

Fortgeschrittene NSCLC mit Treibermutation

Heutige Optionen bei ALK- und ROS-positiven Karzinomen im Stadium IV

Auf einer Educational Session während des diesjährigen ELCC erläuterten europäische Opinion-Leader den Stand derzeitiger Therapieoptionen bei nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) mit Treibermutationen («oncogen-driven»). Bezüglich der ALK- und der ROS-positiven NSCLC resümierte und kommentierte Dr. med. Thomas Newsom-Davis, London, neuere Studienresultate im Hinblick auf die aktuelle ESMO-Guideline (1), das auch im Vergleich zur amerikanischen NCCN-Guideline.

Dr. Newsom-Davis berichtete in seinem Vortrag über die letztjährigen Entwicklungen nach Zulassung von Crizotinib (Xalkori®) als erstem ALK-Hemmer bei fortgeschrittenem NSCLC mit ALK-Translokation (Anaplastic-Lymphoma-Kinase-positiv; «ALK-positiv»). Crizotinib dient in den Studien ab 2015 als Referenztherapie für ALK-Hemmer der zweiten Generation – Ceritinib (Zykladia®), Alectinib (Alecensa®), Brigatinib (u.a. in der EU bereits zugelassen unter dem Handelsnamen Alunbrig®) und künftig Loratinib (CHMP-Zulassungsempfehlung).

Erst- und Next-Generations-TKI bei ALK-positivem NSCLC

In der PROFILE-1014-Studie (2) hatte sich gezeigt, dass Crizotinib gegenüber der Chemotherapie in der Erstlinie ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS 10,9 vs. 7 Monate; HR: 0,45) bewirkte, aber nach 5 Monaten kein verlängertes Gesamtüberleben (OS) zeigte. Ein Update 2018 (3) ergab dann, dass das OS verlängert wird, wenn nach Chemotherapie der ALK-TKI eingesetzt wird (Cross-over); das längste OS hatten mit Crizotinib behandelte Patienten, die einen weiteren ALK-TKI erhielten.

In den letzten Jahren zeigte sich unter Behandlung mit den neueren ALK-TKI Ceritinib, Alectinib und Brigatinib gegenüber Crizotinib ein verlängertes PFS bei besserer Verträglichkeit. Wesentlich ist dabei auch, dass die drei neuen Substanzen eine ZNS-Wirkung entfalten (wichtig aufgrund der häufigen Hirnmetastasen bei NSCLC im Stadium IV).

Die ASCEND-4-Studie (4) verglich Ceritinib mit Chemotherapie und kam zu einem verdoppelten medianen PFS für Ce-

ritinib von 16,6 Monaten (vs. 8,1 Monate) und einer Gesamtansprechrate (ORR) von 72,5% (vs. 26,7%).

Die ALEX-Studie (5) verglich Alectinib

dann mit Crizotinib und erreichte ein medianes PDF unter Alectinib von 34,8 Monaten (vs. 10,9 Monate) und eine ORR von 82,9% (vs. 75,5%).

Die Phase-III-Studie ALTO-1L (6) verglich Brigatinib mit Crizotinib, hier wurde das mediane PFS unter Brigatinib «nicht erreicht» (unter Crizotinib betrug das mPFS 9,8 Monate), es wurde eine HR von 0,49 ermittelt. Die ORR betrug 71% (vs. 60%) (siehe auch Kasten 1).

Zur Wirkung bei Hirnmetastasen: In der ALEX-Studie betrug die HR bezüglich

Kasten 1:

ALTA-1L: Brigatinib versus Crizotinib – erste Interimsanalyse bei ALK-positiven Tumoren

Raffaele Califano berichtete über die ersten Ergebnisse der ALTA-1L-Studie* bei nicht TKI-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Bei einigen (29 bzw. 30%) Patienten bestanden asymptomatische ZNS-Metastasen. In der offenen Multizenterstudie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 (Brigatinib/ Crizotinib) randomisiert, es wurden insgesamt 275 Patienten eingeschlossen (n = 137/138). Beim Cut-off am 19. Februar 2018 betrug der mediane Follow-up 11,0/9,3 Monate, das PFS erreichte 99 Monate. Brigatinib traf den vorbestimmten primären Endpunkt für eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Crizotinib: Das PFS, verblindet durch ein unabhängiges Komitee bestimmt, war verdoppelt (HR: 0,49; 95%-KI: 0,33–0,74), so die Zahlen von Califano am ELCC. Das PFS unter Brigatinib wurde «nicht erreicht», unter Crizotinib betrug es 9,8 Monate.

