

Brigatinib bei ALK-positivem NSCLC

Die meisten mit Crizotinib behandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC erleiden in absehbarer Zeit ein Rezidiv. In dieser Studie wurden zwei Dosen des Zweitgenerations-ALK-Inhibitors Brigatinib bei solchen Patienten geprüft.

Rund 5 % der Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben ein ALK-Rearrangement und profitieren von Crizotinib durch hohe Remissionsraten (> 60%) und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS). Praktisch immer kommt es zu einer Resistenz; neben Ceritinib und Alecitinib ist Brigatinib – alle ALK-Inhibitoren der zweiten Generation – wegen Überwindung der meisten Resistenzmutationen besonders erfolgversprechend. In einer randomisierten Phase-II-Studie erhielten 222 Patienten mit ALK-positivem NSCLC und Progress unter Crizotinib 90 oder 180 mg/d Brigatinib, wobei

im Arm mit 180-mg-Dosierung während der ersten Woche 90 mg gegeben wurden. 69 % der Patienten hatten zu Beginn Hirnmetastasen, auf die primäre Crizotinib-Therapie hatten etwa zwei Drittel angesprochen.

Unter 90 mg Brigatinib betrug die von den Untersuchern bestimmte Remissionsrate (überwiegend partiell) 45 %, unter 180 mg 54 %. Die Krankheitskontrollrate lag bei 82 bzw. 86 %. Das PFS wurde mit 9,2 bzw. 12,9 Monaten bestimmt und die PFS-Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten betrug 63 bzw. 78 %. Nach einem Jahr lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 71 % im 90-mg-

Arm und bei 80 % im 180-mg-Arm. Von den Patienten mit aktiven Hirnmetastasen erzielten 42 % unter 90 mg Brigatinib und 73 % unter 180 mg Brigatinib eine ZNS-Remission, das mediane intrakranielle PFS lag bei 15,6 bzw. 12,8 Monaten.

Fazit: Brigatinib hat bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC selbst nach Versagen einer Crizotinib-Therapie noch eine hohe und klinisch relevante Wirksamkeit. Neben günstigen Remissionsraten und einem vergleichsweise langen PFS konnte eine Wirksamkeit auch bei Hirnmetastasen nachgewiesen werden. 180 mg Brigatinib erwiesen sich als effektiver als die 90-mg-Dosis – bei akzeptabler Verträglichkeit. *Brigitte Schalhorn*

Kim DW et al. Brigatinib in patients with crizotinib refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490-8.

Ceritinib beim ROS1-positiven NSCLC

Nur etwa 1–2 % aller nichtkleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) weisen ein ROS1-Rearrangement auf. Wegen der großen strukturellen Ähnlichkeiten der Kinasedomänen von ROS1 und ALK profitieren die Patienten ähnlich gut von ALK-Inhibitoren wie Betroffene mit ALK-positiven Tumoren. Welche Remissionsraten lassen sich mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib erreichen?

In einer multizentrischen koreanischen Phase-II-Studie wurden 404 Patienten gescreent, von denen 34 FISH-positiv für eine ROS1-Translokation waren. Sie erhielten 750 mg des Zweitgenerations-ALK-Inhibitors Ceritinib pro Tag oral. Primärer Endpunkt war die Remissionsrate, und sie betrug nach median 14 Monaten in der Intention-to-Treat (ITT)-

Analyse 62 %. 1 Patient zeigte ein komplettes Ansprechen, 19 ein partielles (Tab. 1); die Remissionsdauer lag bei 21 Monaten und die Krankheitskontrollrate bei 81 %. Bei drei Viertel der Patienten konnte ein Rückgang der Tumormasse erzielt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben der gesamten Patientengruppe betrug 9,3 Monate und bei den

zuvor noch nicht mit einem ALK-Inhibitor (Crizotinib) behandelten Patienten 21 Monate. Die Gesamtüberlebensrate lag nach 6 Monaten bei 84 % und nach 12 Monaten bei 56 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug 24 Monate. Von den wenigen Patienten mit Hirnmetastasen (n = 8) profitierten 5 zumindest von einer Krankheitskontrolle.

Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 68 % und eine Therapieunterbrechung bei 72 % der Patienten erforderlich, es fand sich kein Fall einer Pneumonitis oder einer QTc-Verlängerung.

Fazit: Ceritinib erwies sich bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC als sehr effektiv. Es führte zu hohen Remissionsraten, zu oft länger anhaltenden Remissionen und zu einem langen progressionsfreien Überleben. Selbst die wenigen Patienten mit Hirnmetastasen konnten zum Teil von diesem ALK-Inhibitor der zweiten Generation profitieren.

Brigitte Schalhorn

Lim SM et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2613-8.

Tab. 1: Aktivität von Ceritinib (Auswahl)*

Bestes Ansprechen	Alle Patienten (n = 32), n (%)	Crizotinib-naive Patienten (n = 30), n (%)
CR	1 (3%)	1 (3%)
PR	19 (59%)	19 (63%)
SD	6 (19%)	6 (20%)
PD	2 (6%)	2 (7%)

CR = komplettes Ansprechen; PR = partielles Ansprechen; SD = stabile Erkrankung; PD = progressive Erkrankung;
* durch unabhängiges Komitee erhoben