

Metastasiertes Bronchialkarzinom (NSCLC)

Bei EGFR-Mutation neue TKI und Kombinationen in der Erst- bis Drittlinie

Mehrere wichtige Studien mit Tyrosinkinasehemmer (TKI) bei EGFR-mutiertem, fortgeschrittenem NSCLC wurden beim diesjährigen ASCO-Jahreskongress präsentiert, darunter eine neue Option in der Erstlinie mit Dacomitinib, welches signifikant verbesserte klinische Wirksamkeit zeigte. Für Osimertinib wurden interessante Daten unter «klinischen Alltagsbedingungen» in einer sehr grossen Studie bekannt. Auch der neue TKI Anlotinib zeigte signifikante Überlebensvorteile. Die Zugabe des MET-Antikörpers Emibetuzumab als Kombinationspartner zu Erlotinib sollte weiter für Subgruppen evaluiert werden.

ARCHER: Dacomitinib in der Erstlinie

Dacomitinib, neuer EGFR-TKI der zweiten Generation, verspricht höhere klinische Wirksamkeit als Substanzvertreter der ersten Generation (Gefitinib, Erlotinib). Die erste laufende randomisierte Phase-III-Studie, ARCHER, welche den TKI im Vergleich mit Gefitinib in der Erstlinientherapie untersucht, galt beim ASCO-Jahresmeeting als ein Highlight aufgrund ihrer ersten klinischen Resultate (1). 502 Patienten mit neu diagnostiziertem Stadium-IIIb/IV-NSCLC mit EGFR-aktivierender Mutation (Exon19del- oder Exon21L858R-mutiert +/- Exon 20 T790M-mutiert) wurden randomisiert im Verhältnis 1:1. Stratifiziert wurde nach Ethnie (Asiaten, Europäer) und EGFR-Mutations-subtyp. Primärer Endpunkt war das PFS (bestimmt durch die Studienärzte «INV-PFS» sowie durch unabhängige Prüfer «IRC-PFS»).

Median um 5,5 Monate verlängertes PFS

Die Daten von insgesamt 452 Patienten konnten ausgewertet werden und flossen in die Intention-to-treat-Analyse ein. Bei ausgeglichenen Patienten- und Tumorcharakteristika in beiden Gruppen ergab sich in der ersten Analyse ein IRC-PFS von 14,7 Monaten (95%-KI: 11,1–16,6) versus 9,2 Monate (95%-KI: 9,1–11,0). Die objektive Ansprechrate war ähnlich (75% vs. 72%). Zur Bestimmung des durchschnittlichen Gesamtüberlebens wird das Follow-up abgewartet. Häufigste Grad-3-Nebenwirkungen waren Akne (13,7%) und

Diarrhö (8,4%) unter Dacomitinib und erhöhte Transaminasen (ALT) unter Gefitinib (8,5%). Weitere Resultate sind in der Tabelle aufgeführt.

Der Studienleiter, Prof. Tony Mok, Hongkong, betonte, dass es sich um die erste Head-to-Head-Studie handle, die in Phase III zwei TKI bei NSCLC in der Erstlinie untersuchte. Aufgrund der signifikant verbesserten Wirksam- und Verträglichkeit sieht er eine neue Standardtherapie mit Dacomitinib in der ersten Linie bei EGFR-mutiertem NSCLC.

«A real world treatment» mit Osimertinib

Die ASTRIS-Studie, welche als «real world treatment study», also als Studie

unter klinischen Alltagsbedingungen, definiert wird, untersuchte die Behandlung mit Osimertinib (Tagrisso®) bei EGFR-T790M-positiven NSCLC-Patienten (2). Der orale, irreversible, ZNS-aktive TKI wirkt selektiv bei EGFR-sensitiven und T790M-Resistenzmutationen. Studienleiter Filippo De Marinis, Mailand/Italien, berichtete über erste Interimsresultate der laufenden multizentrischen Studie: 1217 vorbehandelte Patienten im Stadium IIIb/IV-NSCLC mit molekular nachgewiesener T790M-Mutation erhielten einmal täglich den TKI. Eingeschlossen wurden Patienten im WHO-Performance-Stadium 0–2, mit akzeptabler Organ- und Knochenmarksfunktion, keiner interstiellen Lungenerkrankung, keiner QTc-Verlängerung, teilweise mit asymptomatischen, aber stabilen ZNS-Metastasen. Gefragt wurde primär nach dem Gesamtüberleben, weiterhin nach der Ansprechrate, bestimmt über die Prüfer, dem PFS und der Zeit bis zum Therapieabbruch sowie der Verträglichkeit. Die eingeschlossenen 1217 Patienten (Therapie zwischen September 2015 und November 2016 an 120 Zentren) wurden im Schnitt 4,1 Monate (< 1–14) behandelt. Es bestand ein Durchschnittsalter von 64 Jahren (27–92), und es gab Anteil

