Drug Report

Nr. 20, 2017

Osimertinib

- Resistenz bei EGFR-mutiertem NSCLC unter TKI-Behandlung

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

AstraZeneca

Thieme

Drug Report
Heft 20, 11. Jahrgang, November 2017,
ISSN 1865-2875

Dieser Drug Report ist den Zeitschriften Tumor Diagnostik & Therapie und Pneumologie beigelegt. Diese Ausgabe des Drug Report entstand mit freundlicher Unterstützung der AstraZeneca GmbH, Wedel.

Autor
Prof. Martin Reck
LungenClinic Grosshansdorf
Wöhrendamm 80
22927 Grosshansdorf
E-Mail: M.Reck@LungenClinic.de

Für den Verlag
Joachim Ortleb, Lilian Seidt, Richard Kessing
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb
Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout
Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild
AstraZeneca

Verlag
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck
KLIEMO AG, Eupen (Belgium)

Manuskripte
Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright
Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien
Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis
Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Thieme

Drug Report

20/2017

2 Impressum
3 Editorial
4 **Osimertinib**
11 Literatur

Prof. Martin Reck, Grosshansdorf

Resistenz bei EGFR-mutiertem NSCLC unter TKI-Behandlung

In den letzten Jahren wurde es immer genauer möglich, Lungenkrebs basierend auf genetischen Alterationen zu charakterisieren und mit zielgerichteten Therapien zu behandeln und damit die Prognose der Patienten zu verbessern [1, 2].

Insbesondere die Identifizierung aktivierender Mutationen im EGFR, die die Tumorprogression vorantreiben, führte zur Entwicklung von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), die diesen Mechanismus spezifisch zu blockieren vermögen. Die Entwicklung dieser völlig neuen zielgerichteten Therapien hat aufgrund ihrer klaren und klinisch relevanten Überlegenheit in Bezug auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Symptomkontrolle zu einem Paradigmenwechsel beim NSCLC geführt und die Therapie des Lungenkarzinoms in dieser Patientengruppe grundsätzlich verändert [2, 3].

Leider werden nach 8–16 Monaten die meisten Tumoren resistent gegen die TKI-Behandlung und die Erkrankung wird progredient. Ursächlich ist bei über der Hälfte der EGFR-mutationspositiven Patienten nach TKI Therapie eine weitere Mutation in Exon 20 des EGFR-Gens: die T790M-Mutation. Mit der Entwicklung des EGFR-TKIs der 3. Generation, Osimertinib, steht eine therapeutische Option zur Verfügung, welche die durch die T790M-Mutation verursachte TKI-Resistenz überwinden kann. Indiziert ist die Substanz als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und T790M-Mutation des EGFR. In der Phase-III-Studie AURA3, einem Vergleich von Osimertinib gegenüber Platin-basierter Chemotherapie bei Patienten, deren Erkrankung unter EGFR-TKI Erstlinientherapie progredient war, zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) gegenüber einer standardmäßigen Platin-basierten Doublet-Chemotherapie [3].

Damit hat Osimertinib (Tagrisso®) das Potenzial, die neue zielgerichtete Standardbehandlung für Patienten mit dieser schwer zu behandelnden Form von Lungenkrebs zu werden.

Literatur

[1] Reck M et al. Lancet 2013; 382: 709–719
[2] Greenhalgh J et al. Cochrane Database Syst Rev 2016; 5: CD010383
[3] Papadimitrakopoulou V A et al. Journal of Thoracic Oncology 2017; 1: S5–S6

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Thieme

Osimertinib

Resistenz bei EGFR-mutiertem NSCLC unter TKI-Behandlung

Herausgeber: Prof. Martin Reck, Grosshansdorf

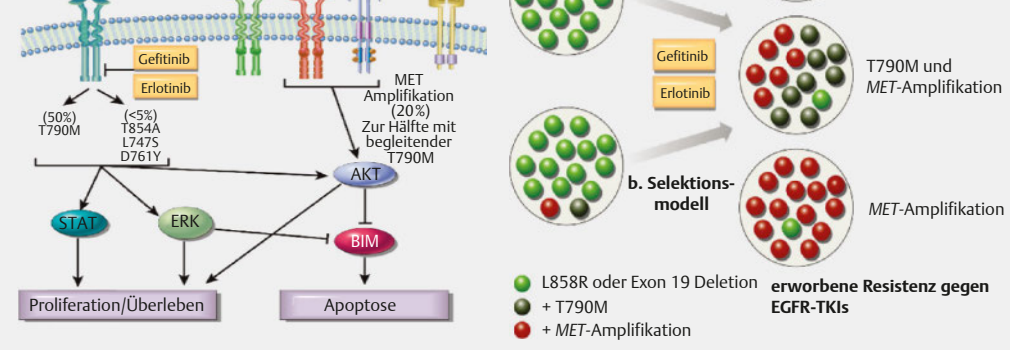
Institut:
LungenClinic Grosshansdorf

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Entdeckung von Mutationen des EGFR-Rezeptors und der Einführung von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) vor über 10 Jahren hat sich die Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) grundlegend weiterentwickelt [1].

