

Fortgeschrittenes, ALK-positives Bronchialkarzinom (NSCLC)

## Ceritinib zeigt verdoppeltes progressionsfreies Überleben in der Erstlinie

Bei Patienten mit unbehandeltem, ALK-positivem NSCLC bewirkt die Therapie mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib (Zykadia®) eine Verringerung des Risikos für Krankheitsprogression um die Hälfte gegenüber der Standardchemotherapie. Die Phase-III-Studie ASCEND-4 zeigte ein signifikant verlängertes PFS unter Ceritinib von 16,6 Monaten (versus 8,1) in der Erstlinientherapie.

Rearrangements der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) bestehen bei 3–7% der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC; sie sind meist jünger, Nichtraucher haben häufiger ein Adenokarzinom als ALK-negative NSCLC-Patienten. In der klinischen Praxis wird für die Erstlinientherapie bei ALK-positiven NSCLC-Patienten seit einigen Jahren Crizotinib (Xalkori®) eingesetzt, welches gegenüber der Chemotherapie ein verlängertes PFS brachte. Allerdings progredieren die meisten Patienten nach einiger Zeit und entwickeln häufig Hirnmetastasen. Der ALK-Inhibitor der zweiten Generation, Ceritinib, besitzt in vitro eine 20-mal potentere Wirksamkeit und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. In den klinischen Studien ASCEND-2 und -3 zeigte die Substanz eine hohe Antitumorwirkung nach Progression auf eine Erstlinientherapie mit einem medianen PFS von 18,4 Monaten.

### Erste Phase-III-Studie in der Erstlinie

Die ASCEND-4-Studie untersuchte als randomisierte, offene, sehr internationale Phase-III-Studie (134 Zentren in 28 Ländern weltweit) in der Erstlinientherapie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceritinib im Vergleich zur Platin-Pemetrexed-Chemotherapie, gefolgt von einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie. 376

Patienten mit bestätigtem fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC (Stadium IIIB/IV) wurden via interaktiver Antworttechnologie der oralen Ceritinib- oder der Standardchemotherapie zugeteilt und stratifiziert gemäss

- ▲ WHO-Performancestatus 0 versus 1 bis 2
- ▲ vorhergegangener neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie
- ▲ Vorhandensein von Hirnmetastasen nach Angabe des Prüfarztes beim Screening.

Die Randomisierung erfolgte zwischen August 2013 und Mai 2015; 189 Patienten erhielten Ceritinib, 187 die Chemotherapie. Primärer Endpunkt war das PFS nach Auswertung eines unabhängigen Review-Komitees der gesamten Studienpopulation.

### Medianes PFS: 16,6 versus 8,1 Monate

Das mediane PFS betrug in der Studiengruppe mit Ceritinib 16,6 Monate (95%-KI: 12,6–27,2), aber nur 8,1 Monate (5,8–11,1) in der Kontrollgruppe. Dies entsprach einer Hazard Ratio von 0,55 (95%-KI: 0,42–0,73;  $p < 0,00001$ ), also einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens. Die Verbesserung des PFS wurde sowohl bei Patienten mit als auch ohne Hirnmetastasen bei Studienbeginn beobachtet. Das gesamte Ansprechen

war unter Ceritinib hoch, schnell und verlängert; zudem war das intrakranielle Ansprechen höher als in der Vergleichsgruppe. Damit zeigte sich unter dem ALK-Hemmer Ceritinib ein statistisch und klinisch signifikant verbessertes PFS bei allen NSCLC-Patienten dieser Studie. Das mittlere Gesamtüberleben unter der Chemotherapie betrug 26,2 Monate; unter Ceritinib war es noch nicht bestimmbar. Die mittlere Dauer der Therapie betrug 66,4 Wochen unter Ceritinib, aber nur 26,9 Wochen unter der Chemotherapie.

Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhö (85%), Nausea (69%), Erbrechen (66%) und ein Anstieg der Alaninaminotransferase unter Ceritinib. Unter der Chemotherapie waren es Nausea (55%), Erbrechen (36%) und Anämie (35%). Damit entsprachen die unerwünschten Begleitwirkungen denjenigen vorheriger Studien. Die allgemeine Lebensqualität war höher, die Zeit bis zur krebsbezogenen Symptomverschlechterung signifikant länger unter dem ALK-Inhibitor.

### Erstes Fazit

Aufgrund dieser Studienresultate mit klinisch bedeutendem Überlebensgewinn sollte Ceritinib als neue Option für die Erstlinientherapie bei ALK-positiven Patienten betrachtet werden, so die Studienautoren. ▲

Bärbel Hirrlé

Quelle:

Soria JC et al.: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389: 917–929.

([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X))