

Strategien zur Überwindung der erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch T790M spezifische Substanzen am Beispiel von Osimertinib

Strategies to Overcome Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy Based on T790M Specific Substances using Osimertinib as an Example

Autoren

F. Griesinger¹, S. Radke², A. Lüers¹, B. Deschler-Baier³, M. Kimmich⁴, M. Sebastian⁵, C. Schulz⁶, W. Brugger⁷, R. Wiewrodt⁸, R. Pirker⁹, M. Früh¹⁰, O. Gautschi¹¹, J. Wolf¹²

Institute

- 1 Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg, Universitätsmedizin Oldenburg, Universitätsklinik Innere Medizin – Onkologie, Oldenburg
- 2 AstraZeneca, Medical Affairs, Wedel
- 3 Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg
- 4 Abteilung für Pneumologie und Pneumologische Onkologie, Robert-Bosch-Krankenhaus Klinik Schillerhöhe, Gerlingen
- 5 Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt/Main
- 6 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
- 7 Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie, Schwarzwald-Baar Klinikum, Akad. Lehrkrankenhaus der Univ. Freiburg, Villingen-Schwenningen
- 8 Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster, Münster
- 9 Klinische Abteilung für Onkologie, Allgemeines Krankenhaus-Universitätskliniken Wien
- 10 Klinik für Hämatologie/Onkologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen
- 11 Abteilung für Medizinische Onkologie, Kantonsspital Luzern, Luzern
- 12 Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie, Uniklinik Köln, Köln

eingereicht 18.12.2017

akzeptiert nach Revision 18.6.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0647-9835>

Pneumologie 2018; 72: 774–781

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Frank Griesinger, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg, Universitätsklinik Innere Medizin – Onkologie, Georgstraße 12, 26121 Oldenburg
frank.griesinger@pius-hospital.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Resistenzbildung gegenüber der 1. und 2. Generation von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) stellt bei der Behandlung von Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, die eine aktivierende Mutation im EGFR aufweisen, ein großes Problem dar. Drittgenerations-EGFR-TKIs richten sich sowohl gegen aktivierende als auch gegen die Resistenz-vermittelnde T790M-Mutation. EGFR-TKIs der 3. Generation zeigen in klinischen Studien bei T790M-positiven Patienten relevante Wirksamkeit bei meist milden bis moderaten klassenspezifischen Nebenwirkungen. Molekularpathologischen Analysen kommt bei der Entscheidung zur Therapie mit Drittgenerations-EGFR-TKIs eine bedeutsame Rolle zu. In dieser Übersichtsarbeit wird der aktuelle Entwicklungsstand von Drittgenerations-EGFR-TKIs dargestellt mit einem Schwerpunkt auf Osimertinib, dem ersten und bislang einzigen in Deutschland zugelassenen Wirkstoff dieser Klasse. Zudem wird die Relevanz einer molekularen Diagnostik an Tumorgewebe bzw. an zirkulierender TumordNA diskutiert.

ABSTRACT

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) of the epidermal growth factor receptor (EGFR) are widely used in non-small cell lung cancer patients harboring activating EGFR mutations. However, resistance mechanisms, particularly the T790M mutation, hamper longer-term therapeutic success of first and second generation EGFR-TKIs. To address this unmet medical need, EGFR-TKIs of the third generation are under clinical development. Relevant clinical efficacy with mainly mild to moderate class-specific side effects has been shown

for third-generation EGFR-TKIs. Molecular testing is of major importance in deciding for treatment with third generation EGFR-TKIs. This article elucidates the developmental state of third generation EGFR-TKIs with its focus on Osi-

mertinib, the first and currently the only compound in this class which is approved in Germany. Additionally, the medical importance of molecular diagnosis using tumor tissue and circulating tumor DNA is discussed.

Lungenkrebs ist eine der häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt mit etwa 80–85% den Großteil aller Lungenkrebsfälle. NSCLC wird meist erst im fortgeschrittenen Stadium (IIIB oder IV) diagnostiziert und weist bei chemotherapeutischer Behandlung eine schlechte Prognose (medianes Gesamtüberleben (OS) 9–14 Monate) auf [1]. Eine Therapie mit zugelassenen, zielgerichteten Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR-TKIs) der 1. Generation wie Gefitinib und Erlotinib bzw. der 2. Generation wie Afatinib führt bei NSCLC-Patienten, die eine aktivierende Mutation im EGFR-Gen (EGFR-positiv) aufweisen, zu hohen Ansprechraten, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und in Subgruppen zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens [2–4].

Hintergrund und Rationale für die Entwicklung von Drittgenerations-TKIs

Bei fast allen EGFR-positiven NSCLC-Patienten kommt es nach 9–14 Monaten zur Resistenzbildung gegenüber EGFR-TKIs der 1. und 2. Generation [2, 5, 6].

