Länger und besser leben

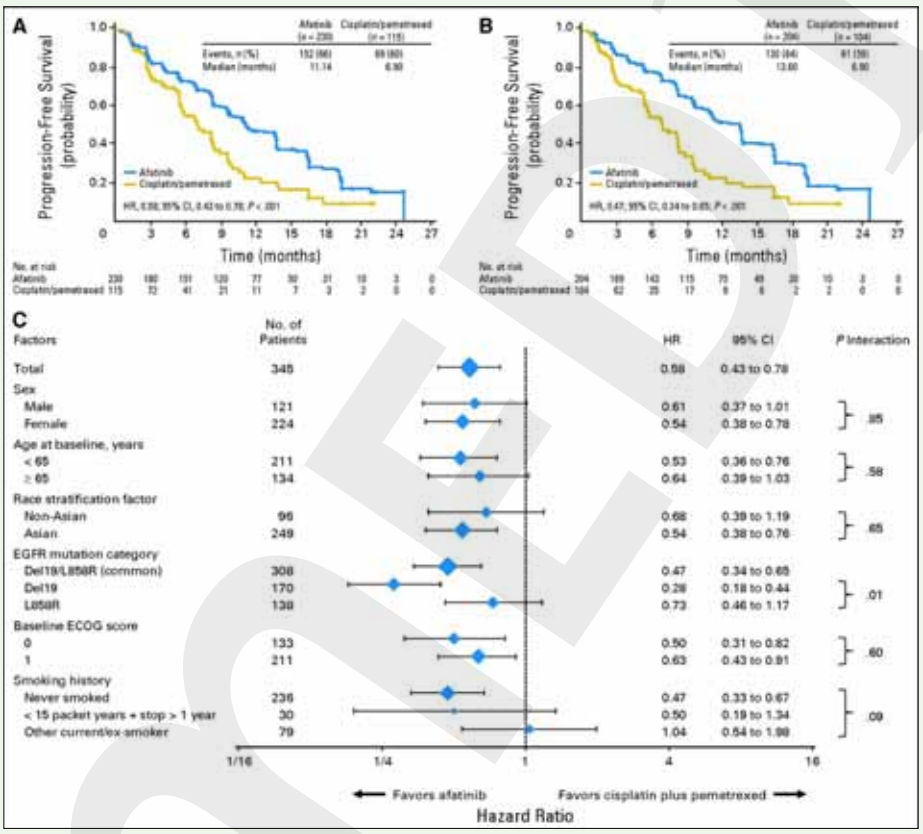
# Verbesserte Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittenem Non-Small-Cell-Lung-Cancer

**Die letzten zehn Jahre brachten der „Tyrosin Onkologie“ viele Neuerungen. Nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie bieten sich viele neue Möglichkeiten. So steht mit Afatinib (Giotrif) der erste irreversible ErbB Blocker als Erstlinientherapeutikum bei fortgeschrittenem, nicht zu den Plattenepithelkarzinomen zählendem Non-Small-Cell-Lung-Cancer (NSCLC) mit epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation zur Verfügung, erläuterte PD Dr. med. Silvia Novello aus Turin. Neben hoher Wirksamkeit konnte für diesen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) auch eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität nachgewiesen werden. Daneben können TKIs auch über die Hemmung der Angiogenese negativ auf das Tumorwachstum einwirken.**

## Irreversible ErbB Inhibitoren als First-line Therapie bei fortgeschrittenem EGFR Mutation positivem NSCLC

Die klinische Entwicklung von Afatinib erfolgte in den LUX-Lung Studien, so Dr. med. Jaafar Bennouna aus Nantes. In die LUX-Lung Studien 1, 4, 5 und 8 wurden bereits vorbehandelte NSCLC Patienten eingeschlossen und die Patienten der LUX-Lung Studien 2, 3, 6 und 7 wiesen NSCLC verbunden mit EGFR Mutationen auf (1–6). Die randomisierten Vergleichsstudien LUX-Lung 3 und 6 hatten das gleiche Studiendesign bei unterschiedlicher Vergleichstherapie.