Zu den Nebenwirkungen ≥ Grad 3 gehörten unter Brigatinib erhöhte Blutkreatinphosphokinase (16,2%), und -lipase (13,2%) sowie unter Crizotinib erhöhte Alanin-Aminotransferase (9,5%) und Aspartat-Aminotransferase (5,8%) und -lipase (5,1%). Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 11,8% (vs. 8,8%).

hir

* Califano R et al.: 1060 – Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial. ELCC #1060 bzw. (6).

Kasten 2:

PROFILE-1001: Aktuelle OS-Daten unter Crizotinib bei ROS1-positiven Tumoren

In der laufenden Phase-I-Studie hatte Crizotinib bei einer ersten Analyse ein deutliches Therapieansprechen bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit ROS1-Translokation gezeigt. Es zeigte sich eine ORR von 72% und ein schnelles und anhaltendes Ansprechen (mediane Dauer 18 Monate), was bereits 2014 von AT Shaw konnte (NEJM 2014; 371: 1961). Alice Shaw präsentierte am ELCC 2019 die Überlebens- und die aktualisierten Sicherheitsdaten nach mehr als 3 Jahren zusätzlichem Follow-up*:

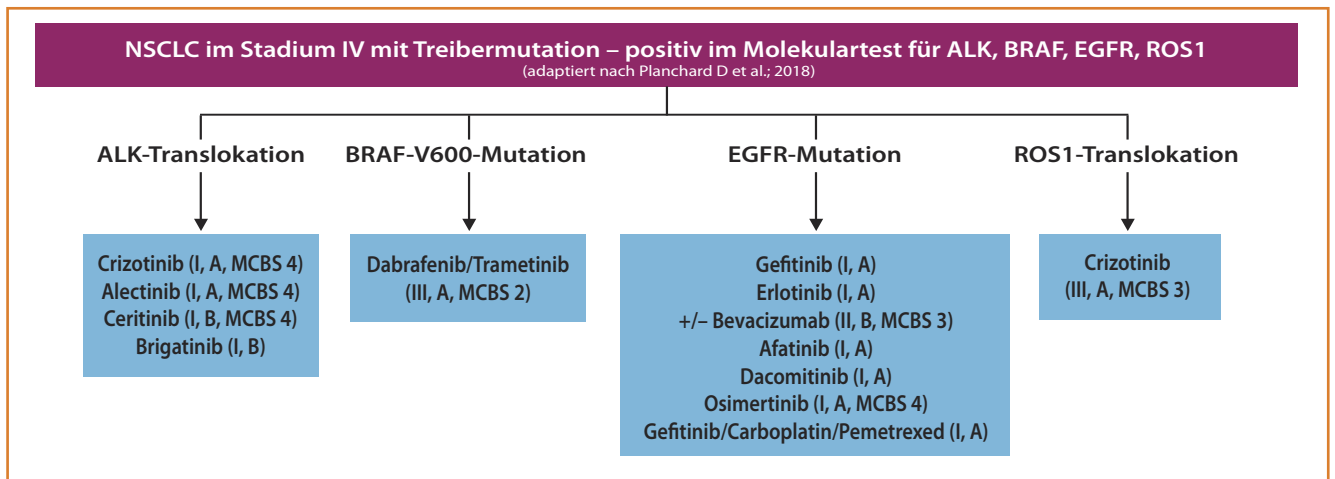
Zwischen Oktober 2010 und Juni 2018 wurden 53 Patienten mit Crizotinib behandelt, die mittlere Therapiedauer betrug 22 Monate. Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs am 30. Juni 2018 waren 12 (22,6%) Patienten noch in Behandlung.

Es kam zu 26 Todesfällen (49,1%) in einem medianen Follow-up-Zeitraum von 63 Monaten. Das mittlere OS betrug 51 Monate (95%-KI: 29–NR), und die Wahrscheinlichkeiten des Überlebens betragen 78,8% nach 12 Monaten, 67,0% nach 24 Monaten und 50,7% nach 48 Monaten.

Auch in diesem Langzeitverlauf wurden keine neuen Toxizitäten beobachtet. Es kam auch nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

hir

* Shaw A et al.: Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): Overall survival (OS) and updated safety from PROFILE 1001. ELCC 2019; #1070.



des intrakraniellen PFS 0,40, in der ALTO-1L-Studie sogar 0,27.

