

## Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)/Tyrosinkinasehemmer (TKI)

**Osimertinib in der Zweitlinie  
verringert das Progressionsrisiko um 70%**

Bei TKI-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-T790M-Mutation hat der neue, irreversibel wirkende Tyrosinkinasehemmer Osimertinib (Tagrisso®) ein signifikant – um etwa 6 Monate – verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) gegenüber Chemotherapie bewirkt, und dies bei guter Verträglichkeit. Dies ergab die randomisierte Phase-III-Studie AURA3.

Osimertinib ist ein oraler, irreversibler, ZNS-wirksamer Hemmer des «epidermal growth factor receptor» mit sensibilisierenden Mutationen (EGFRm) und der TKI-Resistenzmutation T790M. Der EGFR-TKI ist seit Juli 2016 in der Schweiz für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-T790M-Mutation zugelassen.

**Randomisierte, offene  
Phase-III-Studie**

Dr. med. Vassiliki Papadimitrakopoulou, Houston/Texas, stellte auf dem IASLC-Kongress die Resultate der offenen, randomisierten Phase-III-Studie AURA3 (1) mit 419 Patienten mit diagnostisch bestätigtem EGFR-T790M-positivem (cobas® EGFR-Mutationstest) NSCLC vor: Diese schloss Patienten ein, deren Krankheit nach einer Erstlinientherapie mit einem TKI fortgeschritten war. Bei mehr als einem Drittel bestanden asymptomatische Hirnmetastasen.

Die Patienten erhielten im Verhältnis 2:1 entweder Osimertinib (80 mg oral, 1-mal täglich) oder eine platinbasierte Chemotherapie plus Pemetrexed (intravenös; Pem. 500 mg/m<sup>2</sup> plus Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> oder Carboplatin, AUC5, alle 3 Wochen bis zu 6 Zyklen; Pemetrexed konnte als Erhaltungstherapie fortgeführt werden). Primärer Endpunkt war das PFS gemäss Einschätzung der Prüfarzte nach RECIST v1.1; die Sensitivitätsanalyse erfolgte verblindet durch ein unabhängiges Komitee.

**PFS hochsignifikant  
verlängert:  
10,1 versus 4,4 Monate**

Die Patientencharakteristika in den Therapiegruppen (Osimertinib: n = 279; Platin-Pemetrexed: n = 140) waren insgesamt ausgeglichen: Sie bestanden aus jeweils 64% Frauen, 65% Asiaten und 68% Nichtrauchern. Bei 34% lagen ZNS-Metastasen, bei 66% eine EGFR-Exon19-Deletion vor.

Der TKI verlängerte signifikant das PFS; dies war deutlich mehr als verdoppelt mit median 10,1 versus 4,4 Monate (Hazard Ratio; HR: 0,30; 95%-KI: 0,23–0,41; p < 0,001). Das Ergebnis stimmte mit der durch das unabhängige Komitee vorgenommenen PFS-Analyse überein; hier wurden sogar noch leicht bessere Resultate unter Osimertinib ermittelt (HR: 0,28; 95%-KI: 0,20–0,38; p < 0,001; entsprechend 11,0 vs. 4,2 Monate).

Auch unter den 144 Patienten mit ZNS-Metastasen war die mediane PFS-Dauer unter Osimertinib mehr als verdoppelt mit 8,5 (vs. 4,2) Monaten (HR: 0,32; 95%-KI: 0,21–0,49).

Zudem war die objektive Ansprechratesignifikant verbessert mit 71% gegenüber 31% (Odds Ratio: 5,39; 95%-KI: 3,47–8,48).

Die mittlere Ansprechdauer betrug 9,7 Monate (95%-KI: 8,3–11,6) unter Osimertinib (versus 4,1 Monate in der Chemotherapiegruppe).

**Meist nur  
leichte Nebenwirkungen**

Die therapiebezogenen Nebenwirkungen von Grad 3 und höher, überprüft von den Studienärzten, betrafen 23% der Patienten in der TKI-Gruppe, dagegen 47% in der Vergleichsgruppe. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Osimertinib-Gruppe waren Diarrhö (41%), Hautreaktionen (Rash: 34%) und Paronychie (22%). In der Chemotherapiegruppe waren Nausea (49%), verminderter Appetit (36%), Obstipation (35%) und Anämie (30%) die am häufigsten beklagten Nebenwirkungen (2). Damit entsprachen die Nebenwirkungsprofile unter beiden Therapien jenen früherer Studien.

Die Studienärzte folgern, dass das Studienergebnis einen neuen Standard in der klinischen Praxis bei EGFR-T790M-positivem fortgeschrittenem NSCLC etablieren wird.

Die AURA3-Studie wurde inzwischen im «New England Journal of Medicine» publiziert (2).

▲  
hir

## Quellen:

1. Papadimitrakopoulou V et al.: Randomised Phase III Study of Osimertinib vs Platinum-Pemetrexed for EGFR T790M-Positive Advanced NSCLC (AURA3). IASLC-Kongress 2016; Abstract # PL03 – (Presidential Symposium).
2. Mok TS et al.: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa161267.

Interessenkonflikt: Der Artikel wurde unterstützt durch AstraZeneca.