LUX-Lung 3 verglich Afatinib vs. Pemetrexed/Cisplatin in Bezug auf den primären Endpunkt PFS (progression free survival). Sekundäre Endpunkte waren OS (overall survival), PRO (patient reported outcome), ORR (objective response rate), DCR (disease control rate), DOR (duration of response), Tumorschrumpfen und Sicherheit. Die Ergebnisse wurden von einem unabhängigen Gremium ausgewertet. Die medianen PFS-Werte für die Gesamtbevölkerung lagen für Afatinib bei 11.1 Monaten vs. 6.9 Monaten für die Chemotherapie (HR, 0.58; 95% CI, 0.43-0.78; P<0.001). Für Patienten mit häufigen EGFR Mutationen lagen diese Werte sogar noch höher nämlich bei 13.6 vs. 6.9 Monate (HR, 0.47; 95% CI, 0.34-0.65; P<0.001) (Abb. 1) (5, 6).




Quelle: Sequist L V et al. JCO 2013;31:3327-3334

**Abb. 1: Primary analysis. (A) Progression-free survival (PFS) by independent review for all randomly assigned patients. At the time of data cutoff for primary analysis of PFS, 45 patients (20%) in the afatinib arm and three patients (3%) in the chemotherapy arm were known to be alive and progression free. (B) PFS by independent review in patients with common mutations (del19/L858R; n 308). (C) Forest plot of subgroups of patients showing PFS by independent review. HR, hazard ratio; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group**

In der LUX-Lung 6 Studie wurde Afatinib vs. Gemcitabine/Cisplatin in Bezug auf den primären Endpunkt PFS verglichen. Die Auswertungen der Daten durch ein unabhängiges Gremium und durch den Investigator wurden miteineinder verglichen. Die mediane PFS bei der unabhängigen Auswertung lag für Afatinib bei 11.0 vs. 5.6 Monaten für die Chemotherapie (HR, 0.28; 95% CI, 0.20-0.39; P<0.0001) bzw. bei 13.7 Monaten für Afatinib und 6.6 Monaten für die Chemotherapie bei der Investigatorauswertung (HR, 0.26; 95% CI, 0.19-0.36; P<0.0001) (6).

Betrachtet man nun die OR und DCR und vergleicht die unabhängige Beurteilung mit der durch den Investigator, so lag die OR für Afatinib bei 56% vs. 23% (LUX-Lung 3) und bei 67% vs. 23% (LUX-Lung 6), die DC bei 90% vs. 81% (LUX-Lung 3) und bei 93% vs. 76% (LUX-Lung 6) bei unabhängiger Auswertung. Die Auswertung durch den Investigator ergab für die OR 69% vs. 44% (LUX-Lung 3) und 74% vs. 31% (LUX-Lung 6) und für die DC 90% vs. 83% (LUX-Lung 3) und 93% vs. 75% (LUX-Lung 6) (5, 6).

Die medianen PFS-Werte für die Behandlung von Gehirnmetastasen im Rahmen der LUX-Lung 3 Studie betrugen bei der unabhängigen Auswertung für Afatinib 11.1 vs. 5.4 Monate für Pemetrexed/Cisplatin (HR, 0.52; 95% CI, 0.22-1.23) und die OR bei 70% (Afatinib) vs. 20% (Pemetrexed/Cisplatin) (7).

PRO ONKOLOGIE

### Schlussfolgerungen

- Die LUX-Lung 3 und 6 sind aussagekräftige Studien.
- Es wurden asiatische und nicht asiatische Populationen untersucht.
- Die LUX-Lung 3 Studie zeigte überlegene Wirksamkeit gegenüber der Chemotherapie mit Permetrexed plus Cisplatin, die als beste Chemotherapie angesehen wird.
- Auch für Patienten mit Gehirnmetastasen und Tumoren mit seltenen EGFR Mutationen konnte die gute Wirksamkeit von Afatinib nachgewiesen werden.

## Überlegungen zur Lebensqualität des Patienten

Prof. Dr. med. James Chih-Hsin Yang, Taipei ging auf die Daten ein, die in den LUX-Lung 3 und 6 Studien zur Lebensqualität erhoben wurden. Die PRO-Werte wurden mit Hilfe zweier Fragebögen – EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 – erfasst (9–13). Hierbei wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der bei Lungenkrebs geläufigsten Symptome wie Husten, Dyspnoe und Schmerz in dreiwöchigem Abstand gemessen. Alle Patienten beider Studien hatten eine niedrige baseline Symptomenlast (12) und die klinisch relevanten Symptome (Husten, Dyspnoe beim Gehen, Dyspnoe beim Treppensteigen, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen) verbesserten sich im Laufe der Behandlung mit Afatinib stärker als mit der Chemotherapie (6,8). Ebenso war die Zeit bis zum Eintritt der Verschlechterung der Symptome Husten, Dyspnoe und Schmerz in beiden Studien für die Afatinib Behandlung länger als für die Chemotherapie.