Tabelle:

Erste Resultate der Vergleichsstudie Dacomitinib versus Gefitinib (1)

| | ITT-Population | | |
|--|------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | Dacomitinib (D) (n = 227) | Gefitinib (G) (n = 225) | |
| | Monate (median) | Monate (median) | |
| PFS über unabhängiges Prüfkomitee (IRC) | 14,7 [95%-KI: 11,1-16,6] | 9,2 [95%-KI: 9,1-11,0] | Hazard Ratio: 0,59 |
| | ITT-Population | | |
| | Dacomitinib (D) (n = 227) | Gefitinib (G) (n = 225) | |
| | Monate (median) | Monate (median) | |
| PFS über Studienärzte (INV) | 16,6 [95%-KI: 11,1-16,6] | 11,0 [95%-KI: 9,1-11,0] | Hazard Ratio: 0,62 |
| Ansprechdauer über IRC (bei Respondern) | 14,8 | 8,3 | Hazard Ratio: 0,40 |

le von 67% Frauen, 61% Weissen, 37% Asiaten; bei 87% bestand ein WHO-PS 0–1. 44% der Teilnehmer waren chemotherapeutisch, 45% radiotherapeutisch vorbehandelt.

Beim vorgesehenen ersten Daten-Cutoff nach median 4,1 Monaten waren noch 74% der Patienten in diesem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium unter Behandlung. 14% hatten ein Fortschreiten ihrer Krankheit, 13% waren gestorben. Die Ansprechrate für Osimertinib nach Ermessen der Prüfarzte betrug median 64% (n = 569/886; 95%-KI: 61–67). Bei 10% der Patienten führten Nebenwirkungen der Therapie zu Dosismodifikationen, bei 4% zu Therapieabbruch, bei 2% zum Tod. Interstitielle Lungenerkrankung traten bei 2% auf, QTc-Verlängerung bei 1%.

Aufgrund dieser ersten Ergebnisse sieht der Studienleiter die klinische Wirkung sowie das Toxizitätsprofil von Osimertinib analog den früheren Studien bestätigt. Es handle sich um die bis anhin grösste klinische Studie zu Osimertinib mit T790M-positiven Patienten, ergänzte er.

Auch die Drittlinie lohnt: nochmals 7 Monate verlängertes PFS

Eine weitere, kleinere, offene Vergleichsstudie in Phase III (3) untersuchte Osimertinib bei zweifach vorbehandelten NSCLC-Patienten im Vergleich zu intravenösem Docetaxel/Bevacizumab. Die behandelten 147 Patienten hatten eine erworbene T790M-Resistenzmutation und wurden in der Drittlinientherapie behandelt bis zur Progression oder zu nicht akzeptierter Toxizität. Bei Progression unter Docetaxel/Bevacizumab konnte auf die TKI-Behandlung gewechselt werden.

Das mediane PFS betrug 10,20 Monate in der Osimertinib-Gruppe und 2,95 Monate in der Vergleichsgruppe (HR: 0,23). Die Gesamtansprechrate betrug 61,6% (vs. 8,3%), die Krankheitskontrollrate 87,6% (vs. 43,0%). Das mediane OS wurde im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Das Toxizitätsprofil unter Osimertinib war wie erwartet: Grad-3- und -4-Diarrhö bei 2,7% und interstitielle Lungenerkrankung bei 1,2%. Unter der Vergleichsmedikation waren Alopezie (15,1%), Anorexie (12,3%) und Nausea (8,6%) am häufigsten.

Wem bringt die Zugabe des MET-Antikörpers Vorteile?

Eine MET-Expression ist ein Resistenzmechanismus hinsichtlich EGFR-Hemmung bei EGFR-mutiertem NSCLC und ist mit schlechter Prognose assoziiert. Der monoklonale bivalente MET-Antikörper Emibetuzumab blockiert den ligandenabhängigen und unabhängigen HGF/MET-Signalweg.

