



## Osimertinib beim EGFR-mutierten NSCLC: Wirksam in der Erst- und Zweitlinie

Osimertinib ist eine wirksame und verträgliche Option in der Therapie des fortgeschrittenen EGFR-mutierten NSCLC in der Zweitlinie bei EGFR-T790M-bedingter Resistenz als auch in der Erstlinie bei EGFR-TKI-naiven Patienten. Das zeigt eine aktuelle Metaanalyse.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR („epidermal growth factor receptor“)-Mutationen ist der Einsatz von oralen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Standard in der Erstlinie Standard. Allerdings kommt es meist nach rund 1 Jahr zum Progress – u. a. durch erworbene Resistenzen infolge einer EGFR-T790M-Mutation. Mit Osimertinib wurde ein ZNS-gängiger irreversibler EGFR-TKI der 3. Generation entwickelt, der auch bei solchen Mutationen noch wirksam ist.

Mit einem systematischen Review und der Metaanalyse von 11 Studien mit insgesamt 3.086 Patienten mit fortgeschrit-

tenem NSCLC nun von einer chinesischen Arbeitsgruppe Wirksamkeit und Sicherheit des EGFR-TKI untersucht.

Die Berechnungen zu den aggregierten Wirksamkeitsparametern in der Erstlinie bei therapienaiven EGFR-TKI-empfindlichem NSCLC ergaben eine Gesamtansprechrate (ORR) von 79 % (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 75–84 %), eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 97 % (95 %-KI 95–99 %), ein progressionsfreies Überleben (PFS) nach 6 Monaten von 83 % (95 %-KI 80–97 %) und ein 12-Monats-PFS von 64 % (95 %-KI 59–69 %).

Die Aggregatdaten für die Zweitlinie mit Patienten mit EGFR-T790M-Karzi-

nomen nach vorangegangener EGFR-TKI-Erstlinie beliefen sich bei der ORR auf 58 % (95 %-KI 46–71 %), bei der DCR auf 80 % (95 %-KI 63–98 %), beim 6-Monats PFS auf 63 % (95 %-KI 58–69 %) und beim 12-Monats-PFS auf 32 % (95 %-KI 17–47 %).

In den Studien zur Erstlinie mit EGFR-TKI-naiven Patienten war das mediane PFS bei Osimertinib-Therapie länger als bei den EGFR-vorbehandelten Patienten (19,17 vs. 10,58 Monate). Als häufigste unerwünschte Ereignisse wurden Diarrhö und Hautausschlag mit Inzidenzen von 44 und 42 % dokumentiert.

**Fazit:** Eine Metaanalyse mit 9 offenen und 2 kontrollierten Studien zeigte eine vielversprechende Wirksamkeit für Osimertinib bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-mutiertem NSCLC sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinie bei guter Verträglichkeit. *Barbara Kreutzkamp*

Yi L et al. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2019;145(1):284-94

## EGFR-mutiertes NSCLC: Langzeitvorteile für Osimertinib

Osimertinib hat im Vergleich zu einer Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor der 1. Generation (Erlotinib und Gefitinib) Vorteile über den ersten Progress hinaus. Das zeigt eine Interimsauswertung der FLAURA-Studie.

Osimertinib ist ein EGFR („epidermal growth factor receptor“)-spezifischer Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der 3. Generation, der auch bei EGFR- und EGFR-T790M-Resistenzmutationen Wirksamkeit zeigt. In der Phase-III-Studie FLAURA, in der Osimertinib mit den EGFR-TKI Gefitinib und Erlotinib in der Erstlinie bei Patienten mit EGFR-mutiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) verglichen wurde, ergaben sich für Osimertinib beim progressionsfreien Überleben (PFS) sowie beim Gesamtüber-

leben Vorteile. Um die derzeit existierende Datenlücke zwischen PFS und OS zu schließen, analysierten die Prüfer Daten zum „Postprogressionsoutcome“.

In der FLAURA-Studie waren 556 Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC 1:1 randomisiert entweder mit Osimertinib (80 mg/d) oder Gefitinib (250 mg/d) bzw. Erlotinib (150 mg/d) behandelt worden. Ein Crossover der Patienten aus der Standard-TKI-Gruppe nach Krankheitsprogression war erlaubt.

Zum Zeitpunkt der vorliegenden Interimsanalyse hatten 49 % der Patienten der Osimertinib-Gruppe und 77 % der Standardtherapiegruppe ihre Behandlung unterbrochen und von diesen Patienten 59 bzw. 61 % eine Zweitlinie begonnen – im Osimertinib-Arm überwiegend eine platinbasierte Chemotherapie und im Standard-TKI-Arm u. a. eine Osimertinib-Therapie. Die mediane Zeit bis zur Been-

digung jeglicher EGFR-TKI-Behandlung oder Tod betrug im Interventionsarm 23,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 19,5 – noch nicht erreicht) und im Vergleichsarm 16,0 Monate (95 %-KI 14,8–18,6). Das mediane Zweitlinien-PFS war im Interventionsarm ebenfalls noch nicht erreicht, im Vergleichsarm lag es bei 20,0 Monaten, entsprechend einer Hazard Ratio von 0,58 (95 %-KI 0,44–0,78;  $p = 0,0004$ ).

**Fazit:** NSCLC-Patienten mit EGFR-mutiertem Tumor profitieren auch nach einem Progress von einer Osimertinib-Therapie in der Erstlinie etwa mit einer deutlich längeren Zeit bis zum Zweitlinienprogress. Hinweise, dass erworbene Resistenzen unter Osimertinib zu einer aggressiven Tumorbiologie bzw. Resistenzen unter einer Zweitlinientherapie führen, ergaben sich nicht. *Barbara Kreutzkamp*

Planchard D et al. Postprogression outcomes for osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25(7):2058-63