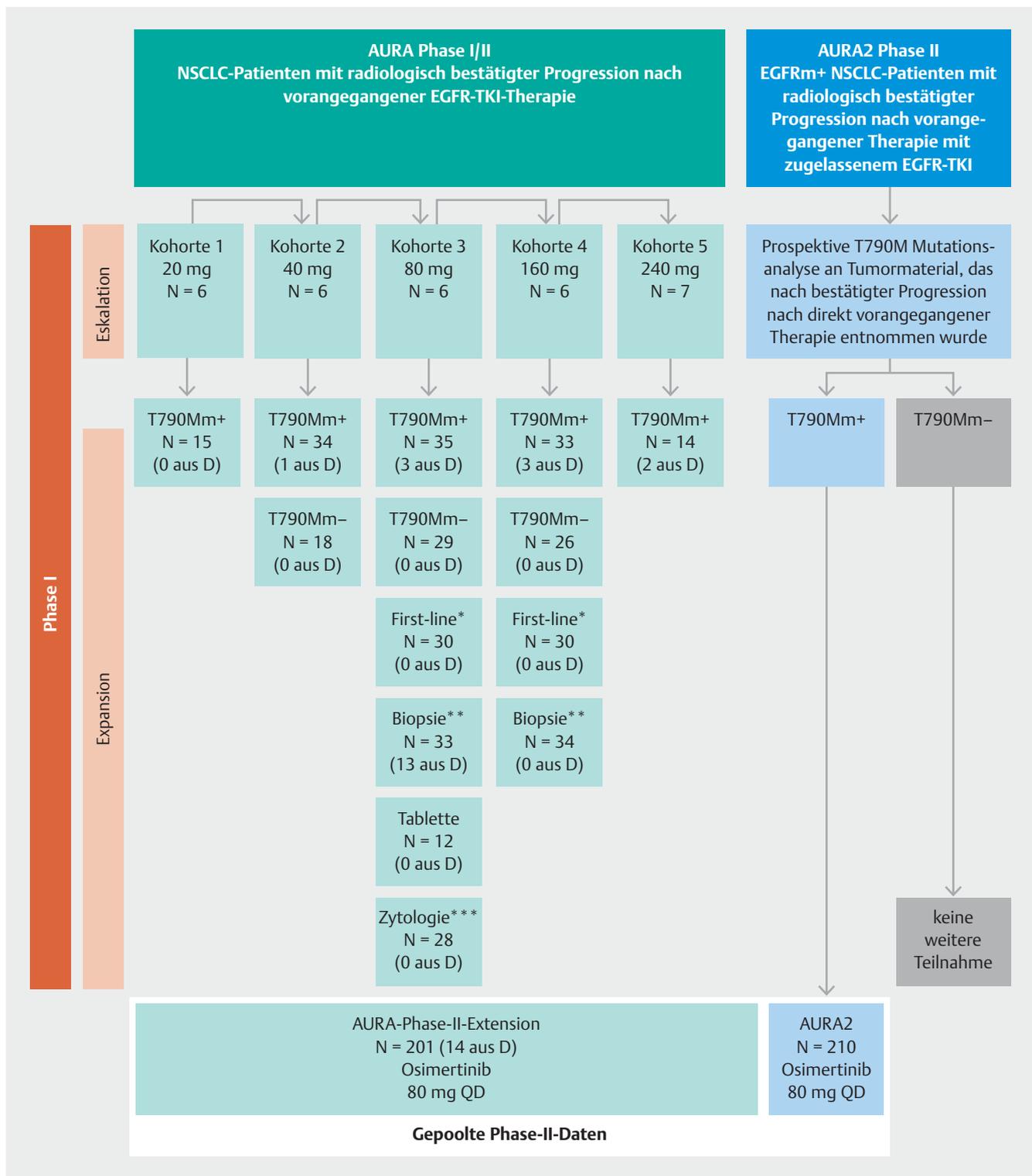
Der Bildung einer Resistenz gegenüber EGFR-TKIs können verschiedene Mechanismen zugrunde liegen. Einerseits können durch Genamplifikation von *MET* [7, 8] oder *HER2* [9] bzw. durch Genmutation von *P13CA* [10] oder *BRAF* [11] alternative Signalwege aktiviert werden. Andererseits kann es zu phänotypischen Änderungen des Tumors kommen. Dies kann sowohl eine Transformation des NSCLC zum kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC), eventuell mit genetischen Veränderungen in *TP53* oder *RB1* [12, 13], als auch eine epithelial-mesenchymale Transition beinhalten. Sehr häufig werden jedoch bei der Resistenzbildung gegenüber EGFR-TKIs der 1. und 2. Generation weitere Modifikationen des EGFR-Gens beobachtet. Neben den selteneren Mutationen wie z.B. der D761Y-Mutation [14] oder der T854A-Mutation [15] kann bei 50–60% der Patienten, die nach einer Behandlung mit EGFR-TKIs der 1. und 2. Generation progredient werden, eine T790M-Mutation im Biopsiematerial nachgewiesen werden. Bei dieser Mutation ist an Position 790 des EGFR-Gens Threonin durch Methionin substituiert [8]. Hierdurch ist die Affinität des EGFR zu ATP deutlich erhöht, sodass die Sensitivität gegenüber ATP-konkurrierenden, reversiblen Inhibitoren vermindert ist [16], gleichzeitig ist aber auch die Bindung von Erst- und Zweitgenerations-TKI (1st und 2nd-Gen.-TKI) sterisch inhibiert [17]. Das Vorliegen dieser sog. Gatekeeper-Mutation ist damit der häufigste Resistenzmechanismus bei der EGFR-TKI-Therapie.

