NSCLC: TKI der nächsten Generation wird geprüft

— Die meisten Patienten mit einem ALK (Anaplastische Lymphomkinase)-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) entwickeln innerhalb eines Jahres unter der Therapie mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib eine Progression, häufig treten Hirnmetastasen auf. In der einarmigen, offenen Phase-I/II-Studie NP28673 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit des Tyrosinkinaseinhibitors Alectinib bei dieser Patientengruppe untersucht [Ou SH et al. *J Clin Oncol.* 2015; 33(Suppl):Abstr 8008]. Die 138 Patienten erhielten zweimal täglich 600 mg Alectinib. Primärer Studienendpunkt war die objektive Ansprechrates.

Diese lag bei Patienten, die eine Erstlinien-Chemotherapie plus Crizotinib erhalten hatten, bei 49,2%. Die Patienten, bei denen bei Studienbeginn eine ZNS-Metastasierung nachweisbar war (n = 34), erreichten eine objektive Ansprechrates im ZNS von 55,9%. Die mediane ZNS-Ansprechdauer betrug 10,3 Monate.

Alectinib wird nicht aktiv aus dem Gehirn ausgeschleust, da es im Gegensatz zu Crizotinib und Ceritinib kein Substrat des P-Glykoprotein-Effluxtransporters der Blut-Hirnschranke ist [Kodama T et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(5):1023-8]. Dies könnte erklären, warum Alectinib bei ZNS-Metastasen hochwirksam ist [Misra A et al. *J Pharm Pharm Sci.* 2003;6(2):252-73].

In Japan ist Alectinib seit 2014 für Patienten mit ALK-positivem NSCLC zugelassen. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA erteilte Alectinib 2013 den Status des Therapiedurchbruchs („breakthrough therapy designation“) für Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die unter der Crizotinib-Therapie progredient geworden waren. Für Europa ist mit einer baldigen Zulassung zu rechnen.

Frederike Holthausen

Pressekonferenz „Aktuelles vom amerikanischen Krebskongress 2015“, Bonn, 16. Juni 2015; Veranstalter: Roche

Nivolumab beim Nierenzellkarzinom: Studie vorzeitig gestoppt

In der offenen Phase-III-Studie Check-Mate-025 wurden 821 bereits vorthera-pierte Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom mit dem PD-1-Immunchekpointinhibitor Nivolumab (Opdivo®) oder Everolimus behandelt. Nivolumab wurde in einer Dosis von 3 mg/kg alle zwei Wochen intravenös verabreicht, Everolimus in einer Dosis von 10 mg täglich oral. Im Juli 2015 wurde die Studie vorzeitig beendet, weil der primäre Endpunkt, die Überlegenheit von Nivolumab hinsichtlich des Gesamtüberlebens, erreicht wurde. Dies ist das erste Mal, dass für eine immunonkologische Therapie ein Überlebensvorteil bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, einer Patientengruppe mit bisher eingeschränkten Therapieoptionen, nachgewiesen wurde. Derzeit ist Nivolumab zur Behandlung des metastasierten, nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms sowie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen. *red.*

Nach Informationen von Bristol-Myers Squibb

Bei mCRPC frühzeitig chemotherapieren

— Nach den Daten der CHARTED-Studie unterstreichen jetzt auch die Ergebnisse der Phase-III-Studie STAMPEDE die prognostische Bedeutung der Chemotherapie für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom [Sweeney C et al. *ASCO.* 2014; Abstr LBA2; James N et al. *ASCO.* 2015; Abstr 5001]. Offensichtlich gibt es Patienten, die frühzeitig eine Chemotherapie benötigen.

In beiden Studien hatten hormontherapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Prostatakarzinom die Chemotherapie mit Docetaxel zusätzlich zur primären Androgendeprivationstherapie erhalten. In beiden Studien erreichte die zusätzliche Chemotherapie für die Patienten eine signifikante mediane Überlebenszeitverlängerung um 17 bzw. 22 Monate. In der kastrationsresistenten Situation geht es darum, jene Patienten zu identifizieren, die vom frühzeitigen Einsatz der Chemotherapie einen prognostischen Vorteil haben. Wichtige klinische Parameter, die für den Erstlinien-Einsatz der taxanbasierten Chemotherapie sprechen, sind eine symptomatische Erkrankung, viszerale Metastasen, ein

kurzes Ansprechen auf die vorausgegangene Androgendeprivation und eine aggressive Tumorbilologie.

Bei Docetaxel-Versagen ist die Weiterbehandlung mit dem Taxan Cabazitaxel (Jevtana®) eine wirksame Therapieoption und der Zweitlinienbehandlung mit einer Hormontherapie (Abirateron oder Enzalutamid) in der Regel vorzuziehen. Eine retrospektive Analyse mit gepoolten Daten von insgesamt 735 Patienten mit metastasiertem CRPC zeigt beispielsweise, dass nach einem Jahr noch fast 80% der Patienten am Leben waren, die nach Docetaxel-Versagen mit Cabazitaxel weiterbehandelt wurden und erst danach eine sekundäre Hormontherapie erhielten [Maines S et al. *ASCO GU.* 2015; Abstr 258]. Wurde nach Docetaxel-Versagen sofort auf die endokrine Sequenz umgestellt, waren noch gut 26% der Patienten am Leben.

Birgit-Kristin Pohlmann

Fachpresse-Workshop: 6. Expertise Prostata, Eltville, 17. Juni 2015; Veranstalter: Sanofi

Onkolytische Immuntherapie bei metastasiertem Melanom

Kürzlich wurden die ersten Resultate der Phase-III-Studie OPTIM zur onkolytischen Immuntherapie mit Talimogene Laherparepvec (T-VEC) publiziert [Andtbacka RH et al. *J Clin Oncol.* 2015;33(25): 2780-8]. Sie zeigten bei Patienten mit nicht resezierbarem, metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC oder IV) unter dieser Therapie im Vergleich zur Behandlung mit Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierendem Faktor (GM-CSF) eine höhere anhaltende Ansprechrates (16,3 vs. 2,1%, Odds Ratio 8,9; p < 0,001). Der sekundäre Endpunkt, das verbesserte Gesamtüberleben, wurde nicht erreicht, es zeigte sich aber ein starker Trend zugunsten von T-VEC. Die Substanz wird direkt in den Tumor injiziert, wo es zur Replikation der Substanz und folglich zur Lyse der Tumorzellen kommt. Durch die Lyse werden Tumorantigene zusammen mit GM-CSF freigesetzt, die eine systemische Immunantwort anstoßen. Leukozyten können dann Krebszellen, die sich im Körper ausgebreitet haben, aufspüren und bekämpfen. *red.*

Nach Informationen von Amgen