In Europa finden sich bei etwa 10–15 % der Patienten mit einem nicht plattenepithelialen NSCLC genetische Veränderungen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) [2]. Andere Autoren gehen von geringeren Inzidenzraten aus [3, 4]. Diese Mutationen des EGFR führen zu einer konstitutiven Aktivierung des nachgeschalteten Signalwegs, auch wenn kein Ligand an den Rezeptor bindet. Konsequenz ist eine vermehrte Zellproliferation und onkogene Transformation [5, 6]. Lungenkrebspatienten, bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt, sprechen meist gut auf die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der 1. und 2. Generation wie Gefitinib, Erlotinib und Afatanib an. Der Nachweis einer Mutation im EGFR-Gen im Tumorgewebe gilt somit als ein wichtiger Prädiktor für ein positives Therapieansprechen mit diesen Substanzen. Die Ansprechraten liegen in der ersten Therapielinie zwischen 56 und 74 % und mit ihnen wird ein progressionsfreies Überleben (PFS) von über 10 Monaten erreicht. Diese Daten zu Ansprechrate und PFS, zusammen mit einer günstigeren Verträglichkeit und einer deutlich besseren symptomatischen Wirksamkeit, repräsentieren relevante Vorteile gegenüber einer Platin-haltigen Chemotherapie [7–11].

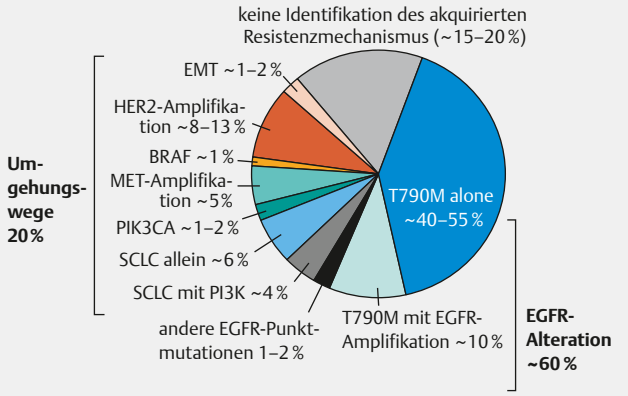
Ungeachtet der initialen Response kommt es bei den meisten Patienten nach 8–16 Monaten zu einem Fortschreiten der Erkrankung [7–11]. Tumorgewebe ist zumeist zellbiologisch heterogen, somit kann unter der Behandlung mit einem EGFR-TKI ein Selektionsvorteil für jene Zellen entstehen, die bereits Umgehungsmechanismen besitzen bzw. während der Therapie entwickeln (▶ **Abb. 1**) [12]. Im Fall der EGFR-TKI der 1. und 2. Generation können Veränderungen an der EGFR-Zielstruktur dazu führen, dass die EGFR-TKI ihre Wirkung verlieren. Bei über 50 % dieser Patienten mit einem EG-



▶ **Abb. 1** Mechanismen der akquirierten Resistenz; mod. nach [38].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

FR-mutationspositiven NSCLC beruht dies auf einer T790M-Mutation im Exon 20 des EGFR-Gens (▶ **Abb. 2**). Bei einer T790M-Mutation erfolgt ein Austausch der Aminosäure Threonin durch Methionin an Position 790 des EGF-Rezeptors [13–15]. Durch den Austausch, der in der katalytischen Region lokalisiert ist, erhöht sich die ATP-Affinität von EGFR, wodurch dessen Aktivität erhöht und eine Bindung eines EGFR-TKI erschwert wird. Auch wenn die T790M-Mutation primär als Resistenzmutation bekannt ist, so kann sie auch bei 1–2 % TKI-naiver Patienten nachgewiesen werden (De-novo T790M-Mutation, Primärresistenz) [15]. Andere Mechanismen und molekulare Alterationen im fortgeschrittenen Tumorstadium bei Auftreten von Therapieresistenz auf EGFR-TKI sind z. B. MET-Amplifikationen und in seltenen Fällen auch MET-Mutationen [16].



▶ **Abb. 2** Resistenz gegen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren der 1. und 2. Generation. T790M ist der häufigste, erworbene Resistenzmechanismus gegen eine EGFR-TKI Therapie bei Patienten mit EGFRm+ fortgeschrittenem NSCLC; mod. nach [12].

Optionen bei Krankheitsprogression

Für Patienten mit einer erworbenen T790M-Resistenzmutation stand bisher nach Versagen der EGFR-TKI-Behandlung nur noch Chemotherapie zur Verfügung, oder – wenn eine solche ausschied – Best supportive Care (BSC). Allerdings sind die Ansprechraten auf eine Chemotherapie gering und das Risiko schwerer Nebenwirkungen sehr hoch. Vergleichsstudien, in denen die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation untersucht wurden, ergaben objektive Ansprechraten von lediglich 7,1–34,1 %. Das mediane PFS in diesen Vergleichsstudien reichte von 1,6–6 Monaten [17].

Über alle Chemotherapie-Vergleichsstudien hinweg betrug das mediane PFS 4,7 Monate (95 %-Konfidenzintervall (KI) 4,1–5,3) [17].

Hinzu kommt eine eingeschränkte Lebensqualität aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung mit schweren krankheitsbedingten Symptomen wie Husten, Atemnot und Schmerzen.

Für diese Patienten steht mit Osimertinib (Tagrisso®), einem Tyrosinkinase-Inhibitor der 3. Generation, erstmals eine zugelassene Substanz bei T790M-Mutation zur zielgerichteten und wirksamen Behandlung zur Verfügung. Der Wirkmechanismus von Osimertinib ist hochspezifisch. Der Wirkstoff bindet mit geringer Affinität an den Wildtyp der Rezeptor-Tyrosinkinase, jedoch selektiv und kovalent und somit irreversibel an Cystein in Position 797 des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors mit T790M-Mutation und unterbindet dessen dauerhafte Aktivierung. Voraussetzung für die Therapie mit Osimertinib ist der Nachweis der T790M-Mutation, die anhand eines validierten diagnostischen Tests mittels Tumorgewebe oder zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus Blutproben identifiziert wird.