Eine Fortführung der Therapie mit einem Erst- oder Zweitgenerations-TKI ist hier nicht angebracht. Dies zeigte eine explorative Analyse der IMPRESS-Studie, in der mittels im Blut zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) der T790M-Status der Patienten erhoben wurde. Eine Weiterbehandlung mit Gefitinib in Kombination mit Platin-haltiger Kombinationschemotherapie bei Patienten mit T790M-Resistenz zeigte keinen Nutzen im Vergleich zur Platin-haltigen Kombinationschemotherapie ohne Gefitinib (OS 10,8 vs. 14,1 Mo.). Bei T790M-negativen Patienten hingegen zeigt sich nahezu keine Differenz des Gesamtüberlebens beider Gruppen [18]. Ein zielgerichteter Behandlungsansatz für T790M-positiv NSCLC-Patienten stand vor der Entwicklung von EGFR-TKIs der 3. Generation nicht zur Verfügung. Der Stellenwert einer sequenziellen TKI-Therapie, die sich vom Auftreten bestimmter Resistenzmutationen ableitet, konnte bereits für das ALK-mutierte NSCLC gezeigt werden. Das mediane Überleben für ALK+Patienten konnte damit auf 49,4 Monate bei Crizotinib, gefolgt von Ceritinib [19], und auf bis zu 89,9 Monaten mit sequenzieller Therapie von Crizotinib und weiteren ALKi [20] verlängert werden. Vom Kölner Netzwerk Genomische Medizin und vom NOWEL-Netzwerk liegen für EGFR-positiv Patienten nun ähnliche Daten vor: Das mediane Überleben bei sequenzieller Therapie mit Erst- bzw. Zweitgenerations-TKI, gefolgt von einem T790M-spezifischen TKI, betrug 55 Monate [21] bzw. 67 Monate [22].

Nachweis der T790M-Mutation

Für den Nachweis der T790M-Mutation ist ein validierter Mutationstest, vorzugsweise an Tumorgewebe, durchzuführen. Inzwischen wurde der cobas® Test (Roche Diagnostics) von der FDA als „companion diagnostic“ für Osimertinib zugelassen [23].

Eine erneute Biopsie ist jedoch nicht bei allen Patienten verantwortbar bzw. ermöglicht nicht immer eine adäquate umfassende molekulare Diagnostik. Ein Mutationstest kann deshalb auch anhand von zellfreier zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus dem Blutplasma („Liquide Biopsie“) vorgenommen werden [24]. Eine Plasma-Testung ist auch im Hinblick auf die Heterogenität eines Tumors relevant, da bei einer punktuellen Gewebeernte angrenzende Tumorzellen nicht untersucht werden. Allerdings sollte aufgrund der geringeren Sensitivität des T790M-Plasmatests bei EGFR-TKI-resistenten Patienten mit negativen ctDNA-Befunden eine zusätzliche Untersuchung von Biopsiematerial durchgeführt werden, wenn klinisch vertretbar [25, 26]. Kürzlich wurden Daten publiziert, die die Anwendbarkeit eines Hybrid Capture Assays für den Nachweis von Resistenzmutationen mit einer hohen Sensitivität und hohem positivem prädiktivem Wert für den Nachweis von EGFR-Resistenzmutationen zeigten [27].



► **Abb. 1** Übersicht über das Studiendesign der AURA- (NCT01802632) und der AURA2-Studie (NCT02094261). Osimeertinib wurde in der AURA-Phase-I-Eskalation und -Expansion meist in der Kapselformulierung verwendet, in einer Kohorte (Tablette) jedoch als Tablette. Die weitere Untersuchung in Phase II (AURA-Extension und AURA2) erfolgte mit der Tablettenformulierung. *Osimeertinib als Erstlinientherapie für Patienten mit lokal fortgeschr. oder metastat. NSCLC; ** Analyse von gepaarten Tumorbiopsieproben; *** Untersuchung der T790M-Mutation mittels Liquid-based Cytology.

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

► **Tab. 1** Schlüsselergebnisse zur klinischen Entwicklung von Osimertinib. Dargestellt sind Ergebnisse von Patienten mit EGFR-positivem NSCLC mit erworbener Resistenz gegenüber EGFR-TKIs und T790M-Mutation.