Die Phase-II-Studie untersuchte die Zugabe des monoklonalen Antikörpers zu Erlotinib (Tarceva®) bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC im Stadium VI versus Monotherapie mit Erlotinib in der Erstlinientherapie (4).

Von den initial 1181 Patienten wurden schliesslich 141 randomisiert. In der ITT-Population betrug das PFS 9,3 Monate unter der Kombination und unter der Erlotinib-Monotherapie 9,5 Monate. Die exploratorische Analyse bei Patienten mit hoher MET-Expression zeigte aber eine Verbesserung des PFS um 15,3 Monate: Unter Emibetuzumab plus Erlotinib kam es zu einem PFS von 20,7 Monaten; unter Erlotinib-Monotherapie dauerte dies dagegen nur 5,4 Monate (HR: 0,39; 90%-KI: 0,17–0,91). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war in beiden Therapiegruppen gleich; leichtere periphere Ödeme und Fatigue waren häufiger unter der Kombination. Das mediane OS war in der ITT-Population in beiden Armen noch nicht erreicht. Bei den Patienten mit hoher MET-Expression betrug es 20,6 Monate unter Erlotinib, unter der Emibetuzumab/Erlotinib-Therapie leben die Patienten im Schnitt länger, das OS war noch nicht erreicht zum Data-Cutoff-Zeitpunkt.

Die Studienärzte folgern, dass bei nachgewiesener hoher MET-Expression die Zugabe des MET-Antikörpers interessant sein könnte und weiter zu untersuchen sei.

Anlotinib – neuer TKI in plazebokontrollierter Phase-III-Studie

Baihui Han, Shanghai, stellte die doppelblinde, plazebokontrollierte Studie in Phase III (ALTER-0303) mit dem neuen oralen Tyrosinkinasehemmer Anlotinib

gegen VEGFR, FGFR, PDGFR und c-Kit vor (5). Die ausgewählten Patienten im Stadium IIIB/IV-NSCLC waren nach zwei Therapielinien progredient und wurden nun randomisiert im Verhältnis 2:1 (Anlotinib vs. Plazebo) bis zur Progression oder zu nicht tolerierter Toxizität.

Resultate: Zum Zeitpunkt, August 2016, waren 437 Patienten aus 31 Zentren eingeschlossen (n = 294/143) und vergleichbar hinsichtlich Patienten-/Tumorcharakteristika. Dabei ergaben sich signifikante Vorteile im OS (erreichter primärer Endpunkt; 9,63 vs. 6,30 Monate) und PFS (5,37 vs. 1,40) sowie bei Krankheitskontrollrate (80,95 vs. 37,06) und objektiver Ansprechrate (9,18 vs. 0,7) unter dem TKI. Die hauptsächlichsten Nebenwirkungen von Grad 3 und höher waren Hypertonie, Hautreaktionen und Hypertriglyzeridämie. Die Studienärzte sehen in Anlotinib aufgrund des signifikanten Überlebens sowie weiterer günstiger Resultate eine neue Alternative mindestens für die Drittlinientherapie bei EGFR-mutiertem NSCLC. ■

Bärbel Hirrlinger

Referenzen:

1. Mok T et al.: Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomized, open-label phase III trial. ASCO Annual Meeting 2017, LBA 9007.
2. De Marinis F et al.: ASTRIS: A real world treatment study of osimertinib in patients (pts) with EGFR T790M positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ASTRIS: A real world treatment study of osimertinib in patients (pts) with EGFR T790M positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Annual Meeting 2017; #9036.
3. Nie K et al.: Osimertinib compared to docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small cell lung cancer. ASCO Annual Meeting 2017; #9017.
4. Scagliotti GV et al.: A randomized, controlled, open label phase II study of erlotinib (E) with or without the MET antibody emibetuzumab (Emi) as first-line treatment for EGFRmt non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who have disease control after an 8-week lead-in treatment with erlotinib. ASCO Annual Meeting 2017; #9019.
5. Han B et al.: Third-line treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III ALTER-0303 study – Efficacy and safety of anlotinib treatment in patients with refractory advanced NSCLC. ASCO Annual Meeting 2017; #9053.