

Metastasiertes Bronchialkarzinom (NSCLC)**Praxisverändernde Überraschungen
beim NSCLC mit Treibermutationen**

Beim diesjährigen ASCO-Jahreskongress wurden überraschende Therapiefortschritte in der Erstlinie beim NSCLC mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen präsentiert: So stellen die Kombination von EGFR-TKI plus Chemotherapie sowie eine Monotherapie mit Dacomitinib potenziell neue Erstlinientherapien beim EGFR-mutierten NSCLC dar. Der Stellenwert dieser Optionen wird aber von den noch ausstehenden OS-Daten zu Osimertinib abhängig sein. Bei ALK-positiven Patienten wird der Erstlinienstandard Crizotinib durch Alectinib abgelöst.

EGFR-TKI plus Chemotherapie zeigt robusten Überlebensvorteil

Ein Standard in der Erstlinientherapie des EGFR-mutierten NSCLC ist der EGFR-TKI Gefitinib (Iressa®) als Monotherapie. Atsushi Nakamura aus Sendai, Japan, präsentierte die finale Überlebensanalyse der NEJ009-Studie, in der Gefitinib gegenüber Gefitinib plus Carboplatin/Pemetrexed (Tripelkombination) verglichen wurde (1). Bereits die Phase-II-Studie NEJ005 zeigte für die Tripelkombination eine vielversprechende Wirksamkeit (Sugawara S et al., Ann Oncol. 2015). In der unverblindeten Phase-III-Studie NEJ009 wurden 341 Patienten mit einem neu diagnostizierten EGFR-mutierten NSCLC im Stadium IIIB/IV und mit einem guten ECOG-Performance-Status (PS 0–1) eingeschlossen. Im sorgfältig geplanten Studienprotokoll war vorgeschrieben, dass Patienten im Gefitinib-Monotherapie-Arm bei Progression die gleiche Kombinationstherapie erhalten sollten. Somit wurden die Tripelkombination und deren sequenzielle Gabe schliesslich miteinander verglichen. Primäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben bis zum ersten Progress (PFS1), bis zum zweiten Progress (PFS2) und Gesamtüberleben (OS). Dabei entsprach das PFS2 in dieser Studie einem Vergleich zwischen der Zeit bis zum ersten Progress (PD1) unter Tripelkombination (= PFS1) und der Zeit bis zum zweiten Progress (PD2) unter sequenzieller Therapie (= PFS1 + PFS2). Studiendesign und Endpunkte sind zum besseren Verständnis in der *Abbildung* grafisch dargestellt.

Tripelkombination: deutlich verlängertes Überleben

Im Ergebnis war das PFS1 unter der Tripelkombination signifikant länger als unter Gefitinib-Monotherapie (20,9 vs. 11,2 Monate, HR: 0,49; $p < 0,001$). Die objektive Ansprechrates betrug 84% gegenüber 67,4%. Im PFS2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen (20,9 vs. 20,7 Monate; HR: 0,97; $p = 0,77$). Eine klinisch relevante Beobachtung war, dass die Patienten nach der sequenziellen Therapie deutlich häufiger einen schlechteren ECOG-PS hatten als Patienten nach der Tripelkombination (PS 2: 14,8 vs. 8,9%; PS 3–4: 8,6 vs. 2,9%). Als sicherlich grösste Überraschung aber zeigte sich auch im Gesamt-

überleben für die Tripelkombination eine statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Überlegenheit gegenüber der sequenziellen Therapie – mit einem medianen OS von 52,2 Monaten versus 38,8 Monate (HR: 0,52; $p = 0,013$). Allerdings wurden keine Daten zur Postprogressionstherapie präsentiert, zumal immerhin 31 Monate zwischen dem PFS2 (21 Monate) und dem OS (52 Monate) liegen. Eine diesbezügliche Beurteilung der Daten ist deshalb eingeschränkt.

Die Verträglichkeit der Tripelkombination war insgesamt mit der zu erwartenden additiven Hämatotoxizität der Chemotherapie akzeptabel. Die Therapieabbruchraten wegen Nebenwirkungen waren ähnlich (10,7 vs. 9,9 %).

Die Tripelkombination Gefitinib plus Carboplatin/Pemetrexed stellt für das metastasierte EGFR-mutierte NSCLC damit eine neue Erstlinienoption dar, die für einige Patienten sicher in Betracht gezogen werden sollte. Hier könnten etwa eine hohe Tumorlast, ein hoher Remissionsdruck oder bestehende Ko-Mutationen ein Entscheidungskriterium für die Tripelkombination sein.