Studie/Publikation	Stichtag (Cut off)	Anzahl ausgewerteter Patienten	ORR (95 % CI)	Mediane DoR in Monaten (95 % CI)	Medianes PFS in Monaten (95 % CI)
AURA Phase I/Yang et al. 2016 [31]	Januar 2016	in 80 mg Osimertinib Kohorte: N = 61 (ORR) N = 42 (DoR)	71 % (57–82)	9,6 (7,7–15,6)	9,7 (8,3–13,6)
gepoolte Analyse (AURA-Phase-II-Extension und AURA2)/Yang et al. 2016 [31]	November 2015	in 80 mg Osimertinib Kohorte: N = 411 (PFS) N = 397 (ORR) N = 262 (DoR)	66 % (61–71)	12,5 (11,1–n.b.)	11,0 (9,6–12,4)
AURA3/Mok et al. 2017 [32]	April 2016	in 80 mg Osimertinib Kohorte: N = 279	71 % ¹ (65–76)	9,7 (8,3–11,6)	10,1 ² (8,3–12,3)
		in Platin-Pemetrexed Kohorte: N = 140	31 % ¹ (24–40)	4,1 (3,0–5,6)	4,4 ² (4,2–5,6)

CI: Konfidenzintervall; DoR: Ansprechdauer; n.b.: nicht berechenbar; ORR: objektive Ansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben.

¹ Odds ratio 5,93 (95 % CI 3,47–8,48) p < 0,001.

² Hazard ratio 0,30 (95 % CI 0,23–0,41) p < 0,001.

Kann jedoch mit den genannten Methoden die T790M-Mutation nicht nachgewiesen werden, so sollte mithilfe weiterer Untersuchungen überprüft werden, welcher Resistenzmechanismus zugrunde liegt. Je nach Befund sollte gegebenenfalls auch die Teilnahme an einer klinischen Studie erwogen werden.

Präklinische Entwicklung des Drittgenerations-TKIs Osimertinib

Osimertinib ist ein Monoanilinopyrimidin-basierter Wirkstoff, der die EGFR-Phosphorylierung nicht nur in verschiedenen Zelllinien mit aktivierender EGFR-Mutation hemmt, sondern auch in Zelllinien mit zusätzlicher T790M-Mutation [28]. Osimertinib besitzt eine geringere Affinität zum Wildtyp des EGFR als frühere EGFR-TKIs. Im murinen Xenograft- und transgenen Modell führte Osimertinib zu einer deutlichen Reduktion des Tumolvolumens, sowohl bei aktivierenden EGFR-Mutationen als auch bei zusätzlicher T790M-Resistenzmutation [28]. Im Mausmodell weist Osimertinib nach einmaliger oraler Gabe eine gute Bioverfügbarkeit mit einer Halbwertszeit von etwa 3 Stunden auf [28]. Durch pharmakokinetische Untersuchungen im Tiermodell konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Osimertinib die Blut-Hirn-Schranke potenziell überwinden kann [29].

Klinische Entwicklung des Drittgenerations-TKIs Osimertinib

Im Rahmen der AURA-Studie (► **Abb. 1**), an der auch 3 deutsche Zentren (Universitätskliniken Köln, Essen und Würzburg) beteiligt waren, wurden primäre Daten zur Dosisfindung, Sicherheit

und Wirksamkeit von Osimertinib an EGFR-positiven NSCLC-Patienten erhoben. Während der Dosisescalation (5 Dosisgruppen; 20–240 mg Osimertinib täglich) traten keine dosislimitierenden Toxizitäten auf [30]. Der Patienteneinschluss in die Phase-I-Expansion erfolgte in verschiedenen Kohorten (► **Abb. 1**). Die meisten Patienten wiesen eine T790M-Mutation auf. Dosisübergreifend war die Gesamtansprechrate bei Patienten mit T790M-Mutation höher als bei T790M-negativen Patienten (61 % [95 % CI 52–70] versus 21 % [95 % CI 12–34]) [30]. T790M-positive Patienten wiesen bei damals noch unreifer Datenlage ein höheres medianes PFS von 9,6 Monaten auf (95 % CI 8,3– „noch nicht erreicht“) als Patienten ohne T790M-Mutation mit 2,8 Monaten (95 % CI 2,1–4,3) [30]. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren meist von CTCAE-Grad < 2 und umfassten v. a. Diarrhö, Hautausschlag und Übelkeit. Sehr häufig war eine meist geringgradige Reduktion von Thrombozyten, Leukozyten oder Neutrophilen zu beobachten. Bei höherer Dosierung (≥ 160 mg) traten unerwünschte Ereignisse häufiger und auch mit höherem Schweregrad auf als bei niedrigerer Dosierung. Für die Folgestudien wurde daher eine tägliche Dosis von 80 mg ausgewählt. Das Sicherheitsprofil von 80 mg Osimertinib ist in ► **Tab. 2** dargestellt.

Die weitere klinische Untersuchung von Osimertinib erfolgte im Phase-II-Programm mit der AURA-Extensionsphase und in der AURA2-Studie (NCT02094261) (► **Abb. 1**) mit NSCLC-Patienten, für die nach einer TKI-Therapie die T790M-Mutation im Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte. Die von Yang *et al.* auf dem ELCC 2016 präsentierten Daten einer gepoolten Analyse von Patienten der AURA-Phase-II-Extensionskohorte und der AURA2-Studie zeigten eine Gesamtansprechrate von 66 % (95 % CI 61–71), eine mediane Ansprechdauer von 12,5

► **Tab. 2** Übersicht über relevante Toxizitäten verschiedener Drittgenerations-EGFR-TKIs.