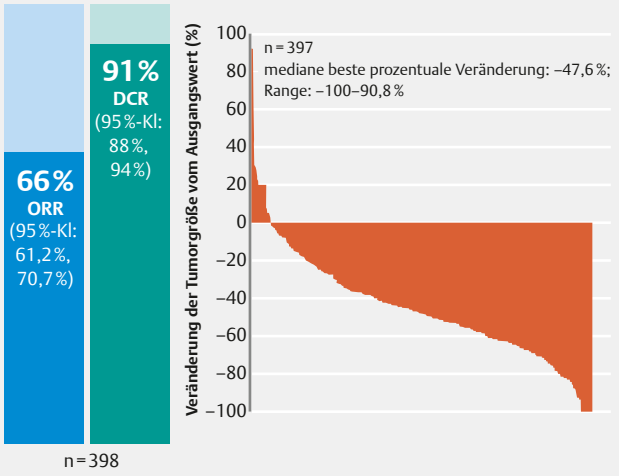
Überzeugende Wirksamkeitsdaten

Die Zulassung von Osimertinib erfolgte in einem beschleunigten Verfahren im Februar 2016 EU-weit. Die Entscheidung basierte auf den Ergebnissen zweier Zulassungsstudien: Der kombinierten AURA Phase-II-Studien, AURA extension und AURA2 [21, 22] sowie der AURA Phase-I-Expansionsstudie [23] mit insg. 474 NSCLC-Patienten.

In der gepoolten AURA extension und AURA2-Studie, mit insg. 411 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem T790M-positivem NSCLC und Progress unter TKI-Therapie, wurde Osimertinib in einer Dosis von 80 mg 1 × tgl. als Zweit- (31 %) bzw. Drittlinie oder später (69 %) bis zur Progression verabreicht. 39 % der Studienteilnehmer wiesen initial Hirnmetastasen auf.

Primärer Endpunkt der Auswertung war die Rate des objektiven Ansprechens (Objective Response Rate, ORR). Nach zentraler unabhängiger Bewertung (BICR) wurde für zwei Drittel der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen (66,1 %; 95 %-KI: 61,2–70,7 %). Bei weiteren Patienten gelang eine Tumorstabilisierung, sodass die Krankheitskontrollrate einen Wert von 91 % erreichte. Das mediane PFS betrug 11 Monate (95 % KI: 9,6–12,4 Monate) und die mediane Ansprechdauer lag bei 12,5 Monaten.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



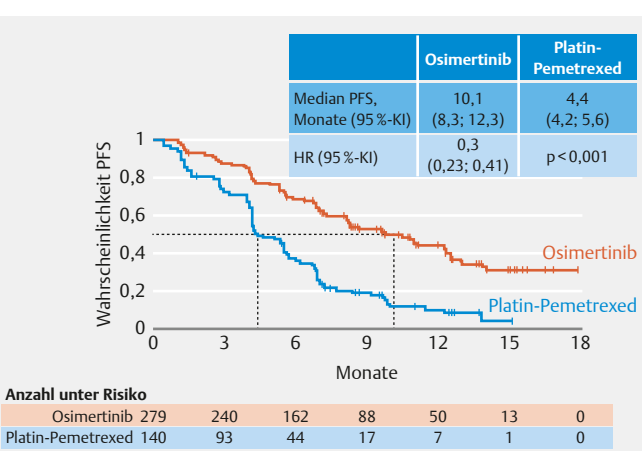
DCR = Krankheitskontrollrate definiert als komplette Remission + partielle Remission + stabile Erkrankung für > 6 Wochen
ORR = Objektive Ansprechrate = komplette Remission + partielle Remission

▶ **Abb. 3** Hohe Ansprechraten unter Osimertinib, 9 von 10 Patienten erzielten eine Krankheitskontrolle; mod. nach [37].

Die aktualisierten globalen Phase-II-Studiendaten ergaben für AURA Extension (n = 201) ein medianes PFS von 12,3 Monaten, die ORR (nach BICR) betrug 62 % und die mediane DoR betrug 15,2 Monate [19, 22].

Erster randomisierter Vergleich EGFR-TKI vs. Chemotherapie

Im Dezember 2016 wurde die randomisierte, internationale, offene Phase-III-Studie AURA3 Osimertinib vs. Platin-Pemetrexed bei EGFR T790M-positivem fortgeschrittenem NSCLC vorgestellt (▶ **Abb. 4**). In diese Studie wurden 419 T790M-positive Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Progression nach einem Erstlinien-EGFR-TKI eingeschlossen. Das mediane PFS in der Beurteilung durch Prüfärzte betrug unter Osimertinib 10,1 vs. 4,4 Monate unter Chemotherapie. Die ORR betrug unter Osimertinib 71 %, unter Chemotherapie 31 % und die mediane DOR 9,7 vs. 4,1 Monate (▶ **Tab. 1**).



PFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Progression oder Tod. Progression inkl. Tod ohne RECIST-Progression Striche geben zensierte Daten an.

▶ **Abb. 4** AURA 3: Osimertinib ermöglicht Patienten mit einer T790M-Mutation ein medianes PFS von über 10 Monaten im Vergleich zu 4,4 Monaten unter Chemotherapie; mod. nach [25].