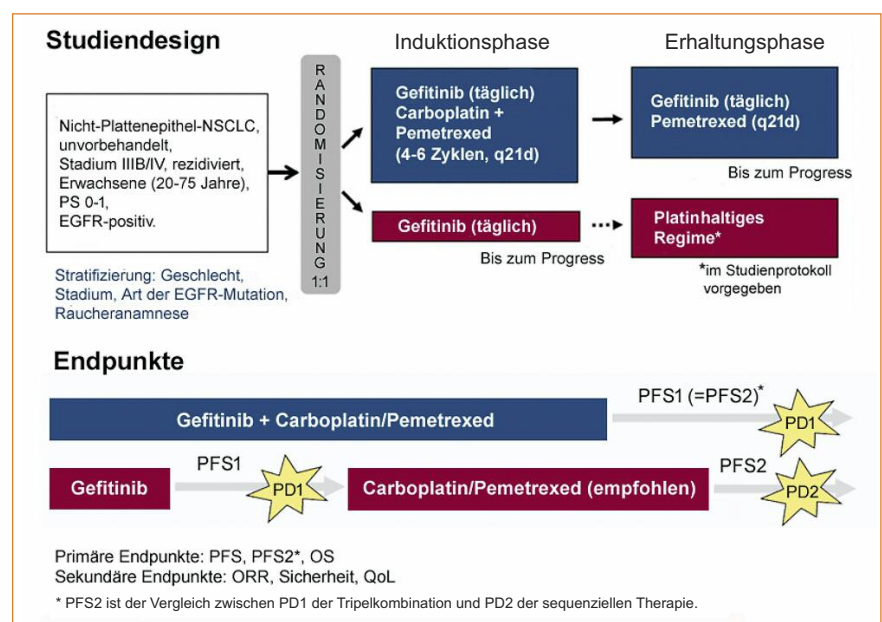


Abbildung: NEJ009-Studie: Studiendesign und Endpunkte (adaptiert nach [3])

PFS = progressionsfreies Überleben; PD = Progression; ORR = objektive Ansprechrates; QoL = Lebensqualität; PS = Performance Status; q21d = alle 3 Wochen.

Dacomitinib ist Gefitinib überlegen, aber toxischer

Toni Mok aus Hongkong, China, präsentierte die finale Auswertung der ARCHER-1050-Studie, in der sich erstmals in einer Phase-III-Studie der Erstgenerations-TKI Gefitinib «head-to-head» mit dem Zweitgenerations-TKI Dacomitinib in der Erstlinie messen sollte (2).

452 Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen erhielten randomisiert entweder Dacomitinib (45 mg/Tag, n = 227) oder Gefitinib (250 mg/Tag, n = 225). Patienten mit Hirnmetastasen wurden nicht eingeschlossen. Die Daten zum PFS (Datenschnitt 29. Juli 2016) wurden schon im letzten Jahr publiziert und zeigten für Dacomitinib eine signifikante Verlängerung des medianen PFS auf 14,4 Monate gegenüber 9,2 Monate unter Gefitinib (HR: 0,59; p < 0,0001) (3). Die jetzt vorgestellte OS-Analyse war nach dem Auftreten von mindestens 201 Todesfällen geplant. Nach einem medianen Follow-up von 31,3 Monaten (Datenschnitt 17. Februar 2017) waren insgesamt 220 Todesfälle aufgetreten, 103 in der Dacomitinib-Gruppe und 117 in der Gefitinib-Gruppe.

Das mediane OS betrug unter Dacomitinib 34,1 Monate und unter Gefitinib 26,8 Monate. Damit war das Mortalitätsrisiko signifikant (um 24%) niedriger (HR: 0,76; p = 0,044). Allerdings bestand die Studienpopulation zu 75% aus Asiaten. Aber auch in der Subgruppe der Nichtasiaten war Dacomitinib signifikant wirksamer als Gefitinib (HR: 0,72). Alle anderen Subgruppen profitierten ebenfalls von Dacomitinib inklusive Patienten mit den sensitivierenden Mutationen Exon-19-Deletion (exon19del) und L858R-Punktmutation in Exon 21 (exon21-L858R), die bei einer EGFR-TKI-Therapie mit einer günstigeren Prognose verbunden sind. Die höhere Effektivität von Dacomitinib war allerdings mit einer höheren Toxizität verbunden. Dosisreduktionen von Dacomitinib waren bei 66,6% der Patienten notwendig (vs. 8,0%). Im Vordergrund standen Diarrhö (8,8 % Grad ≥ 3), akneiforme Dermatitis (13,7%), Paronychie (7,5%) und Stomatitis (3,5%).