- Husten: LUX-Lung 3 (HR, 0.60; 95% CI, 0.41-0.87, P=0.007), mediane Zeit NE (Afatinib) vs. 8.0 Monate (Cisplatin/Pemetrexed); LUX-Lung 6 (HR, 0.45; 95% CI, 0.30-0.68, P=0.0001), mediane Zeit NE (Afatinib) vs. 10.3 Monate (Cisplatin/ Gemcitabine);
- Dyspnoe: LUX-Lung 3 (HR, 0.68; 95% CI, 0.50-0.93, P=0.015), mediane Zeit 10.3 Monate (Afatinib) vs. 8.9 Monate (Cisplatin/Pemetrexed); LUX-Lung 6 (HR, 0.54; 95% CI, 0.40-0.73, P=0.0001), mediane Zeit 7.7 Monate (Afatinib) vs. 1.7 Monate (Cisplatin/ Gemcitabine);
- Schmerz: LUX-Lung 3 (HR, 0.82; 95% CI, 0.62-1.10, P=0.19), mediane Zeit 4.2 Monate (Afatinib) vs. 3.1 Monate (Cisplatin/ Pemetrexed); LUX-Lung 6 (HR, 0.70; 95% CI, 0.51-0.96, P=0.0255), mediane Zeit 6.4 Monate (Afatinib) vs. 3.4 Monate (Cisplatin/ Gemcitabine).

Insgesamt verbesserte sich der gesamte Gesundheitsstatus bei Behandlung mit Afatinib stärker als bei Chemotherapie und die Patientencompliance blieb in den LUX-Lung 3 und 6 Studien bis zum Ende der Studien hoch (8, 12).

### Schlussfolgerungen

- Lungenkrebssymptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mittels multidimensionaler krebsspezifischer Fragebögen bzgl. Therapiebeurteilung aus Patientensicht bewertet (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30-QLQ-C30 und Lung Cancer-13 questionnaire-LC13)
- PFS Verbesserung bei Erstlinien-Behandlung mit Afatinib war mit einer signifikanten Verbesserung des patientenberichteten Therapieerfolges und Lebensqualität in beiden Studien verbunden.
- Die Daten beider Studien unterstützen die Therapie mit Afatinib als Erstlinientherapeutikum bei EGFR Mutation positiven NSCLC in fortgeschrittenem Stadium.

## Second-line Therapie mit dem dreifachen Angiokinase Inhibitor bei fortgeschrittenem NSCLC

Bevacizumab ist zusammen mit platinhaltigen Chemotherapeutika als Erstlinientherapie für die Behandlung von inoperablem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Lungenkrebs (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, ausser Plattenepithel-Karzinom) zugelassen. Eine Meta-Analyse der Wirksamkeitsdaten in randomisierten kontrollierten Studien zeigte eine signifikante Verbesserung der OS- als auch der PFS-Werte (14), die Analyse der Sicherheitsdaten bestätigte die Verträglichkeit von Bevacizumab, erläuterte PD Dr. med. Martin Reck, Grosshansdorf. Doch nach wie vor herrscht dringender Bedarf an wirksamen Therapiemöglichkeiten für diese Patienten. Die Symptomverbesserung und der Überlebensvorteil sind bisher sehr moderat und die toxischen Nebenwirkungen häufig.

Nintedanib, ein dreifacher Angiokinase Hemmer (VEGFR 1-3, FGFR 1-3, PDGFR α/β, RET), zeigte in den LUME-Lung 1 und 2 Studien zum ersten Mal für alle NSCLC Patienten unabhängig von Mutationen bessere PFS-Werte als die Placebokontrolle. In Kombination mit Docetaxel, Pemetrexed, Paclitaxel/ Carboplatin, Gemcitabine/Cisplatin und Afatinib (15) eingesetzt, liegt ein kontrollierbares Sicherheitsprofil vor.

