

プレスリリース

アファチニブが EGFR 変異陽性肺がんの第一選択薬としてより良い選択肢に
LUX-Lung 7 試験は、進行変異陽性肺がんの未治療患者において、第二世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬が、ゲフィチニブと比して PFS を有意に改善することを明らかにした

シンガポール/ルガノ - 進行肺がんの EGFR 活性変異を有する患者は、第一選択療法としてゲフィチニブよりもアファチニブのほうがより有効であるように思われることが、シンガポールで初めて開催される ESMO Asia 2015 Congress において、研究者によって報告された。

世界規模の無作為非盲検第 IIb LUX-Lung 7 (LL7)試験⁽¹⁾において、不可逆的 ErbB ファミリー阻害薬であるアファチニブは、無増悪生存期間や治療成功期間、奏効率など一連の臨床に関連するエンドポイントにわたり、ゲフィチニブよりも有意に有効性を改善した。「これらの結果を踏まえ、私は、EGFR 変異陽性非小細胞性肺がん (NSCLC) 患者に対する第一選択療法の選択肢である EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) として、アファチニブを検討しました」と、成均館大学サムソンメディカルセンター (韓国・ソウル) の血液学/腫瘍学部長で筆頭著者の Keunchil Park 教授は述べた。

NSCLC は最もよく見られるタイプの肺がんである。非喫煙者および女性において、上皮増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異の活性をより多く認められ、アジア人の 50%、非アジア人の 10%に発生している。標的薬であるアファチニブとゲフィチニブは、腫瘍の増殖や広がりに関与する腫瘍経路を遮断する。第 III 試験を踏まえ、化学療法と比較して優位性があることが確認され、どちらの薬剤も未治療患者の治療薬として承認されている。第一世代 EGFR 阻害薬のゲフィチニブと違い、不可逆的 ErbB ファミリー阻害薬のアファチニブは、腫瘍縮小効果の延長と病状悪化を遅らせる点で有効であることが示唆されている。

直接比較LUX-Lung 7試験において、アファチニブは、前治療を受けていない EGFR 変異陽性 NSCLC 未治療患者に対するより良い治療薬として浮上している。「アファチニブを第一選択療法とすることで、がんの進行がゲフィチニブよりも 27%有意に低下しました」と Park 教授は述べた。「興味深いことに、生存患者の比率が有意に高まり、無増悪期間は 18 か月で、無増悪生存期間の改善が、経時的により顕著となりました (27% vs. 15%; p=0.08)。このことは、不可逆的 ErbB ファミリー遮断薬アファチニブを使用することは、より長期的な効果が得られることを示しています」

アファチニブまたはゲフィチニブを無作為に投与された患者 319 人のうち、ゲフィチニブよりもアファチニブに反応した比率が有意に高く (70.0%vs. 56.0%; p=0.008)、反応期間中央値はそれぞれ 10.1 か月 (95%CI, 7.82-11.10) と 8.4 か月 (95%CI, 7.36-10.94) であった。耐容性について、Park 教授は「全体として、重度の有害事象の頻度は、わずかに毒性プロフィールが異なるもののどちらの療法もほぼ同じでした。両療法で認めた有害事象は予測可能かつ管理しやすいものだったことから、どちらの治療群においても治療中止の割合が低くなりました (6.3%)」

ESMO スポークスマンで、今回の研究には関与していない Hospital Grosshansdorf（ドイツ）胸部腫瘍学部腫瘍科医長の Martin Reck 博士は、どの各患者および各患者の同時罹患率によって、今後も EGFR 阻害薬を使用するかが決まらるだろうと警告する。「これらの試験結果を受けて、アファチニブが最も魅力的な EGFR チロシンキナーゼ阻害薬のひとつとなるでしょう。しかし、ゲフィチニブとアファチニブの耐容性は異なり、治療法の選択肢は依然として個々の臨床判断に基づくでしょう」と同博士は述べた。

全生存データの一次解析は 2016 年に行われる予定で、さらに多くの反応が提供される。

非小細胞肺癌を有する未治療患者に対する今後の研究の方向性に関するコメントの中で、Reck 博士は次のように述べている。「私たちが NSCLC の第一選択療法において達成した最も重要な改善のひとつは、分子診断を行ったことでした。EGFR 変異や ALK 転位のような治療可能な分子変化が診断可能になれば、EGFR-TKI や ALK-TKI のような標的薬を用いた治療が最も有効な治療法となるでしょう。これ以外の患者では、白金製剤を用いた化学療法が依然として標準的な治療法です。今回の試験は、免疫チェックポイント阻害薬が PDL-1 発現腫瘍の患者において化学療法よりも優れているか同課や、単剤療法や併用療法が今後、選択した患者において化学療法にとって代わるかどうかを評価しています」