Einfach in der Anwendung, überschaubar in den Nebenwirkungen

Osimertinib wird 1 × tgl. unabhängig von den Mahlzeiten als Tablette eingenommen. Der Wirkstoff ist in 2 Dosierungen verfügbar: 40 und 80 mg. Die empfohlene Dosis beträgt 80 mg 1 × tgl. Mit dieser Dosierung sollte die Therapie immer begonnen werden. Die Dosierung kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit individuell angepasst werden, dafür steht die Wirkstärke von 40 mg zur Verfügung [23].

Der hochspezifische Wirkmechanismus von Osimertinib geht mit einem günstigen Sicherheitsprofil einher. Die Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Osimertinib verbunden sind, sind vergleichbar mit den bekannten TKI-assoziierten Nebenwirkungen, jedoch mehrheitlich schwach bis moderat ausgeprägt. Osimertinib wird aufgrund der spezifischen Wirksamkeit am mutierten EGF-Rezeptor und der sehr geringen Aktivität am Wildtyp-EGFR klinisch besser vertragen als Erst- bzw. Zweitgenerations-EGFR-TKI. In den bisherigen Studien wurden nahezu alle Patienten mit EGFR-T790M-mutationspositivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die zuvor eine EGFR-TKI-Therapie erhalten haben, mit Osimertinib in einer Dosierung von 80 mg täglich behandelt. Bei 2,3 % der Patienten, die 1 × tgl. Osimertinib 80 mg erhielten, wurde die Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert. Die meisten Nebenwirkungen wiesen einen Schweregrad von 1 oder 2 auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) waren Diarrhö (44 %) und Ausschlag (41 %). Nebenwirkungen von Osimertinib, die besonders beachtet werden sollen, sind interstitielle Lungenerkrankung (3,2 %) sowie eine Verlängerung der QT-Zeit. So kam es in den Zulassungsstudien bei einem Patienten (unter 1 %) zu einer QT-Zeitverlängerung über 500 ms und 11 Patienten (2,7 %) wiesen einen QTc-Anstieg von über 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf [23]. Bei der bisher letzten Auswertung der gepoolten AURA-Studien mit 411 Patienten lag die Rate an Grad-3-Toxizitäten aller unerwünschter Arzneimittelwirkungen im niedrigen einstelligen Bereich, sodass Dosisreduktionen oder

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Wirksamkeitsergebnisse aus AURA3 gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt.

Wirksamkeitsparameter	Tagrisso (n = 279)	Chemotherapie (n = 140)
progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (% Datenreife)	140 (50)	110 (79)
Median, Monate (95 %-KI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,3 (0,23; 0,41); p-Wert < 0,001	
Gesamtüberleben[1]		
Anzahl Todesfälle (% Datenreife)	69 (24,7)	40 (28,6)
Median OS, Monate (95 %-KI)	NC (20,5; NC)	NC (20,5; NC)
HR (95 %-KI); p-Wert	0,72 (0,48; 1,09); p-Wert = 0,121	
objektive Ansprechrate[2]		
Anzahl Responder, Ansprechrate (95 %-KI)	197 71 % (65; 76)	44 31 % (24; 40)
Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert	5,4 (3,5; 8,5); p-Wert < 0,001	
Dauer des Ansprechens (DoR)[2]		
Median, Monate (95 %-KI)	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3; 5,6)

HR = Hazard-Ratio; KI = Konfidenzintervall; NC = nicht berechenbar (non-calculable)

1 Die erste Analyse zum OS wurde ungefähr 4 Monate nach der primären Analyse des PFS durchgeführt. Die OS-Analyse wurde nicht um potenziell verzerrende Effekte durch Crossover adjustiert (94 [67 %] Patienten des Chemotherapie-Arms erhielten eine Folgetherapie mit Osimertinib).

2 ORR- und DoR-Ergebnisse gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt sind konsistent mit dem mittels verblindeter unabhängiger zentraler Bewertung (Blinded Independent Central Review, BICR) berichteten Ergebnissen; ORR mittels BICR-Beurteilung betrug 64,9 % [95 %-KI: 59; 70,5] unter Osimertinib-Therapie und 34,3 % [95 %-KI: 26,5; 42,8] unter Chemotherapie; DoR mittels BICR-Beurteilung betrug 11,2 Monate (95 %-KI: 8,3; NC) unter Osimertinib-Therapie und 3,1 Monate (95 %-KI: 2,9; 4,3) unter Chemotherapie; mod. nach [25].

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen nur in 4 bzw. 6 % der Fälle erforderlich waren [26]. Die Therapie wird beendet, wenn die Erkrankung fortschreitet oder nicht tolerable Nebenwirkungen trotz Dosisreduktion auftreten.

Ab November 2017 ist der Drittgenerations-TKI in Deutschland wieder verfügbar. Indiziert ist die Substanz als Monotherapie sowohl bei T790M-positiven Patienten, deren Tumor während oder nach der Therapie mit einem EGFR-TKI progredient wurde, als auch bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit T790M-Mutation [23].

