

## Osimertinib beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom mit EGFR-Mutation

Soria J-C et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113–125

**Bei fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), bei dem eine Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) vorliegt, stehen spezifische Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Verfügung. Diese haben sich in Studien als effektiver im Vergleich zur Chemotherapie erwiesen. Osimertinib ist ein neuer EGFR-TKI, der irreversibel bei Vorliegen von EGFR-TKI sensiblen Mutationen und auch bei EGFR-T790M-Mutationen wirkt. Die Autoren verglichen Osimertinib mit den bekannten EGFR-TKI-Inhibitoren.**

An dieser doppelblinden Phase-3-Studie zur Wirksamkeit verschiedener EGFR-TKI zur Erstlinientherapie nahmen 556 Patienten mit einem NSCLC im Stadium III teil, die zuvor noch nicht behandelt worden waren. Alle wiesen eine EGFR-Mutation auf (Exon-19-Deletion oder L858R); sie wurden entsprechend der Mutation und der Ethnie (asiatisch versus nicht-asiatisch) stratifiziert. Je die Hälfte der Patienten erhielt 80 mg Osimertinib täglich oral oder einen üblicherweise eingesetzten EGFR-TKI (250 mg Gefitinib oder 150 mg Erlotinib täglich). Die Therapie erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten schwerer unerwünschter

Wirkungen oder dem Therapieabbruch durch den Patienten. Falls trotz Krankheitsprogression positive Effekte der Medikation vorlagen, wurde die Behandlung individuell weitergeführt. Ein Cross-over zu Osimertinib war nach einer bestimmten Zeit ebenfalls möglich. Als primärer Endpunkt wurde die Dauer des progressionsfreien Überlebens bewertet. Sekundär wurden Gesamtüberleben, Ansprechrate und -dauer u. a. sowie die Sicherheit der Wirkstoffe berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse hatten die Patienten im Median 16,2 Monate Osimertinib bzw. 11,5 Monate einen anderen EGFR-TKI erhalten. Die Patienten der Osimertinib-Gruppe erlebten eine deutlich längere progressionsfreie Phase als diejenigen der Gruppe mit den anderen EGFR-TKI's (18,9 Monate versus 10,2 Monate). Es ergab sich eine Hazard Ratio für die Krankheitsprogression von 0,46 (95% Konfidenzintervall 0,37–0,57;  $p < 0,001$ ). Die objektive Ansprechrate lag mit 80% und 76% bei allen Patienten ähnlich hoch; allerdings hielt das Ansprechen unter Osimertinib mit 17,2 Monaten deutlich länger an als unter den anderen Wirkstoffen (8,5 Monate). Bei der Analyse dieser Daten ließ sich das Gesamtüberleben nicht beurteilen. Gemäß Schätzungen jedoch lebten nach 18 Monaten aus der Osimertinib-Gruppe noch 83% (95% CI 78–87) gegenüber 71% (95% CI 65–76) der anderen Patienten; die Differenz war nicht signifikant. Schwere unerwünschte Wirkungen (Grad 3) traten unter Osimertinib mit 34% seltener auf als unter den anderen beiden Wirkstoffen (45%).

### FAZIT

In der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Mutation zeigte sich Osimertinib als überlegen gegenüber zwei Standard-EGFR-TKI's. Dieser Vorteil zeigte sich quer durch alle vordefinierten Patientengruppen, auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen. Auch wenn Afatinib als Vergleich in dieser von Astra-Zeneca finanzierten Studie fehlte, gehen die Autoren aufgrund der Daten zu Afatinib davon aus, dass Osimertinib auch gegenüber diesem TKI deutliche Vorteile hätte.

Dr. med. Susanne Meinrenken, Bremen