### Schlussfolgerungen

- Daten laufender Studien werden gespannt erwartet, um die Rolle der Hemmung der Angiogenese bei der NSCLC Behandlung zu definieren.
- Nintedanib wurde mit Docetaxel als Zweitlinien-Therapie eingesetzt und zeigte signifikante Verlängerung der PFS bei allen Patienten (median PFS 3.4 vs. 2.7, HR=0.79, P=0.0019) und OS in Adenokarzinoma-Patienten (median OS 12.6 vs. 10.3 Monate, HR=0.83, P=0.0359).
  - Signifikante Verbesserung der PFS in den beiden Phase III Studien LUME-Lung 1 und 2 (zentral geprüft)
  - Das Überleben der Patienten mit schnell fortschreitendem Adenokarzinom war verbessert.
  - Das Sicherheitsprofil war handhabbar und ohne unerwartete Ereignisse.

**Literatur:**

1. Miller VA et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13:528-38
2. Katakami N et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. J Clin Oncol. 2013; 31:3335-41
3. Schuler MH et al. ASCO 2012; Abstract 7557
4. Yang JCH et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13:539-48
5. Sequist et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31:3327
6. Wu et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.Lancet Oncol. 2014;15:213
7. Schuler et al. WCLC 2013;Presentation MO07.13
8. Yang et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31:3342-3350
9. Aaronson et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365-376
10. Bergman et al. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer 1994;30A:635-642
11. Osoba et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998;16:139-144
12. Geater SL, ASCO 2013;Abstract 8061
13. Sequist et al. ESMO 2012;Abstract 1229PD
14. Soria JC et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2013;24:20-30
15. Soria JC. Ann Oncol 2012;23:suppl 9, Abstract 979

## IMPRESSUM

**Berichterstattung und Interview:** Dr. Heidrun Ding

**Redaktion:** Thomas Becker

**Quelle:** Satellitensymposium Boehringer Ingelheim „Improving Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer“ an der European Lung Cancer Conference (ELCC) vom 26.–29.3.2014 in Genf

Unterstützt von Boehringer Ingelheim (Suisse) SA, Basel

© Aerzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach

Tyrosinkinase-Inhibitoren – nur Vorteile?

# NSCLC Patienten mit EGFR Mutationen – molekulare Diagnostik unverzichtbar

**PD Dr. med. Oliver Gautschi,** Leitender Arzt am Kantonsspital Luzern
Fachbereich Medizinische Onkologie/Innere Medizin mit der Spezialfunktion thorakale Tumore

**? Wie behandeln sie Ihre Patienten mit NSCLC mit aktivierenden Mutationen? Wie hat sich die Standard-Behandlung für Ihre Patienten durch die Einführung der TKI in den letzten Jahren verändert?**

Am Luzerner Kantonsspital sind molekular-pathologische Tests fester Bestandteil der Routinediagnostik beim metastasierten NSCLC. Die Indikation stellen wir am Tumorboard. Unser Pathologie-Institut liefert die Resultate nach 5 bis 7 Tagen. Anschliessend empfehle ich meinen Patienten dann eine optimale Systemtherapie innerhalb oder ausserhalb einer klinischen Studie. Bezüglich EGFR ist es wichtig zu wissen, dass nicht jede Mutation eine „aktivierende" Mutation ist, wo der Tumor auf einen EGFR Inhibitor anspricht. Diese Situation ist komplex und erfordert eine Zusammenarbeit mit der Molekularpathologie, Berücksichtigung der aktuellen Literatur, Konsultation von Datenbanken (zB. www.mycancergenome.org) und manchmal auch Rücksprache mit internationalen Experten. Diese Komplexität trifft übrigens auch auf Mutationen in anderen Genen zu.

**? Seit kurzem ist auch in der Schweiz mit Giotrif (Afatanib) ein 2nd Generation TKI zugelassen. Was ermöglicht Ihnen diese weitere Option in Bezug auf die Behandlung Ihrer Patienten mit NSCLC?**

Afatinib stellt neben Gefitinib und Erlotinib eine weitere gute Therapiemöglichkeit für Patienten mit metastasiertem NSCLC dar. Die Zulassung von Afatinib bei fortgeschrittenem unbehandeltem NSCLC mit aktivierender EGFR Mutation belegt den Stellenwert, welchen die molekulare Diagnostik inzwischen in der Onkologie einnimmt. Trotzdem erhalten Ärzte und Patienten noch relativ häufig Rückfragen oder sogar Ablehnungen von Krankenkassen, wenn es um die Kostenübernahme von etablierten prädiktiven molekularen Tests geht. Wie sollen denn Patienten Zugang zu gezielten Therapien bekommen, wenn nicht die entsprechenden Tests grundsätzlich durchgeführt und finanziert werden?