Osimertinib – Teil eines der bisher schnellsten Entwicklungsprogramme

Beim fortgeschrittenen EGFR-mutierten NSCLC sind heute in der ersten Therapielinie EGFR-TKIs leitlinienkonforme Standards und gegenüber der Platin-basierten Kombinationschemotherapie zu bevorzugen. Mit den zielgerichtet wirkenden EGFR-TKI werden ein verbessertes Ansprechen und eine signifikante Verlängerung des PFS erzielt [11]. Aber die Entwicklung von Resistenzen gegen verfügbare EGFR-TKIs hat die Auswahl für eine nachfolgende Behandlung bislang stark limitiert. Denn bisher konnten betroffene Patienten mit einer T790M-Mutation nur noch mit einer Chemotherapie behandelt werden. Mit der Einführung des EGFR-TKI der 3. Generation, Osimertinib, zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR T790M-mutationspositiven NSCLC steht nun eine zielgerichtete und äußerst attraktive Behandlungsoption zur Verfügung, die das Therapiespektrum erweitert.

Daher sollte bei Progress unter einer Therapie mit einem Erst- oder Zweitgenerations-TKI der T790M-Mutationsstatus rasch abgeklärt werden. Die bisherigen Studien zeigen, dass Tumoren mit einer T790M-Mutation in hohem Maße auf Osimertinib ansprechen und etwa 90 % der Patienten von der Therapie profitieren.

Überlegenheit im progressionsfreien Überleben gegenüber Platin-basierter Chemotherapie

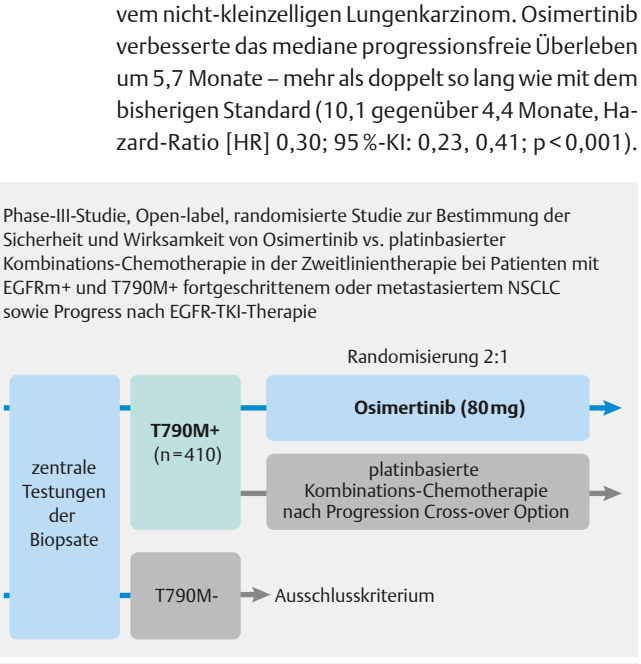
Auf der 17. World Conference on Lung Cancer (WCLC) Ende 2016 in Wien wurden erstmals die Ergebnisse der Phase-III-Studie AURA3 präsentiert. AURA3 ist die erste randomisierte Studie, in der der klinische Nutzen einer auf die EGFR-T790M-Mutation abzielenden

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 2** Kumulative Daten aus der Phase-3-Studie (AURA3) und den Phase-2-Studien (AURA extension und AURA2); zusammengefasst sind nur Ereignisse bei Patienten, die mind. eine Osimertinib-Dosis erhalten haben; mod. nach [23].

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	CIOMS-Kategorie/ Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	interstitielle Lungenerkrankung	häufig (3,2 %)	1,3 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	sehr häufig (44 %)	1,0 %
	Stomatitis	sehr häufig (15 %)	0 %
Augenerkrankungen	Keratitis	gelegentlich (0,9 %)	0 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	sehr häufig (41 %)	0,7 %
	trockene Haut	sehr häufig (29 %)	0 %
	Paronychie	sehr häufig (27 %)	0 %
	Pruritus	sehr häufig (15 %)	0 %
Untersuchungen	QTc-Intervall-Verlängerung	gelegentlich (0,7 %)	
(Befunde basierend auf Testergebnissen, die als Veränderung des CTCAE-Grades gemeldet wurden)	verminderte Thrombozytenzahl	sehr häufig (54 %)	2,1 %
	verminderte Leukozytenzahl	sehr häufig (66 %)	2,4 %
	verminderte Neutrophilenzahl	sehr häufig (32 %)	4,3 %

Therapie beim NSCLC geprüft wurde. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Osimertinib in der Zweitlinienbehandlung von mehr als 400 Patienten wurden mit der Platin-haltigen Kombinations-Chemotherapie verglichen (▶ **Abb. 5**). Die Ergebnisse bestätigen Osimertinib als neuen Behandlungsstandard in der Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Osimertinib verbesserte das mediane progressionsfreie Überleben um 5,7 Monate – mehr als doppelt so lang wie mit dem bisherigen Standard (10,1 gegenüber 4,4 Monate, Hazard-Ratio [HR] 0,30; 95 %-KI: 0,23, 0,41; p < 0,001).



▶ **Abb. 5** Studiendesign AURA3 (NCT02151981).

Die ORR betrug unter Osimertinib 71 %, unter Chemotherapie 31 % (p < 0,001) und die mediane DOR 9,7 vs. 4,1 Monate [25].