Zweitlinientherapien und Sequenzen

Nach Oligoprogression empfiehlt die ESMO-Guideline Lokalthherapie und die Fortsetzung der TKI-Behandlung. Bei Krankheitsprogression (systemic progression) werden nach Crizotinib-Gabe in der Erstlinie entweder Ceritinib oder Alectinib empfohlen. Sofern bereits in der Erstlinie ein Zweitgenerations-ALK-TKI verabreicht wurde, empfiehlt die ESMO Brigatinib oder Lorlatinib (auch wenn noch nicht zugelassen).

Die amerikanische NCCN sieht in ihrer neuesten Empfehlung (Januar 2019) für die Erstlinientherapie bereits Alectinib vor und in der Zweitlinie bei Krankheitsprogression bei einer einzelnen Metastase (isolated lesion) die Therapiefortsetzung plus Lokalthherapie und bei multiplen Metastasen die Gabe von Lorlatinib oder Chemotherapie.

Zu klären bleibt die Frage: Was folgt nach einem ALK-TKI der zweiten Generation: Brigatinib oder Lorlatinib? Der Drittgenerations-TKI Lorlatinib wies in einer Phase-II-Studie (7) bei seinem primären Endpunkt, Gesamt- und intrakranielles Ansprechen (ORR bzw. intrakranielle ORR), deutliche Wirksamkeit mit einer ORR zwischen 31 und 47% (je nach Vortherapie) und eine intrakranielle ORR von 63% auf.

Therapie bei ROS-1-Translokation

Dr. Newsom-Davis ging weiter auf Behandlungsoptionen bei fortgeschrittenem NSCLC mit ROS1-Translokation (c-ros oncogene 1) ein. Bei dieser seltenen Treibermutation geben die europäischen und amerikanischen Guidelines ähnliche Empfehlungen: In der Erstlinie werden Crizotinib oder Ceritinib empfohlen. Für die Zweitlinie, sofern noch kein TKI gegeben wurde, wird Crizotinib (ggf. Ceritinib von NCCN) empfohlen, bei vorgängiger TKI-Gabe die Chemotherapie. Die NCCN empfiehlt bereits alternativ Lorlatinib.

Bei kleinen Patientenzahlen hatten vier Studien (PROFILE-1001, ACSE, EUROS-3, Wu X et al.) mit Crizotinib (Studien in Phase I, II bzw. im retrospektiven Design) mediane PFS zwischen 5,5 und 19,2 Monaten und mediane OS von 17,2 bis «nicht erreicht» (in 3 Studien) ergeben. Entsprechende Resultate ergab eine kleine Studie unter Ceritinib mit einem medianen OS von 24 Monaten (siehe Kasten 2).

Hat die Immuntherapie hier einen Platz?

Prof. Julien Mazières, Toulouse/Frankreich, erläuterte die Rolle von Checkpoint-Inhibitoren bei fortgeschrittenem NSCLC mit Treibermutationen. Bei ALK- und ROS1-positiven Tumoren zeigten bisherige Studien kein Ansprechen einer Monotherapie – dies betraf sowohl die

Gabe (von Nivolumab) vor der TKI-Erstlinien- als auch die Gabe nach der TKI-Zweitlinientherapie (u.a. [8]). Die Kombination verschiedener ALK-TKI mit Immuntherapien bei TKI-naiven Patienten brachte dagegen teilweise hohe ORR bis 86%, dies in kleinen Studien (unter Alectinib/Atezolizumab; Lorlatinib/Avelumab).

Insgesamt wird aber derzeit noch keine Empfehlung für eine Immuntherapie bei ALK- oder ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC gegeben. ■

Bärbel Hirrlé

Quelle:

«NSCLC Stage IV oncogenic addicted disease», Educational Session, ELCC, Genf, 10. April 2019. Vortrag Dr. med. Thomas Newsom-Davis: «Current treatment algorithms for ALK+ and ROS1+ patients».

Referenzen:

1. Planchard D. et al.: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol*, Published: 30. Januar 2019. Aktualisierte Version: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy474> (korr./ergänzte Version). Erstpublikation: *Annals Oncol* 2018; 29 (4): 192–237.

Studien:

2. Solomon B et al.; *NEJM* 2014; 371: 2167.
3. Solomon BJ et al.; *JCO* 2018; 36: 2251.
4. Soria JC et al.; *Lancet* 2017; 389: 917.
5. Peters S et al.; *NEJM* 2017; 377: 829.
6. Camidge DR et al.; *NEJM* 2018; 379: 2027.
7. Solomon BJ et al.; *Lancet Oncol* 2018; 19: 1654.
8. Pan X et al.; ELCC 2019; Poster #139P.