-終-

References

(1) Abstract LBA2_PR “Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7)” K. Park¹, E. Tan², L. Zhang³, V. Hirsh⁴, K. O’Byrne⁵, M. Boyer⁶, J.C. Yang⁷, T. Mok⁸, M. Kim⁹, D. Massey¹⁰, V. Zazulina¹¹, L. Paz-Ares¹² ¹Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea, ²Division Of Medical Oncology, National Cancer Centre, Singapore, ³Cancer Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China, ⁴Department Of Oncology, McGill University, Montreal, Canada, ⁵Translational Research Institute, Princess Alexandra Hospital and Queensland University of Technology, Brisbane, Australia, ⁶Department Of Medical Oncology, Chris O’Brien Lifehouse, Camperdown, Australia, ⁷Department Of Oncology, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University, Taipei, Taiwan, ⁸State Key Laboratory Of South China, Hong Kong Cancer Institute, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China, ⁹Medicine Ta Oncology, Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim, Germany, ¹⁰Biometrics/clinical, Boehringer Ingelheim Ltd UK, Bracknell, United Kingdom, ¹¹Medical, Boehringer Ingelheim Ltd UK, Bracknell, United Kingdom, ¹²Department Of Medical Oncology, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Seville, Spain, **will be presented during the ESMO Asia 2015 Congress Presidential Symposium on Sunday 20 December, 16:30 SGT – Hall 406**

Abstract will be available online on 19th December 2015, 23:55 hours (SGT)
<https://cslide.ctimeetingtech.com/library/esmo/browse/itinerary/5225>

編集者への注意事項

免責事項

本プレスリリースに含まれる情報は、抄録作成者によって提供されたもので、研究内容に基づいています。ESMOの視点から伝える必要はありません。

欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology : ESMO）について

ESMO は、世界中のがん患者の予後改善を重要な目的に掲げている、腫瘍内科学の有力な専門組織です。腫瘍学の教育や情報発信を行っている組織であり、当学会の会員が日々進化し続けている環境において治療法の開発を進めていけるよう支援するために尽力しています。

1975年に設立した ESMO は、欧州に拠点をもちながらも世界中の腫瘍学専門家を受け入れており、グローバルに活動しています。多種多様な専門知識や経験を持つ専門家が集まり、腫瘍学分野を包括する専門家としての意見を発信しています。

当学会の教育及び情報ソースは、腫瘍内科学の見地から総合的かつ専門的なアプローチでがん治療を行うことをサポートしています。国や専門分野を問わず、がん治療の壁を取り去り、世界中で腫瘍学に関する私たちの使命を遂行する道を模索しています。

ESMO コミュニティには、130 か国以上から 12,000 人以上の腫瘍学専門家が集まっています。40年に渡る実績と約 500 人の専門会員で構成される ESMO は、腫瘍学コミュニティや会員に下記のサービスを提供しています：

- 大学院生・研究員対象の腫瘍学教育や研修
- 次世代の腫瘍学者向けのキャリアアップ研修やリーダーシップ研修
- 専門知識やスキル、成功事例を共有し、最先端の科学的知見について学び、関連分野の研究者とのネットワークを作るための国際学会やワークショップ
- 欧州における継続的に見直された、根拠に基づくがん治療基準
- 科学研究にとって好ましい環境を作るための支援活動やコンサルタント業務

がん治療の統合化及び専門化は急速に進んでいます。研究、診断、治療、看護、支援活動という専門分野の枠を超えて、腫瘍学の専門家は自らの専門家としての知識を確立すると同時に、世界中の様々な分野における成功事例とその知識を結びつける必要があります。ESMO の会員制度はこれを可能にしています。

詳しくは esmo.org をご覧ください。世界に広がる腫瘍学研究

ABSTRACT LBA2_PR

Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7)

K. Park¹, E. Tan², L. Zhang³, V. Hirsh⁴, K. O'Byrne⁵, M. Boyer⁶, J.C. Yang⁷, T. Mok⁸, M. Kim⁹, D. Massey¹⁰, V. Zazulina¹¹, L. Paz-Ares¹² ¹Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea, ²Division Of Medical Oncology, National Cancer Centre, Singapore, ³Cancer Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China, ⁴Department Of Oncology, McGill University, Montreal, Canada, ⁵Translational Research Institute, Princess Alexandra Hospital and Queensland University of Technology, Brisbane, Australia, ⁶Department Of Medical Oncology, Chris O'Brien Lifehouse, Camperdown, Australia, ⁷Department Of Oncology, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University, Taipei, Taiwan, ⁸State Key Laboratory Of South China, Hong Kong Cancer Institute, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China, ⁹Medicine Ta Oncology, Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim, Germany, ¹⁰Biometrics/clinical, Boehringer Ingelheim Ltd UK, Bracknell, United Kingdom, ¹¹Medical, Boehringer Ingelheim Ltd UK, Bracknell, United Kingdom, ¹²Department Of Medical Oncology, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Seville, Spain

Aim: The irreversible ErbB family blocker A and the reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor G are approved for firstline treatment of advanced EGFR-mutant (m+) NSCLC. We have conducted a global randomized Phase IIb trial toprospectively compare the efficacy and safety of first-line A vs G in pts with EGFRm+ NSCLC.