Nebenwirkung	BI 1482694 (HM61713) 800 mg qd Park et al. 2016 [39] N=76		ASP8273 300 mg qd Yu et al. 2016 [37] N=63		EGF816 75–300 mg qd Tan et al. 2016 [38] N=111		Osimertinib 80 mg qd Fachinformation Stand 07/2017 N=690	
	alle Grade [%]	Grad 3 [%]	alle Grade [%]	Grad ≥ 3 [%]	alle Grade [%]	Grad ≥ 3 [%]	alle Grade [%]	Grad ≥ 3 [%]
Hautausschlag	41	5	4	0	39	14	41	<1
Juckreiz	42	1	–	–	32	–	15	0
trockene Haut	28	1	–	–	23	–	29	0
palmar-plantare Erythrodyssästhesie	30	4	–	–	–	–	–	–
Paronychie	–	–	–	–	–	–	27	0
Exfoliation der Haut	26	1	–	–	–	–	–	–
trockene Augen	–	–	11	0	–	–	–	–
Keratitis	–	–	–	–	–	–	<1	0
trockener Mund	–	–	10	0	–	–	–	–
Diarrhö	59	0	46	2	40	6	44	1
Stomatitis	–	–	–	–	23	–	15	0
Übelkeit	39	0	27	0	–	–	–	–
verminderter Appetit	30	0	–	–	–	–	–	–
Erbrechen	–	–	13	0	–	–	–	–
Parästhesie	–	–	14	0	–	–	–	–
Schwindel	–	–	10	2	–	–	–	–
Hyponatriämie	–	–	6	13	–	–	–	–
interstitielle Lungenerkrankung	–	–	–	–	–	–	3	1
Anämie	–	–	–	–	–	6	–	–
QTc-Intervall-Verlängerung ¹	–	–	–	–	–	–	<1	0
verminderte Thrombozytenzahl ²	–	–	–	–	–	–	54	2
verminderte Leukozytenzahl ²	–	–	–	–	–	–	66	2
verminderte Neutrophilenzahl ²	–	–	–	–	–	–	32	4

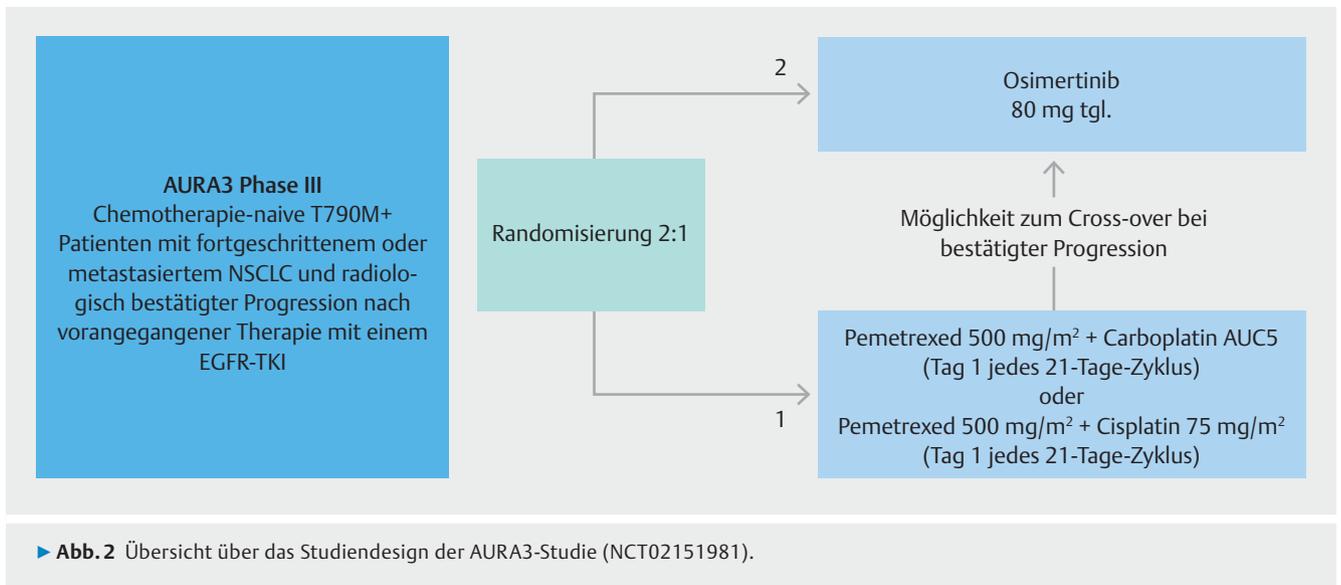
– keine Angabe; ¹ QTcF Verlängerung auf >500 ms; ² Inzidenz von Laborbefunden.

Monaten (95% CI 11,1 – noch nicht berechenbar) und ein medianes PFS von 11,0 Monaten (95% CI 9,6–12,4) [31].

