

Fortgeschrittenes NSCLC

Neue Option für die Erstlinientherapie bei ALK-positiven Tumoren

Die neueren ALK-Inhibitoren erweisen sich als hochwirksam, was sich unter anderem bei Crizotinib-refraktären Patienten zeigt, deren Tumoren ALK-sensitiv bleiben. Jetzt ergab eine randomisierte Vergleichsstudie der Phase III, dass Alectinib in der Erstlinientherapie das Tumorwachstum um median mehr als 15 Monate aufhalten kann verglichen mit der Crizotinib-Standardtherapie – und dies bei besserer Verträglichkeit.

Das ergab die ALEX-Studie (1), welche die Behandlung mit Alectinib (Alecensa®) vs. Crizotinib (Xalkori®) in der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem ALK-positivem, nicht kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) untersuchte. Die markante Studie wurde als besonderes Highlight beim ASCO-Jahresmeeting herausgestellt, dabei wird Alectinib als neue Standardtherapie bei fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC diskutiert.

Wichtig dabei: Die meisten Patienten, deren fortgeschrittene Tumoren für die anaplastische Lymphomkinase (ALK) positiv sind, entwickeln innerhalb eines Jahres nach Beginn der Behandlung eine Resistenz gegen die derzeitige Standardtherapie mit Crizotinib; bei rund 60% kommt es zu Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS).

Firstline: PFS bei knapp 26 Monaten mit Alectinib

Alectinib, ein neuer, bereits zugelassener ALK-Inhibitor, hatte bereits klare Wirksamkeit bei Patienten gezeigt, die nicht mit Crizotinib vorbehandelt (naiv) waren und die auch Crizotinib-resistente ALK-positive NSCLC aufwiesen, und unter anderem zu einem hochsignifikant verbesserten PFS (Hazard Ratio: 0,34) in der japanischen Studie J-ALEX geführt. Die Leiterin der ALEX-Studie, Alice T. Shaw, Boston, stellte sie jetzt mit ersten Resultaten vor: Die offene, randomisierte, multizentrische Studie schloss 303 Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IIIB/IV ein (ECOG-Performance-Stadium 0–2, einschliesslich asymptomatischer ZNS-Metastasen) und randomisierte die Patienten im Verhältnis 1:1 für die Erstlinientherapie mit Alectinib oder Crizotinib. Primärer Endpunkt war das

durch die Prüfarzte ermittelte PFS und die systematische ZNS-Bildgebung bei allen Patienten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das von einem unabhängigen Komitee ermittelte PFS (IRC-PFS), die Zeit bis zur ZNS-Krankheitsprogression (ZNS-TTP), die objektive Ansprechrate (ORR) sowie das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit.

Resultate: Beim primären Daten-Cut-off am 9. Februar 2017 zeigte die Alectinib-Therapie signifikante Überlegenheit gegenüber Crizotinib: Das ermittelte Risiko für Progression und Tod war um 53% verringert (HR: 0,47; 95%-KI: 0,34–0,65). Das mediane PFS in der Studiengruppe war «noch nicht erreicht» (95%-KI: 17,7–NE), in der Crizotinib-Gruppe betrug das mediane PFS 11,1 Monate (9,1–13,1). Bei den sekundären Endpunkten schlug sich die Überlegenheit von Alectinib entsprechend nieder:

- ▲ Das mediane IRC-PFS betrug 25,7 Monate (19,9–NE) vs. 10,4 Monate (7,7–14,6)
- ▲ Die HR für die ZNS-TTP betrug 0,16 (0,10–0,28)
- ▲ Die ORR betrug 83% vs. 76%
- ▲ Für das OS, basierend auf 25% Todesfällen, wurde eine HR von 0,76 (0,48–1,20) ermittelt.

Dabei waren die Grad-3- und -4-Nebenwirkungen seltener unter Alectinib (41% vs. 50%), ebenso die tödlichen Nebenwirkungen (3% vs. 5%) sowie die Raten für Therapieabbruch/-unterbrechung und Dosisreduktion. Die meisten Begleitwirkungen umfassten unter Alectinib Fatigue, Obstipation und Muskelschmerz, unter Crizotinib gastrointestinale Beschwerden und Anomalitäten der Leberenzyme.

Die Studienleiterin betonte: «Alectinib war besonders nutzbringend in der Kontrolle

und der Prävention von Hirnmetastasen. Dies hat einen ganz wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.»

Ebenfalls vielversprechend: Brigatinib

Ein weiterer ALK-Inhibitor, Brigatinib, zurzeit noch in klinischer Erprobung, aber mit guten Wirksamkeitsdaten in pivotalen Phase-II-Studien bei Crizotinib-resistenten Tumoren, wird jetzt ebenfalls für die Erstlinientherapie in der laufenden Studie ALTA-1L gegenüber Crizotinib untersucht. Dabei werden Patienten hinzugezogen, die zuvor noch keine Behandlung mit einem Tyrosinkinasehemmer (einschliesslich eines ALK-Inhibitors) hatten. Es handelt sich um eine ähnlich konzipierte offene, randomisierte Phase-III-Studie an 150 Zentren weltweit mit Studienbeginn im April 2016 (2).

Die Wirksamkeit von Brigatinib in Hinsicht auf den ALK-Plasma-Mutationsstatus untersuchten Lyudmila Bazhenova und Kollegen (3), San Diego, denn bisherige Wirksamkeitsstudien bezogen sich auf Tumoren mit Wildtyp-ALK. Dazu wurden Plasmaproben molekularbiologisch untersucht. Allerdings waren aus 2 klinischen Studien mit 291 und 222 Teilnehmern nur von 67 Patienten die (vor Studienbeginn entnommenen) Plasmaproben auswertbar. Es zeigte sich, dass ALK-Fusionen im Plasma bei weniger als der Hälfte der Crizotinib-resistenten, ALK-positiven NSCLC-Patienten auftraten. Bei diesen Patienten mit ALK-Fusionen war Brigatinib ausgeprägt wirksam. Die therapeutischen Implikationen sind für die klinische Praxis zu evaluieren. ■

Bärbel Hirrle

Referenzen:

1. Shaw AT, Solange Peters S, Tony Mok T et al.: Alectinib versus crizotinib in treatment-naive advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results of the global phase III ALEX study. ASCO Annual Meeting 2017; #LBA9008.
2. Tiseo M et al.: Design of ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of brigatinib in first-line), a randomized phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naive patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Annual Meeting 2017; # TPS9098.
3. Bazhenova L et al.: Activity of brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-resistant ALK+ NSCLC patients (pts) according to ALK plasma mutation status. ASCO Annual Meeting 2017; #9065.