Vorteil auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen

Etwa 33 % der Patienten wiesen zu Beginn der Studie ZNS-Metastasen auf. Osimertinib zeigte in dieser Subgruppe ein signifikant längeres ZNS-PFS und eine höhere ZNS-ORR im Vergleich zur Chemotherapie bei Patienten mit ZNS-Metastasen zu Baseline. Im gesamten Analyse -Set betrug das mediane ZNS-PFS 11,7 Monaten gegenüber 5,6 Monate in der Vergleichsgruppe. Die ZNS-ORR betrug unter Osimertinib 70 %, unter Chemotherapie 31 % (p < 0,001) und die mediane DOR 8,9 vs. 5,7 Monate und die Krankheitskontrollrate (DCR) 93 vs. 63 %. Der Beginn des Ansprechens auf Osimertinib wurde nach 6,1 Wochen beobachtet und war unabhängig von vorheriger ZNS-Bestrahlung. Bei Patienten mit leptomeningealen Metastasen, die nicht aus der Studie ausgeschlossen waren, zeigten 4 von 7 Patienten ein Ansprechen ihrer LM, eine ermutigende Aktivität bei diesen Patienten [24].

Sicherheitsdaten und Lebensqualität

Die im Rahmen der AURA3-Studie erhobenen Sicherheitsdaten zu Osimertinib stimmen mit den bisherigen Erfahrungen überein. Der Anteil an Patienten mit Grad-3-Ereignissen war unter Osimertinib deutlich niedriger als unter Platin-Pemetrexed (23 vs. 47 %), wovon 6 bzw. 34 % der jeweiligen Therapie zugeschrie-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ben wurden [25]. Unter Osimertinib gab es weniger Therapieabbrüche als unter Platin-Pemetrexed (7 vs. 10 %).

Neue Therapien werden nicht nur nach ihrer Wirksamkeit bewertet, sondern auch hinsichtlich der Lebensqualität für die Patienten. Die AURA3-Patienten füllten einen speziell für Lungenkrebs ausgearbeiteten Fragebogen zur Lebensqualität (EORCT-QLQ-LC13, Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module) aus, der auf generelle Tumorsymptome, körperliche Leistungsfähigkeit und allgemeinen Gesundheitsstatus ausgelegt war. Die Zeit bis zur Verschlechterung dieser ausgewählten Symptome war bei Osimertinib länger als bei Chemotherapie. Die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitsstatus war bei Osimertinib höher als bei Chemotherapie (37 vs. 22 %, p = 0,007). Dies ging mit weniger Appetitverlust und Fatigue einher. Damit fördert der EGFR-TKI die körperliche und soziale Leistungsfähigkeit signifikant besser als Chemotherapie. Auch bei emotionalen und kognitiven Funktionen gab es unter Osimertinib einen Trend zur Verbesserung [26].

Essenzielle T790M-Mutationsanalytik

Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom sind die häufigsten histologischen Subtypen des NSCLC. Bei mehr als der Hälfte der Adenokarzinome ist die zugrunde liegende Mutation bekannt: Häufigste Alterationen sind Mutationen in KRAS und EGFR sowie das EML4-ALK-Fusionsgen. Der Erfolg jeder zielgerichteten molekularen Therapie hängt von einem sensitiven und spezifisch prädiktiven Test ab, mit dem die molekulare Alteration nachzuweisen ist. Dies ist entscheidend für die Selektion der für den Patienten am besten wirksamen Therapie. Unabhängig von klinisch-pathologischen Charakteristika wie Raucherstatus, Alter, Geschlecht oder spezifischer Adenokarzinom-Morphologie gehört es heute zum Standard, alle nicht-plattenepithelial differenzierten NSCLC in fortgeschrittenen Tumorstadien auf EGFR-Mutationen zu untersuchen [25].

Wie bereits ausgeführt, entwickelt das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom trotz initial erfolgreicher Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor der 1. und 2. Generation oftmals einen Progress. Die dominierende Resistenzmutation T790M bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC unter TKI-Therapie ist durch eine Substitution von Methionin für Threonin an Codon 790 (T790M) in Exon 20 bedingt. Mit dem Tyrosinkinasehemmer der 3. Generation Osimertinib (Tagrisso®) kann diese Resistenz überwunden werden.

Komplementäre Methoden der Mutationsanalytik

Ob ein Patient für die Behandlung mit Osimertinib geeignet ist, zeigt ein validierter diagnostischer Mutationstest auf T790M anhand einer Tumorgewebe- oder Blutprobe. Der Nachweis der T790M-Mutation kann mit einer heute in der klinischen Praxis etablierten und weitgehend verlässlichen molekularen Gewebeanalytik erfolgen [19]. Aufgrund der Heterogenität eines Lungentumors besteht allerdings das Risiko, dass durch eine Gewebebiopsie Zellen entnommen werden, die keine Mutation aufweisen, während in angrenzenden Tumorherden Mutationen vorliegen und ursächlich für den Progress sind [30]. Die exakte Tumorcharakterisierung inkl. der genetischen Bestimmung kann aber durchaus einen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenschance eines Patienten haben. Je dynamischer sich ein Tumor verändert, desto ungenauer ist auch die Aussagekraft einer singulären und punktuellen klassischen Biopsie [31].

Hinzu kommt, dass die Gewinnung von Probenmaterial bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder in bioptisch nicht oder schwer zugänglichen Rezidivherden oftmals nicht möglich ist. Eine weniger invasive Alternative zur Gewebebiopsie ist die Entnahme einer Blutprobe.

Durch Apoptose oder Nekrose der Tumorzellen oder spontane Sezernierung aus Tumorzellen werden DNA-Fragmente der Tumorzellen in die Blutbahn freigesetzt, gelangen so als zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) in die Blutbahn und sind damit einer Überprüfung zugänglich.

