

Bronchialkarzinome (NSCLC)/Afatinib

Erstmals bei Plattenepithelkarzinomen der Lunge verlängertes Überleben mit EGFR-TKI nachgewiesen

Bei Bronchialtumoren (NSCLC) werden bisher meist nur Adenokarzinome mit EGFR-aktivierenden Mutationen erfolgreich mit EGFR-Tyrosinkinasehemmer (EGFR-TKI) in der Erst- und Zweitlinientherapie behandelt, dies aufgrund überlegener Wirksamkeit gegenüber der Chemotherapie. Jetzt zeigte eine grosse Therapievergleichsstudie der Phase III mit zwei EGFR-TKI bei rezidierten/refraktären Plattenepithelkarzinomen der Lunge, dass TKI auch bei diesem Subtyp wirksam ist. Afatinib überzeugte dabei mit signifikanten Überlebensvorteilen.

In der LUX-Lung-8-Studie, welche als erste Studie der Phase III zwei TKI bei rezidierten/refraktären Plattenepithelkarzinomen (SCC) der Lunge verglich, zeigte der irreversible EGFR-TKI Afatinib (Giotrif®) ein signifikant verlängertes PFS und eine signifikant verbesserte Krankheitskontrollrate verglichen mit dem TKI Erlotinib.

Plattenepithelkarzinome: sehr schlechte Prognose

Während Adenokarzinome histologisch zirka 40 bis 50% aller NSCLC-Fälle darstellen, stehen Plattenepithelkarzinome (SCC) in der Häufigkeit an zweiter Stelle mit rund 30% (25 bis 40% je nach Kollektiv) (danach: grosszellige Karzinome: 3–5%; nicht weiter spezifizierte < 5%). Wie Dr. med. Glen Goss, Ottawa/Kanada, weiter erklärte, gehen SCC der Lunge mit besonders schlechter Prognose einher. Die Erkrankung sei sehr stark mit jahrelangem, starkem Rauchen assoziiert, zudem leiden die Patienten oft an ausgeprägten Komorbiditäten. Gerade einmal 15% der betroffenen Patienten leben 5 Jahre oder länger nach Diagnosestellung. Seit Jahren gebe es kaum therapeutischen Fortschritt bei NSCLC-Patienten mit diesem histologischen Subtyp, so Goss. Die letzte diesbezügliche Zulassung, 2005, betreffe den reversiblen EGFR-TKI Erlotinib aufgrund seines Überlebensvorteils gegenüber Placebo im Zweit-/Drittliniensetting in einer kleineren Subgruppenanalyse bei männlichen Gewohnheitsrauchern mit SCC-NSCLC.

Daher seien die Resultate der LUX-Lung-8-Studie nun bedeutsam für die Klinik.

LUX-Lung-8: 669 Patienten mit SCC

Afatinib ist ein irreversibler Blocker der ErbB-Familie, die alle Kinase-aktiven Rezeptoren (EGFR, HER2 and HER4) hemmt. Der TKI ist in zahlreichen Ländern, darunter in der EU und in der Schweiz, bei NSCLC mit Nachweis von aktivierenden Mutationen des EGFR in der Erstlinie zugelassen. Inzwischen bestehen zudem vielversprechende Hinweise auf Wirksamkeit bei SCC-NSCLC und darüber hinaus auch bei Kopf-Hals-Tumoren (s. Bericht, S. 41). Die LUX-Lung-8-Studie randomisierte

669 Patienten mit SCC-NSCLC im Stadium IIIB/IV, deren Erkrankung nach mindestens 4 Zyklen platinbasierter Chemotherapie fortgeschritten war, in einen Afatinib- und einen Erlotinib-Arm. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundärer Endpunkt der «key secondary endpoint», das Gesamtüberleben (OS). Zu den weiteren sekundären Endpunkten gehörten die objektive Ansprechrage (ORR), die Krankheitskontrollrate, die Verringerung der Tumorgrosse, Lebensqualität und Sicherheit.

