

NSCLC: ALK-Inhibitor wirksam bei ZNS-Metastasen

Bis zu ein Drittel aller Lungenkrebspatienten entwickelt Hirnmetastasen. Bei manchen Therapien manifestiert sich ein Progress zuerst im ZNS. Daher besteht ein hoher Bedarf für Substanzen, die auch im ZNS wirken.

Alectinib ist ein potenter und hochselektiver ALK („anaplastic lymphoma kinase“-) Inhibitor. In Japan ist Alectinib zur Behandlung von Patienten mit ALK-positivem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zugelassen. Phase-I- und Phase-II-Studien belegen seine Wirksamkeit auch im ZNS. Um diesen Effekt von Alectinib weiter zu untersuchen, wurden die Daten der beiden einarmigen Phase-II-Studien NP28761 und NP28673 gemeinsam ausgewertet.

An den Studien hatten insgesamt 225 Patienten mit ALK-positivem NSCLC teilgenommen, die mit Crizotinib vorbehandelt waren. Alle Patienten hatten Alectinib in einer Dosierung von 600 mg 2-mal/Tag erhalten. Primärer Endpunkt war in beiden Studien die objektive

Ansprechrate. Bei 136 Patienten (60 %) lagen zu Studienbeginn Metastasen im ZNS vor, die bei 50 von ihnen (37 %) radiologisch messbar war. 95 Patienten (70 %) hatten zuvor eine Bestrahlung des ZNS erhalten. 55 Patienten beendeten die ZNS-Radiotherapie mehr als 6 Monate vor Beginn der Alectinib-Therapie.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug 12,4 Monate. Bei Patienten mit messbarer ZNS-Beteiligung lag die objektive Ansprechrate bei 64,0 %, mit 11 % Komplettremissionen (CR). Die Rate der Krankheitskontrolle im ZNS betrug 90,0 % und die mediane Dauer des Ansprechens im ZNS 10,8 Monate.

Wurden alle Patienten mit messbarer und/oder nicht messbarer ZNS-Erkrankung berücksichtigt, lag die objektive

Ansprechrate im ZNS bei 42,6 % (27 % CR), die Rate der Krankheitskontrolle im ZNS bei 85,3 % und die mediane Ansprechdauer im ZNS bei 11,1 Monaten.

Bei Patienten mit vorhergehender Bestrahlung (n = 95) betrug die objektive Ansprechrate im ZNS 35,8 % und bei Patienten ohne vorherige Bestrahlung (n = 41) 58,5 %. 61 % der Patienten mit ZNS-Metastasen blieben bis zum Zeitpunkt der Auswertung progressionsfrei.

Insgesamt wurde Alectinib gut vertragen, unabhängig vom Vorliegen einer ZNS-Erkrankung zu Studienbeginn.

Fazit: Diese gepoolte Analyse bestätigte die bisherigen Ergebnisse: Bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt waren, zeigte Alectinib eine gute Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen zusätzlich zur systemischen Aktivität.

Judith Neumaier

Gadgeel SM et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4079-85.

Tyrosinkinaseinhibitoren beim NSCLC im Direktvergleich

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden erstmals die beiden Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Gefitinib und Erlotinib in der Behandlung eines fortgeschrittenen Adenokarzinoms der Lunge direkt miteinander verglichen.

Gefitinib und Erlotinib sind TKI der ersten Generation. Sie blockieren den EGFR („epidermal growth factor receptor“) und werden zur Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) eingesetzt. Bisher gab es keine Phase-III-Daten zum direkten Vergleich beider Wirkstoffe in der Therapie fortgeschrittener Adenokarzinome. Yoshiko Urata und Kollegen nahmen sich nun dieser Fragestellung an. Sie rekrutierten insgesamt 561 vorbehandelte NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom aus 63 Krankenhäusern in Japan. Bei 71,7 % der Patienten wurde eine EG-

FR-Mutation des Tumors nachgewiesen. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Gefitinib oder Erlotinib. Ziel der Studie (primärer Endpunkt) war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Gefitinib gegenüber Erlotinib im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS). Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 25,1 Monaten unter Gefitinib und bei 26,5 Monaten unter Erlotinib.

Das mediane PFS betrug unter Gefitinib 6,5 Monate und unter Erlotinib 7,5 Monate (Hazard Ratio [HR] 1,125, 95 %-Konfidenzintervall 0,940–1,347; p = 0,257). Der primäre Endpunkt wurde damit nicht erreicht, weil dazu die obere Grenze des Konfidenzintervalls den Wert von 1,3 nicht hätte überschreiten dürfen. Auch bei Betrachtung lediglich der Patienten mit EGFR-Mutation ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Substanzen hinsichtlich des medianen PFS (8,3 vs. 10,0 Monate; HR 1,093; p = 0,424).

Das Gesamtüberleben lag im Gesamtkollektiv bei 22,8 bzw. 24,5 Monaten (HR 1,038; p = 0,768), und die Ansprechraten betragen 45,9 % bzw. 44,1 %.

Toxizitäten vom Grad 3 oder 4 waren Hautausschläge (2,2 vs. 18,1 %) sowie Anstiege der Alaninaminotransferase (ALT; 6,1 bzw. 2,2 %) und der Aspartataminotransferase (AST; 13,0 bzw. 3,3 %).

Fazit: Die Nichtunterlegenheit von Gefitinib im Vergleich zu Erlotinib beim PFS von Patienten mit Adenokarzinom der Lunge konnte nicht nachgewiesen werden. Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass Gefitinib angesichts der mildereren Nebenwirkungen eine Option für Patienten mit Adenokarzinom und EGFR-Mutation sein kann.

Judith Neumaier

Urata Y et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3248-57.