Methods: Pts with stage IIIb/IV EGFRm+ NSCLC (defined by either local or central test) were randomized (1:1) to daily A 40 mg or G 250 mg, stratified by mutation type (Del19 or L858R) and presence of brain metastases. Treatment continued until disease progression or beyond if deemed beneficial by investigator. Co-primary endpoints were: progression free survival (PFS) by independent review, time to treatment failure (TTF), and overall survival (OS). Secondary endpoints included objective response rate (ORR), disease control rate, tumor shrinkage, and safety.

Results: 319 pts were randomized to A (n=160) or G (n=159). Except for a slight gender imbalance (female: 56.9% [A] vs 66.7% [G]), baseline characteristics were similar: race (Asian: 58.8% vs 55.3%), EGFR mutation type (Del19: 57.5% vs 58.5%). Afatinib significantly improved PFS (HR=0.73; 95% CI, 0.57–0.95; p=0.0165) and TTF (HR=0.73; 95% CI, 0.58–0.92; p=0.0073) compared to G. This effect was consistent for ORR (70% vs 56%, p=0.0083), and for subgroups by mutation type and race. OS is not yet mature. The most common grade ≥3 related adverse events (AEs) were diarrhea (12.5%) and rash/acne (9.4%) with A and alanine aminotransferase increase (8.2%) with G. Drug-related interstitial lung disease was reported for 0 (A) vs 4 pts (G; 2.5%). Treatment discontinuation due to related AEs was the same in each arm (6.3%).

Conclusions: First-line afatinib significantly improved PFS vs gefitinib in EGFRm+ pts. Consistent benefit was seen with TTF and ORR. AEs were manageable with the same low discontinuation rates in both arms.

Clinical trial identification: EudraCT: 2011-001814-33

Keywords: afatinib, gefitinib, NSCLC, EGFR

Disclosure: K. Park: employment with Samsung Medical Center and advisory board involvement with Boehringer Ingelheim (uncompensated). E. Tan: advisory board involvement with Boehringer Ingelheim, MSD and AstraZeneca and honoraria from Boehringer Ingelheim, MSD and AstraZeneca. L. Zhang: involvement with advisory boards for Boehringer Ingelheim and AstraZeneca. V. Hirsh:

honoraria for a Boehringer Ingelheim advisory board. K. O'Byrne: involvement with an advisory board for and honoraria from Boehringer Ingelheim. M. Boyer: corporate-sponsored research from Pfizer, Peregrine Pharmaceuticals and Genentech/Roche and corporate-sponsored research and honoraria from Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Merck Sharpe and Dohme, and Astra Zeneca. J.C. Yang: advisory board participation for Astrazeneca, Roche/Genentech, Boehringer Ingelheim, MSD, Merck Serono, Novartis, Clovis Oncology, Eli Lilly, Bayer, Celgene, Astellas, Innopharma, and Ono Pharmaceutical; honoraria from Astrazeneca, Roche/Genentech, Boehringer Ingelheim, MSD, Merck Serono, Novartis, Clovis Oncology, Eli Lilly, Bayer, Celgene, Astellas, Innopharma, and Ono Pharmaceutical. T. Mok: Speaker's Bureau participant with AstraZeneca, Roche/Genentech, Pfizer, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, MSD, Amgen, Janssen, Clovis Oncology, GSK, and Novartis; advisory board participation for AstraZeneca, Roche/Genentech, Pfizer, Eli Lilly, BI, Merck Serono, MSD, Janssen, Clovis Oncology, BioMarin, GSK, Novartis, SFJ Pharmaceutical, and ACEA Biosciences, Inc.; honoraria from AstraZeneca, Roche/Genentech, Pfizer, Eli Lilly, BI, MSD, Amgen, Janssen, Clovis Oncology, GSK, and Novartis; and major stock shareholder in Sanomics Ltd. M. Kim, D. Massey, V. Zazulina: employment with Boehringer Ingelheim. L. Paz-Ares: honoraria from Boehringer Ingelheim, Roche, Lilly, AstraZeneca, Pfizer, Clovis, and BMS.