Basierend auf diesen Daten wurde Osimertinib zur Zulassung eingereicht. Osimertinib ist momentan in 43 Ländern zugelassen, darunter in der EU, der Schweiz, den USA, Israel, Japan, Mexiko und Südkorea.

Im Rahmen der randomisierten AURA3-Studie (Phase III) (► **Abb. 2**), an der auch 6 deutsche Zentren (Pius-Hospital Oldenburg; Universitätskliniken Essen, Frankfurt/M., Münster, Regensburg, Würzburg) beteiligt waren, wurden Daten zu Osimertinib an EGFR-TKI-resistenten Patienten mit T790M-Mutation erhoben und mit einer Platin-basierten Standardtherapie

(Platin-Pemetrexed) verglichen. Erste Ergebnisse von Dezember 2016 [32] bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Osimertinib und belegen die Überlegenheit gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich des medianen PFS (10,1 Monate (95% CI 8,3–12,3) vs. 4,4 Monate [95% CI 4,2–5,6]) bei einem HR von 0,30 (95% CI: 0,23;0,41; p<0,001), einer Ansprechrates (71% [95% CI 65–76] vs. 31% [95% CI 24–40]) und der Verträglichkeit (AEs ≥ Grad 3 bei 23% (Osimertinib) bzw. 47% (Platin-Pemetrexed) der Patienten). Auch in der Subgruppe von Patienten mit ZNS-Metastasen zeigte sich sowohl in der ZNS-spezifischen Ansprechrates (70% [95% CI 51–85] vs. 31% [95% CI 11–59]) als auch beim ZNS-spezifischen PFS (11,7 Monate vs.



5,6 Monate (HR 0,32; 95% CI 0,15–5,6; $p=0,004$) ein signifikanter Vorteil von Osimertinib gegenüber der Vergleichstherapie [33]. Während der Osimertinib-Behandlung war die mittels Patientenfragebögen erhobene krankheitsbezogene Lebensqualität in 5 Symptomen (Appetitverlust, Fatigue, Husten, Brustschmerz, Dyspnoe) signifikant besser als bei chemotherapeutischer Behandlung. Die Analyse des Gesamtüberlebens ist noch nicht abgeschlossen. Schlüsselergebnisse aus den AURA-Studien sind in ► **Tab. 1** dargestellt.

Osimertinib-Studienprogramm

Fragestellungen zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Osimertinib Monotherapie werden derzeit im Rahmen der ASTRIS-Studie (NCT02474355; Osimertinib unter Routinebedingungen) und in der BLOOM-Studie (NCT02228369; Osimertinib bei NSCLC-Patienten mit Leptomeningealmetastasen) untersucht. Weitere Ergebnisse zur Untersuchung von Osimertinib liegen zudem aus den Erstlinien-Kohorten der AURA-Studie [34] als auch von der doppelt-verblindeten, randomisierten Phase-III-Studie FLAURA (NCT02296125) [35] vor. Die FLAURA-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib 80 mg als Erstlinientherapie bei EGFR-positiven NSCLC-Patienten gegenüber der Standardtherapie (Gefitinib 250 mg oder Erlotinib 150 mg) mit PFS als primärem Endpunkt. In die Studie wurden 674 Patienten eingeschlossen und 1:1 auf beide Arme randomisiert.

Die Untersuchung einer adjuvanten Osimertinib-Therapie bei Patienten mit operiertem NSCLC-Stadium IB-IIIa und vorliegender EGFR-Mutation erfolgt derzeit in der ADAURA-Studie (NCT02511106). Osimertinib wird zudem in verschiedenen Kombinationstherapien getestet.

Weitere EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren der 3. Generation

Neben Osimertinib werden momentan unter anderem folgende EGFR-TKIs der 3. Generation klinisch untersucht: ASP8273 und EGFR816. Die Programme zu Rociletinib und die weitere Entwicklung von Olmutinib (BI 1482694/HM61713) wurden wegen fehlender Wirksamkeit bzw. wegen Toxizitäten eingestellt.

In einer asiatischen Phase-I/II-Studie zu ASP8273 zeigten in den Phase-I-Kohorten (25 bis 600 mg qd) und Phase-I-Expansionskohorten (100 bis 400 mg qd) 50% (18/36) aller Patienten und 80% (12/15) der T790M-positiven Patienten ein partielles Ansprechen [36]. In einer amerikanischen Phase-I-Studie ergab sich bei 300 mg qd ASP8273 bei zentral getesteten T790M-positiven Patienten eine Gesamtansprechrate von 29% (8/28) mit einem medianen PFS von 6,8 Monaten (95% CI 5,5–nicht auswertbar) [37].

Die Phase-I-Ergebnisse von EGFR816 an T790M-positiven NSCLC-Patienten zeigten eine bestätigte Gesamtansprechrate (gepoolt über Dosierung von 75 mg bis 350 mg qd) von 46,9% (69/147 Patienten) (95% CI 38,7–55,3) und ein medianes PFS von 9,7 Monaten (95% CI 7,3–11,2) [38].