Anhand einer Blutprobe, der sog. „flüssigen Biopsie“ (Liquid Biopsy) kann nach Extraktion der DNA eine molekularpathologische Analytik von Nukleinsäuren zirkulierender freier DNA (cfDNA) und zellfreier Tumor DNA (ctDNA) erfolgen. Nach Sequenzierung und Datenanalyse können Punktmutationen, Chromosomenaberrationen, Methylierungsmuster oder andere genetische Veränderungen charakterisiert werden. Allerdings ist die Isolation dieser geringen DNA-Mengen eine große Herausforderung, da das Ergebnis durch Nukleinsäuren aus lysierten Blutzellen verfälscht werden kann. Aber die hohe Sensitivität der Analyse bietet das Potenzial einer verbesserten Früherkennung von Tumoren und einer genaueren Beobachtung des Krankheitsverlaufs von Patienten. Anfangs war das Verfahren wenig praktikabel, weil bei der Probenvorbereitung vor dem Versand zentrifugiert und (die ganze Zeit) gekühlt werden musste, mittlerweile ist es dank der Vollblutröhrchen mit Stabilisatoren ein-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

fach, die ctDNA-Analyse in die klinische Routine zu integrieren.

Mutationsstatus aus der Blutprobe

Die Liquid Biopsy stellt eine repräsentative Probe des Gesamttumors dar, und damit kann der T790M-Mutationsstatus ermittelt werden, wie Studien zeigen [32, 33]. Zwar wird mit der ctDNA-Analyse an der Nachweisgrenze gearbeitet [34], aber das ist als initialer Schritt zum T790M-Mutationsnachweis gut geeignet, wie eine Sensitivitätsanalyse bei Patienten der AURA-Phase-I-Studie (Expansionsstudie) ergab [35]. Die Charakterisierung der Tumorzellen aus der Blutprobe dieser Patienten erfolgte mittels BEAMing (Beads, Emulsion, Amplification, Magnetics) und erreichte eine Sensitivität zur Detektion einer T790M-Mutation von 70 %. Im Falle eines negativen Resultates besteht eine gute Chance, mithilfe einer Tumorgewebeprobe dennoch eine T790M-Mutation nachzuweisen (▶ **Abb. 6**).

Gewebe- und Liquid Biopsy sollten daher nicht als alternative, sondern als 2 komplementäre Quellen zur Bestimmung des T790M-Mutationsstatus genutzt werden, um die Wahrscheinlichkeit falsch negativer Ergebnisse auszuschließen, und um die therapeutisch relevante Mutation T790M mit hoher Sicherheit nachweisen zu können. Bei der Liquid Biopsy Diagnostik sollte immer die in der Patientenakte dokumentierte Primärmutation zusammen mit der Blutprobe an das pathologische Institut übersandt werden. Sie dient dann als Referenzmutation. Durch den erneuten Nachweis der Primärmutation in der Blutprobe kann sichergestellt werden, dass eine ausreichende Menge an ctDNA für die Mutationsanalytik vorhanden ist.

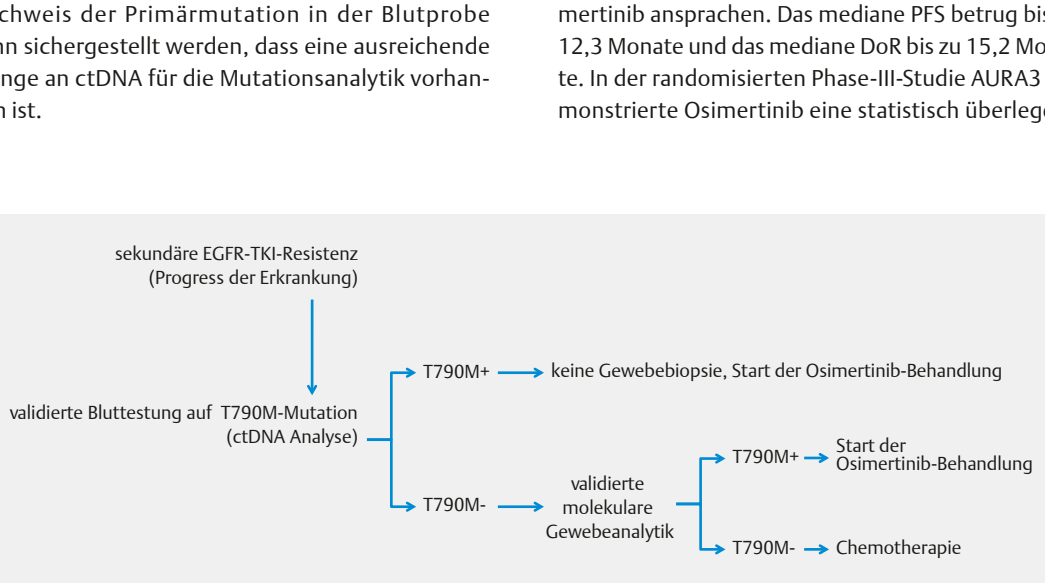
QuiP-Ringversuch zur T790M-Mutationsanalytik

Für den Nachweis von T790M als Response Marker beim NSCLC empfehlen sich Institute mit einem Zertifikat der Qualitätsinitiative Pathologie (QuiP). Damit die Testung die angestrebten hohen Qualitätsanforderungen erfüllt und die Ergebnisse der Analyseverfahren reproduzierbar sind, führen die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) und der Berufsverband Deutscher Pathologen vor der flächendeckenden Implementierung neuer Verfahren Ringversuche im Rahmen der QuiP durch.