Resultate der ersten Analyse

In beiden Studienarmen waren die Patientencharakteristika ausgeglichen (mittleres Alter 65 J., 85% Männer, 22% Ostasiaten, 5% Nie-Raucher). Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Das mediane PFS, beurteilt von einem unabhängigen Gremium, betrug bei den stark vorbehandelten Patienten unter der Afatinib-Therapie 2,4 Monate; unter Erlotinib nur 1,9 Monate (Hazard Ratio 0,822; 95%-KI: 0,676–0,998; p = 0,0427) und war damit unter dem Studienmedikament signifikant erhöht (s. Abbildung). Ausserdem ergab sich eine statistisch signifi-

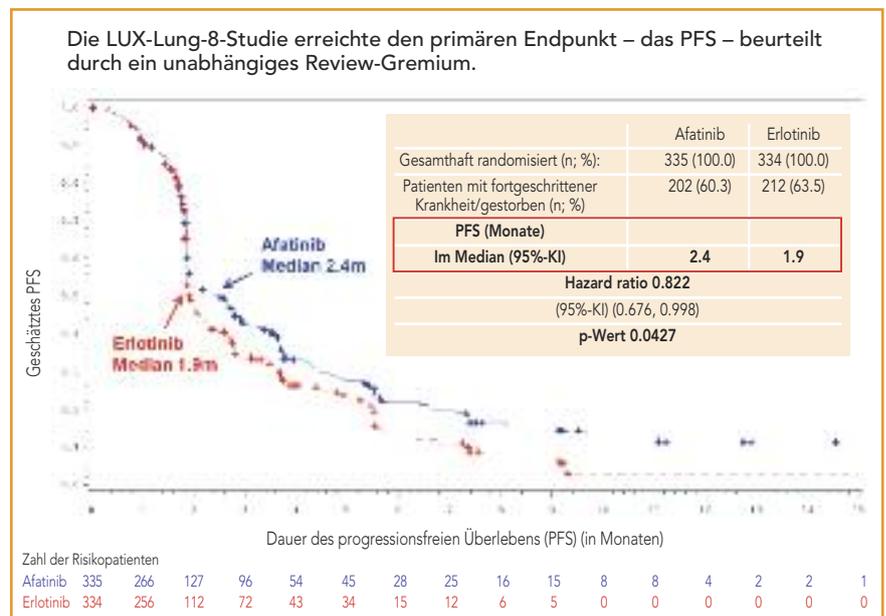


Abbildung: Progressionsfreies Überleben im unabhängigen Review in der LUX-Lung-8-Studie

kant verbesserte Krankheitskontrollrate (Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen und eine Krankheitsstabilisierung erreichten) bei 45,7% der Patienten unter Afatinib (vs. 36,8% unter Erlotinib). Errechnet wurde ein signifikant reduziertes Risiko für Krankheitsprogression mit Afatinib um 18% (verglichen mit Erlotinib).

Unter dem Studienmedikament machte sich ferner eine tendenziell verbesserte

Lebensqualität mit Hinauszögerung der lungenkrebsbezogenen Krankheitsbeschwerden bemerkbar: Der Anteil der Patienten, die über eine Verbesserung des Hustens und ihres allgemeinen Gesundheitsstatus berichteten, war unter Afatinib höher. Die Nebenwirkungsprofile entsprachen denen früherer Studien; die Gesamtrate schwerer Begleitwirkungen (Grad 3 und höher) war unter beiden Medikamenten gleich.

Mit Spannung werden nun die Daten zum medianen Gesamtüberleben erwartet. ▲

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Boehringer Ingelheim Media Event anlässlich der ESMO-Jahrestagung 2014.
2. Goss G et al.: A randomized, open-label, phase III trial of 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: LUX-Lung 8 (LL8). ESMO 2014 Abstract 1222O.