Für Olmutinib (BI 1482694/HM61713) wurde im Rahmen einer kombinierten Phase-I/II-Studie eine empfohlene Phase-II-Dosis von 800 mg festgelegt. 54% (38/70) der mit dieser Dosis behandelten T790M-positiven Patienten zeigten ein bestätigtes objektives Ansprechen mit einer medianen Ansprechdauer von 8,3 Monaten (95% CI 5,7–9,7) [39]. Olmutinib wurde im Mai 2016 in Südkorea zugelassen. Die beschriebenen Toxizitäten der genannten EGFR-TKIs der 3. Generation sind in ► **Tab. 2** dargestellt.

Die ursprünglich publizierte hohe Ansprechrate des EGFR-TKIs Rociletinib ließ sich nach Auswertung der reifen Daten nicht bestätigen [40]. Die FDA stimmte im April 2016 gegen eine beschleunigte Zulassung von Rociletinib. Daraufhin wurde der Zulassungsantrag bei der EMA zurückgezogen und die wei-

tere Entwicklung von Rociletinib beim NSCLC durch den Hersteller gestoppt.

Zusammenfassung und Ausblick

Osimertinib und andere Drittgenerations-EGFR-TKIs beim NSCLC werden entwickelt, um Patienten, die nach einer TKI-Therapie aufgrund einer T790M-Mutation progredient geworden sind, weiterhin zielgerichtet therapieren zu können.

Aufgrund der geringeren Aktivität gegenüber dem Wildtyp-EGFR sind im Vergleich zu bisherigen EGFR-TKIs die für diese Wirkstoffklasse typischen Nebenwirkungen von Drittgenerations-TKIs (v. a. Diarrhö, Hautausschlag, trockene Haut) meist von mildem bis moderatem Verlauf. Weitere klinische Studien werden zeigen, inwieweit Drittgenerations-TKIs auch bei Metastasen im zentralen Nervensystem wirksam sind. Die in präklinischen Untersuchungen nachgewiesene Verzögerung der Resistenzentwicklung macht Drittgenerations-TKIs auch interessant für die klinische Untersuchung als Erstlinientherapie.

Inzwischen sind mehrere Mechanismen, unter anderem die EGFR-C797S-Mutation, bekannt, die eine Resistenz auch gegenüber Drittgenerations-TKIs vermitteln [41–43]. Zum jetzigen Zeitpunkt sind diese Mechanismen noch nicht ausreichend verstanden. Neben einer Behandlung mit einer (Kombinations-) Chemotherapie existieren daher momentan keine klaren Empfehlungen für die Therapie nach Versagen des Drittgenerations-EGFR-TKIs.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Osimertinib ist der erste und bislang einzige Drittgenerations-EGFR-TKI, der in mehreren Ländern zugelassen ist. Er zeigt bei NSCLC-Patienten mit T790M-Mutation eine patientenrelevante Wirksamkeit und ein gutes Toxizitätsprofil, das einer Chemotherapie deutlich überlegen ist. Patienten, die nach Behandlung mit einem EGFR-TKI früherer Generationen einen Progress aufweisen, sollten routinemäßig zum Zeitpunkt des Nachweises der erneuten Progression und vor der Entscheidung des nächsten Therapieschritts biopsiert werden, um die Ursache der Resistenz abzuklären. Wegen der Heterogenität der Tumoren ist eine sequenzielle oder gleichzeitige Probenahme im Gewebe und/oder anhand von ctDNA aus dem Blutplasma zu befürworten, um ein falsch negatives Testergebnis zum Vorhandensein einer T790M-Mutation mit größtmöglicher Sicherheit ausschließen zu können. Für Patienten mit erworbener T790M-Mutation stellt Osimertinib eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption dar.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Sonja Hartmann (Alcedis GmbH, Gießen), die als Medical Writer an der Manuskripterstellung beteiligt war.

Mit freundlicher Unterstützung der AstraZeneca GmbH.

Interessenkonflikt

Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit übte F. Griesinger für Ariad, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, Celgene, Clovis, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche aus. Reisekostenzuschüsse erhielt F. G. von Ariad, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche. Honorare erhielt F. G. von Ariad, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, Celgene, Clovis, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche. Unterstützung für wissenschaftliche Projekte erhielt F. G. von AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, Celgene, Clovis, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche. B. Deschler-Baier erhielt Referentenhonorare von BMS. M. Kimmich erhielt Beraterhonorare bzw. finanzielle Zuwendungen bei Kongressbesuchen von AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim und Novartis. M. Sebastian erhielt Beratung und Honorare von AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim und Roche. C. Schulz erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Roche. W. Brugger ist Mitarbeiter von AstraZeneca und hält Aktien. Davor erhielt er Referentenhonorare von AstraZeneca, Roche, BMS, Boehringer-Ingelheim und Pfizer. R. Wiewrodt erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, CSL, GSK, Hoffmann-La Roche, Lilly, MSD, Novartis und Pfizer. R. Pirker erhielt Referentenhonorare und/oder Honorare für Advisory Boards von AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim und Clovis. M. Früh erhielt von BMS und AstraZeneca Zuwendungen für Forschungszwecke, die in keinem Zusammenhang mit diesem Artikel stehen. O. Gautschi war Advisory Board Mitglied für AstraZeneca. J. Wolf erhielt Referenten- bzw. Advisory Board Honorare von AstraZeneca, Amgen, BMS, Boehringer-Ingelheim, Clovis, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche. Zudem erhielt er von BMS, MSD, Novartis, Pfizer und Roche Zuwendungen für Forschungszwecke.