**? Inwiefern beeinflusst ein umfangreiches Programm an klinischen Studien Ihre Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapie? Wie sehen sie dies in Bezug auf Giotrif (Afatinib)?**

Fortschritte in der Medizin erreichen wir nur mit klinischen Studien. Dies ist der Grund, weshalb wir diese immer wieder durchführen und Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, vorschlagen, daran teilzunehmen, falls sie das wünschen. Patienten die nicht an der Studie teilnehmen können oder wollen, erhalten eine Therapie mit einem der zugelassenen EGFR Tyrosin Kinase Hemmer.

**? Wie sehen sie den Stellenwert der 2nd Generation irreversibler TKIs in der Behandlung von NSCLC mit aktivierenden Mutationen?**

Von den EGFR Inhibitoren der zweiten Generation ist derzeit nur Afatinib in der Schweiz zugelassen. Diese Inhibitoren stellen eine neue Option für die erste Therapieline (unbehandelte Patienten mit EGFR Mutation) dar. Derzeit konzentriert sich die Forschung bereits auf Inhibitoren der dritten Generation. Diese sollen eine noch bessere Wirkung auf therapieresistente Tumoren ausüben, was momentan im Rahmen von Studien untersucht wird.

**? Was bedeutet ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 13,6 Monaten, also erstmals über einem Jahr, für Ihre Patienten? Wie beurteilen Sie ein median Overall Survival (vorläufige Daten) von mehr als 30 Monaten?**

Diese Zahlen belegen, dass bei NSCLC relevante Fortschritte im Bereich der gezielten Therapie erreicht wurden. Selbstverständlich erwarten wir und unsere Patienten aber noch bessere Zahlen. Wir hoffen auf langandauernde Remissionen, wie sie z.B. bei Patienten mit GIST oder CML heute an der Tagesordnung sind. Ich bin überzeugt, dass dies möglich sein wird und denke, wir sollten die Messlatte für klinische Studien noch höher ansetzen, als wir es bis heute getan haben.

**? Welchen Einfluss hat die Lebensqualität der Patienten für Sie bei der Entscheidung über die Art der Behandlung von Lungenkrebs? Wie bewerten Sie die Ergebnisse der LUX-Lung 3 Studie in Bezug auf die Lebensqualität bei der Behandlung von Lungenkrebs mit Giotrif (Afatinib)? Welche Vorteile bietet Giotrif (Afatinib) in Bezug auf die immer wichtiger werdende Lebensqualität während der Behandlung?**

Lebensqualität und Unabhängigkeit sind zentrale Aspekte in der Onkologie. Der richtige Umgang mit den neuen Therapien erfordert vom Arzt persönliche Erfahrung und Weiterbildung und eine engmaschige Betreuung der Patienten. Es geht um das frühzeitige Erkennen und Behandeln von Nebenwirkungen, um das Vermeiden von Interaktionen, sowie um die korrekte Dosierung bei optimaler Wirkung. Aber auch das optimale Management der Krankheit ist für die Lebensqualität der PatientInnen von zentraler Bedeutung, denn der Tumor macht ja im Verlauf häufig Komplikationen welche gefährlicher und schwerwiegender sind als die Nebenwirkungen der Therapie. Hier stehen wir erst am Anfang einer Entwicklung und sind daran, alte Paradigmen zu hinterfragen und den Stellenwert der Chirurgie und Radiotherapie bei „palliativen" Situationen neu zu diskutieren.

**? Haben Sie diese neue Therapieoption bereits eingesetzt und wie sind Ihre Erfahrungen mit Giotrif (Afatinib)?**

Persönlich durfte ich bereits vor der Zulassung Patienten im Rahmen eines compassionate use Programmes mit Afatinib behandeln. Die Verträglichkeit war vergleichbar mit anderen EGFR Inhibitoren. Weil es sich im Programm um vorbehandelte Patienten handelte, war die Therapiedauer meist auf Monate beschränkt. Die Zulassung betrifft nun aber die erste Therapielinie, wo deutlich längere Therapiezeiten zu erreichen sind.