Erlotinib plus Bevacizumab bleibt ebenfalls Option

Nach positiven Daten der japanischen Phase-II-Studie JO25567, die eine Überlegenheit der Kombination Erlotinib (Tarceva®) mit Bevacizumab (Avastin®) gegenüber Erlotinib alleine bei 154 NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen bezüglich PFS (median 16,0 vs. 9,7 Monate; HR: 0,54; p = 0,0015) bei jedoch gleichem Gesamtüberleben gezeigt hatte (4), wurde diese Kombination ebenfalls als Therapiealternative für NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutationen zugelassen.

Auf dem ASCO wurde von Noboru Yamamoto aus Tokio ein Update dieser Studie vorgestellt (5). Das PFS war im Kombinationsarm der Monotherapie weiterhin signifikant überlegen (median 16,4 vs. 9,8 Monate; HR: 0,52; p = 0,0005). Das mediane OS unterschied sich auch weiterhin nicht signifikant (47,0 vs. 47,4 Monate; HR: 0,81; p = 0,33). Die Mehrzahl (ca. 85%) der Patienten in beiden Armen erhielt nach Beendigung der Studie weitere Therapien. Die additive Toxizität der Kombination war durch die Zugabe von Bevacizumab relativ hoch, vor allem von Grad-3-Hypertonien (61 vs. 12%). Die Kombination Erlotinib plus Bevacizumab ist eine zugelassene Option und wird derzeit auch in Phase-III-Studien untersucht.

Alectinib etabliert sich bei ALK-Translokation

Bei ALK-positiven NSCLC-Patienten zeigte die ALEX-Studie für Alectinib (Alecensa®) verglichen mit Crizotinib (Xalkori®) eine signifikante Reduktion des Progressionsrisikos um 53% (medianes PFS: nicht erreicht vs. 11,1 Monate; p < 0,0001).

Jetzt stellte David Camidge aus Denver, USA, die aktualisierten Daten nach weiteren zwei Jahren vor. Danach war das Risiko einer Progression um signifikante 57% geringer bei einem medianen PFS von 34,8 Monaten in der Alectinib-Gruppe (n = 152) versus 10,9 Monate in der Crizotinib-Gruppe (n = 151). Bei Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (etwa 40% der Patienten) betrug der Unterschied im medianen PFS 27,7 Monate versus 7,4 Monate (HR: 0,35) und bei Patienten ohne Hirnmetastasen 34,8 vs. 14,7 Monate (HR: 0,47). Die Daten zur

Überlebenszeit sind durch die noch relativ kurze Nachbeobachtungszeit und eine mögliche Zweitlinientherapie mit Alectinib im Kontrollarm zurzeit nur begrenzt aussagekräftig. Daten zur Postprogressionstherapie wurden nicht präsentiert. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 1. Dezember 2017 waren im Alectinib-Arm 28,3% und im Crizotinib-Arm 31,8% der Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen noch nicht erreicht, die Unterschiede waren nicht signifikant (HR: 0,76). In den Kaplan-Meier-Kurven läuft der Alectinib-Arm in den ersten 6 Monaten etwas unterhalb des Crizotinib-Arms, dann laufen die Kurven parallel und separieren sich nach etwa 15 Monaten zugunsten von Alectinib. Die Remissionsraten waren ähnlich hoch (82,9 vs. 75,5 %), die Patienten im Alectinib-Arm sprachen aber deutlich länger auf die Therapie an (median 33,1 vs. 11,1 Monate). Schwere Nebenwirkungen im Grad 3 bis 5 traten bei 41% der Patienten unter Alectinib versus 51% unter Crizotinib auf.

Alectinib ist derzeit der wirksamste und bestverträgliche der bisher zugelassenen ALK-Inhibitoren. Zusammen mit der besonders hohen Wirksamkeit im ZNS kann Alectinib als neuer Erstlinienstandard bei ALK-positiven NSCLC-Patienten betrachtet werden. ■

Gerhard Emrich

Referenzen:

1. Nakamura A et al.: Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). ASCO-Jahrestagung 2018, Abstr. 9005.
2. Mok T et al.: Dacomitinib (daco) versus gefitinib (gef) for first-line treatment of advanced NSCLC (ARCHER 1050): Final overall survival (OS) analysis. ASCO-Jahrestagung 2018, Abstr. 9004.
3. Wu YL et al.: Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(11): 1454–1466.
4. Seto T et al.: Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1236–1244.
5. Yamamoto N et al.: Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival follow-up results of JO25567. ASCO-Jahrestagung 2018, Abstr. 9007.