S. Radke und A. Lüers geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

- [1] Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98
- [2] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957
- [3] Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–742
- [4] Wu YL, Zhou C, Hu CP 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, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–222
- [5] Sequist LV, Yang YC, Yamamoto N 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: 3327–3334
- [6] Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–246
- [7] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T et al. MET amplifikation leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039–1043
- [8] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–2247

- [9] Takezawa K, Pirazolli V, Arcila ME et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov* 2012; 2: 922–933
- [10] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26
- [11] Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E2127–2133
- [12] Lee JK, Lee J, Kim S et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3065–3074
- [13] Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 6377
- [14] Balak MN, Gong Y, Riely GJ et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6494–6501
- [15] Bean J, Riely GJ, Balak M et al. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7519–7525
- [16] Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2070–2075
- [17] Heuckmann JM, Rauh D, Thomas RK. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Signaling and Covalent EGFR Inhibition in Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3417–3420
- [18] Mok TSK, Kim SW, Wu YL et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4027–4034
- [19] Gainor JF, Tan DSW, De Pas T et al. Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential crizotinib and ceritinib. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2745–2752
- [20] Duruisseaux M, Besse B, Cadranet B et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 2017; 8: 21903–21917
- [21] Kostenko A, Michels SYF, Fassunke J et al. Survival following implementation of next-generation sequencing in routine diagnostics of advanced lung cancer: Results of the German Network Genomic Medicine. *J Clin Oncol* 2016; 34: Abstract 9085
- [22] Roeper J, Netchaeva M, Lueers A et al. Impact on OS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: Results of the NOWEL network. *J Clin Oncol* 2017; 35: Abstract 20560
- [23] FDA. FDA approves new pill to treat certain patients with non-small cell lung cancer (13.11.2015). Pressemitteilung. Im Internet: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472525.htm> [Stand: 11.07.2017]
- [24] Thress KS, Brant R, Carr TH et al. EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer* 2015; 90: 509–515
- [25] Jenkins S, Yang J, Ramalingam S et al. Plasma ctDNA analysis for detection of EGFR T790M mutation in patients (pts) with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *J Thorac Oncol* 2016; 11: 153–154
- [26] Oxnard GR, Thress KS, Alden RS et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 5575–5582
- [27] Müller JN, Falk M, Talwar J et al. Concordance between comprehensive cancer genome profiling in plasma and tumor specimens. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1503–1511
- [28] Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4: 1046–1061
- [29] Ballard P, Yang Z, Cross D et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5130–5140
- [30] Jänne PA, Yang JCH, Kim DW et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689–1699
- [31] Yang JCH, Ramalingam S, Jänne P et al. Osimertinib (AZD9291) in pretreated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 152–153
- [32] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629–640
- [33] Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2702–2709
- [34] Ramalingam SS, Yang YC, Lee CK et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 841–849
- [35] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113–125
- [36] Goto Y, Nokihara H, Murakami H et al. ASP8273, a mutant selective irreversible EGFR inhibitor in patients (pts) with NSCLC harboring EGFR activating mutations: Preliminary results of first-in-human phase I study in Japan. *J Clin Oncol* 2015; 33: Abstract 8014
- [37] Yu H, Spira A, Horn L et al. Antitumor activity of ASP8273 300 mg in subjects with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Results from an ongoing phase I study. *J Clin Oncol* 2016; 34: Abstract 9050
- [38] Tan DSW, Yang JSH, Leighl NB et al. Updated results of a phase 1 study of EGF816, a third-generation, mutant-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, in advanced non-small cell lung cancer harboring T790M. *J Clin Oncol* 2016; 34: Abstract 9044
- [39] Park K, Lee JS, Lee KH et al. BI 1482694 (HM61713), an EGFR mutant-specific inhibitor, in T790M+ NSCLC: efficacy and safety at the RP2D. *J Clin Oncol* 2016; 34: Abstract 9055
- [40] Sequist LV, Soria JC, Camidge DR. Update to Rociletinib Data with the RECIST Confirmed Response Rate. *N Engl J Med* 2016; 374: 2296–2297
- [41] Wang S, Tsui ST, Liu C et al. EGFR C797S mutation mediated resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 59
- [42] Thress KS, Paweletz CP, Felip E et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med* 2015; 21: 560–562
- [43] Menon R, Müller J, Schneider P et al. A Novel EGFR(C797) Variant Detected in a Pleural Biopsy Specimen from an Osimertinib-Treated Patient Using a Comprehensive Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Assay. *J Thorac Oncol* 2016; 11: e105–107