Zusammenfassung

Osimertinib (Tagrisso®) ist ein oraler, hochselektiver, Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der 3. Generation mit dem die Mutation T790M im EGFR bei NSCLC-Patienten überwunden werden kann. Diese sekundäre EGFR-Mutation ist bei etwa 50 % der Patienten Ursache einer TKI-Resistenz und damit für die Krankheitsprogression unter EGFR-TKI Behandlung mit Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib verantwortlich. Voraussetzung für die Therapie mit Osimertinib ist das Vorhandensein der Mutation T790M. Die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus erfolgt per molekularpathologischer Testung anhand einer Tumorgewebe- oder Blutprobe.

Die globalen Phase-II-Studien AURA2 und AURA extension zeigten, dass 2 von 3 Patienten mit EGFR T790M-positivem NSCLC, deren Erkrankung unter EGFR-TKI-Therapie progredient war, auf die Behandlung mit Osimertinib ansprachen. Das mediane PFS betrug bis zu 12,3 Monate und das mediane DoR bis zu 15,2 Monate. In der randomisierten Phase-III-Studie AURA3 demonstrierte Osimertinib eine statistisch überlegene



▶ **Abb. 6** Testalgorithmus für die T790M-Mutationsanalyse. Ein mögliches Vorgehen der Mutationsbestimmung. Ein solches Verfahren vermeidet überflüssige Gewebebiopsien; mod. nach [35].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

und klinisch bedeutsame Wirksamkeit gegenüber Platin-Pemetrexed.

Die Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Osimertinib verbunden sind, sind mehrheitlich schwach bis moderat ausgeprägt und vergleichbar mit den bekannten TKI-assoziierten Nebenwirkungen, wobei die klinischen Erfahrungen bisher zeigen, dass Osimertinib i. d. R. sogar noch etwas verträglicher ist als die bisherigen TKIs.

Osimertinib ist die neue Standardtherapie bei Patienten mit EGFR-T790M-positivem NSCLC nach Progression unter EGFR-TKI-Erstlinientherapie.

Osimertinib wird 1 × tgl. unabhängig von den Mahlzeiten als Tablette eingenommen, die empfohlene Dosis beträgt 80 mg tgl. Indiziert ist die Substanz als Monotherapie sowohl bei T790M-positiven Patienten, deren Tumor während oder nach der Therapie mit einem EGFR-TKI progredient wurde, als auch bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit T790M-Mutation (de novo Mutation).

Literatur

[1] Szumera-Ciećkiewicz A et al. Int J Clin Exp Pathol 2013; 6: 2800–2812

[2] Boch C et al. BMJ Open 2013 Apr 3; 3. pii: e002560

[3] Schuette W et al. Pneumologie 2016; 70: 514–521

[4] Ji H et al. Cancer Cell 2006; 9: 485–495

[5] Greulich H et al. PLoS Med 2005; 2: e313

[6] Mok TS et al. N Engl J Med 2009; 361: 947–957

[7] Maemondo M et al. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388

[8] Rosell R et al. Lancet Oncol 2012; 13: 239–246

[9] Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013; 31: 3327–3334

[10] Greenhalgh J et al. Cochrane Database Syst Rev 2016; CD010383

[11] Chen Z et al. Nat Rev Cancer 2014 Aug; 14: 535–546

[12] Yu HA et al. Clin Cancer Res 2013; 19: 8: 2240–2247

[13] Kobayashi S et al. N Engl J Med 2005; 352: 786–792

[14] Pao W et al. PLoS Med 2005; 2: e73

[15] Camidge DRet al. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11: 473–478

[16] Yun CH et al. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 2070–2075

[17] Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Osimertinib (Tagrisso®), Stand: 15.3.2016

[18] Yu HA et al. Journal of thoracic oncology 2014; 9: 554–558

[19] National Institutes of Health NCT01802632

[20] National Institutes of Health NCT02094261

[21] Yang JC et al. J Clin Oncol 2017; 35: 1288–1296

[22] Goss DG et al. Lancet Oncol 2016; 17: 1643–1652

[23] Tagrisso® Fachinformation, Stand April 2017

[24] Mok T S et al. N Engl J Med 2017; 376: 629–640

[25] Papadimitrakopoulou V A et al. Journal of Thoracic Oncology 2017; 1: 55–56

[26] Lee DH. Pharmacol Ther 2017; 174: 1–21

[27] Ramalingam S et al. 16. World Conference on Lung Cancer, Denver, Colorado, Sep 2015; Abstract 1232

[28] Yang J et al. ELCC 2016; Abstract LBA2_PR

[29] Griesinger F et al. Onkopedia-Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: April 2017 https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html

[30] Diaz LA et al. J Clin Oncol 2014; 32: 579–586

[31] Goeckenjan G et al. Pneumologie 2010; 64: 23–155

[32] Brinkmann K et al. J Clin Oncol 2015; 33: e22156

[33] Kuang Y et al. Clin Cancer Res 2009; 15: 2630–2636

[34] Dahl E et al. Pathologe 2015; 36: 92–97

[35] Oxnard GR et al. JCO; Published online ahead of print at www.jco.org on June 27, 2016

[36] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02511106, NCT02296125, NCT02454933, NCT02143466

[37] Goss DG et al. ELCC 2015; Abstr. #3113

[38] Nguyen KS, Kobayashi S, Costa D. Clin Lung Cancer 2009; 10: 281–289

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

709858 DE 11758/17

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages