

Fortgeschrittenes NSCLC/Plattenepithelkarzinom

## Unter Afatinib signifikant verlängertes Gesamtüberleben bei verbesserter Lebensqualität

In der ersten Vergleichsstudie zweier EGFR-TKI bei Plattenepithelkarzinomen der Lunge (SQ-NSCLC) wurde in der Zweitlinie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS) unter Afatinib (Giotrif®) gegenüber Erlotinib (Tarceva®) erreicht. Das PFS und die Krankheitskontrollrate waren ebenfalls signifikant besser, dies bei besserer Lebensqualität und Symptomkontrolle. Nach Folgerung des Studienleiters sollte Afatinib bei Patienten mit diesem Tumortyp eine neue Standardoption sein.

Plattenepithelkarzinome (squamous cell carcinoma, SQ) der Lunge stehen bei den nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) in ihrer Häufigkeit an zweiter Stelle und stellen zirka 25 bis 40% der NSCLC-Fälle dar, so Prof. Glenwood Goss, Ottawa/Kanada. (Zum Vergleich: Der histologische Subtyp der Adenokarzinome kommt in 40 bis 50% der NSCLC-Fälle vor; danach folgen grosszellige Karzinome in 3 bis 5%, nicht weiter spezifizierte Subtypen in < 5%). Patienten mit diesen Tumoren (SQ-NSCLC) haben meist eine sehr schlechte Prognose, denn sie sind meist älter, starke Raucher und haben mehr Komorbiditäten als jene mit Adenokarzinomen. Die meisten neueren Therapiestudien schlossen bisher Patienten mit NSCLC-Adenokarzinomen (bzw. non squamous cell carcinoma) ein, insbesondere jene mit den Tyrosinkinasehemmern (TKI) bei NSCLC

mit Nachweis von aktivierenden Mutationen des EGFR, was zur Zulassung der TKI Gefinitib, Erlotinib und Afatinib in dieser Indikation in der Erstlinie führte.

Die derzeitige Standardtherapie bei Plattenepithelkarzinomen der Lunge ist in der Erstlinie eine platinbasierte Chemotherapie, anschliessend eine Erhaltungstherapie und in der Zweitlinie eine TKI-Behandlung, so Goss. Therapierationale für die TKI bei SQ-NSCLC ist die EGFR-Überexprimierung respektive EGFR-Gen-Amplifikation bei SCC, so Goss.

### Erste Vergleichsstudie zweier TKI bei Plattenepithelkarzinomen

Der irreversible Blocker der ErbB-Familie, Afatinib (Giotrif®), wurde in der ersten Head-to-Head-Studie (LUX-Lung-8) zweier TKI bei EGFR-mutationspositiven

SQ-NSCLC gegenüber Erlotinib (Tarceva®) untersucht.

Bereits zur ESMO-Jahrestagung 2014 lagen die Daten zum primärem Endpunkt, dem PFS, unter Einschluss von 669 Patienten vor: Hier zeigte sich bereits ein signifikant verlängertes PFS unter Afatinib gegenüber Erlotinib. Ein Update mit Einschluss von weiteren über 100 Patienten (n = 795) lag im Januar 2015 vor, finale OS-Daten des Gesamtkollektivs gibt es seit Frühjahr 2015. Studienleiter Prof. Jean-Charles Soria, Paris, präsentierte und erläuterte die jetzt zur ASCO-Jahrestagung überprüften finalen Resultate.

### LUX-LUNG-8: 794 Patienten weltweit

In dieser multizentrischen Phase-III-Studie über alle Kontinente erhielten Patienten (n = 795) mit Chemotherapie-vorbehandeltem SQ-NSCLC im Stadium IIIB/IV randomisiert (Verhältnis 1:1) Afatinib (40 mg/Tag) oder Erlotinib (150 mg/Tag) bis zur Krankheitsprogression. Primärer Endpunkt war das PFS, der sekundäre «Schlüsselpunkt» das Gesamtüberleben (OS). Weitere sekundäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrates (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR) sowie die Patientenbeobachtungen zur Wirkung und Sicherheit.

Tabelle:

#### Resultate der LUX-Lung-8-Studie

	Afatinib (n = 392)	Erlotinib (n = 395)
<b>Gesamtüberleben (OS):</b>		
median	7,9 Monate	6,8 Monate (HR: 0,81; 95%-KI: 0,69-0,95; p = 0,008)
- OS nach 6 Monaten	63,6%	54,6% (p = 0,010)
- OS nach 12 Monaten	36,4%	28,2% (p = 0,016)
- OS nach 18 Monaten	22,0%	14,4% (p = 0,013)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS):</b>		
median	2,6 Monate	1,9 Monate (HR 0,81; 95%-KI: 0,69-0,96; p = 0,010)
<b>Gesamtansprechrates (ORR)</b>	5,5%	2,8% (p = 0,055)
<b>Krankheitskontrollrate (DCR)</b>	50,5%	39,5% (p = 0,002)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	35,7%	28,3% (p = 0,041)
<b>Nebenwirkungen unter der Therapie</b>	57,1%	57,5%
- Diarrhö (Grad 3-4)	9,9%/0,5%	2,3%/0,3%
- Stomatitis (Grad 3)	4,1%	0%
- Rash/Akne	5,9%	10,4%

632 Events und eine Gesamtzahl von 800 Patienten zu Studienbeginn wurden für eine Hazard Ratio (HR) von 0,8 (mit 80%iger Power) zum Gesamtüberleben benötigt.

Die Daten von 392 respektive 395 Patienten kamen zur finalen Auswertung.

**Resultate:** Das OS war unter Afatinib signifikant besser als unter Erlotinib mit Überlebensraten von median 7,9 versus 6,8 Monaten (HR: 0,81; 95%-KI: 0,69–0,95;  $p=0,008$ ). Das entspricht einem um 19% reduzierten Sterberisiko bei diesen Patienten im sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Die signifikanten Unterschiede wurden nach 6, 12 und 18 Monaten gesehen (s. *Tabelle*). Nach einem Jahr lebten noch 36,4% (vs. 28,2%) der Patienten.

Die aktualisierten Daten zum PFS (median 2,6 vs. 1,9 Monate; HR: 0,81) bestätigten die signifikante Verzögerung des Krankheitsprogresses um 19%. Weitere Details sind in der *Tabelle* aufgeführt.

Ein wesentliches Ergebnis war ferner, dass mehr Patienten unter Afatinib eine verbesserte Lebensqualität und einen verbesserten Gesundheitsstatus erreichten und dabei seltener an Husten und Dyspnoe litten. Die Grad-3/4-Nebenwirkungen waren insgesamt in ihrer Häufigkeit vergleichbar und therapeutisch beherrschbar unter beiden Medikamenten (57,1 vs. 57,5%); dabei waren G-3/4-Diarrhö und G-3-Stomatitis häufiger unter Afatinib und G-3-Hautreaktionen (Rash) häufiger unter Erlotinib.

Soria folgerte, dass internationale Guidelines neben der Etablierung des TKI Erlotinib

als Zweitlinienoption auch die zusätzlichen Vorteile von Afatinib bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Lunge (SQ-NSCLC) als Standardoption einbeziehen sollten. ■

Bärbel Hirrle

*Quellen:*

Soria JC et al.: Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). ASCO Annual Proceedings 2015; Abstract # 8002 (Oral Abstract Session).

Gadgeel S et al.: Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: patient-reported outcome (PRO) data from the LUX-Lung 8 Phase III global trial. ASCO Annual Proceedings 2015; Abstract # 8100.

«Going head-to-head in advanced squamous cell carcinoma of the lung». Pressekonferenz Boehringer Ingelheim anlässlich der ASCO-Jahrestagung 2015, Chicago, 29. Mai 2015.