125.
2. Ramalingam SS et al.: Overall survival with Osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020; 382: 41–50.

Tabelle:

Gesamtüberleben und Fortsetzung der Erstlinientherapie (2)

	Osimertinib (n = 279)	Vergleichs-TKI (Gefitinib; Erlotinib) (n = 277)
Gesamtüberleben n (%) (95%-KI)		
nach 12 Monaten	89 (85–92)	83 (77–87)
nach 24 Monaten	74 (69–79)	59 (53–65)
nach 36 Monaten	54 (48–60)	44 (38–50)
Patienten unter Erstlinientherapie n (%)		
nach 12 Monaten	194 (70)	131 (47)
nach 24 Monaten	118 (42)	45 (16)
nach 36 Monaten	78 (28)	26 (9)