

Fortgeschrittenes, ALK-positives NSCLC

TKI der zweiten Generation verdreifacht das PFS in der Erstlinientherapie

Beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit ALK-Translokation hat sich Alectinib als hoch überlegen gegenüber der älteren Referenzsubstanz Crizotinib erwiesen. Die Vergleichsstudie ALEX hatte in erster Analyse bereits ein deutlich verlängertes PFS bei zuvor unbehandelten Patienten ergeben; jetzt wurden bei verlängertem Follow-up die medianen PFS-Daten mit 34,8 (vs. 10,9) Monaten noch übertroffen. Eine Subgruppenanalyse zeigte zudem, dass bei einer ELM4-ALK-Fusionsvariante die Wirksamkeit nicht beeinflusst ist.

Alectinib, ein selektiver und hoch potenter Hemmer der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) der neueren Generation hatte zunächst eine gute Wirksamkeit bei NSCLC-Patienten gezeigt, deren Krankheit unter Crizotinib fortgeschritten war. In der Phase-III-Studie ALEX hatte die Substanz dann eine überlegene Wirkung auch in der Erstlinientherapie gegenüber der Referenzsubstanz in der ersten Auswertung (Daten-Cut-off: Februar 2017) demonstriert.

ALEX-Studie mit Alectinib versus Crizotinib

Die internationale Studie randomisierte 303 Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium III oder IV im Verhältnis 1:1 zu Alectinib (2 × täglich 600 mg) oder Crizotinib (250 mg) bis zu Krankheitsprogression, nicht akzeptierter Toxizität, Therapieabbruch oder Tod. In dieser Studie erreichte das Studienpräparat seinen primären Endpunkt. Bereits zu diesem Zeitpunkt (medianes Follow-up 18,6 Monate) betrug das von den Studienärzten bestimmte progressionsfreie Überleben (PFS) unter Crizotinib 11,1 Monate und

war unter Alectinib nicht erreicht (Hazard Ratio für Krankheitsprogression: 0,47; 95%-KI: 0,34–0,65).

Die ALK-positive Erkrankung ist durch ein Onkogen-Rearrangement gekennzeichnet, das zu einer strukturellen Chromosomenveränderung und einer Expression von ALK-Fusionsproteinen führt. Der häufigste ALK-Fusionspartner ist das Echinoderm-Microtubule-Associated-Protein-Like-4-Gen» (EML4-ALK), das, so verschiedene Hinweise, möglicherweise den Therapieeffekt des ALK-Hemmers beeinflussen kann. Aus diesem Grund wurden Patienten mit dieser Genvariante einer Subgruppenanalyse zugeführt.

Zur Bestimmung der EML4-ALK-Variante wurden Biomarkerproben aus Plasma und Gewebe mittels Next-Generation-Sequencing analysiert.

Langzeit-Follow-up: PDF liegt bei 34,8 Monaten bei weiter besserer Verträglichkeit

Nach weiteren 10 Monaten (Cut-off: Dezember 2017) wurde die Daten erneut ausgewertet: Hier zeigte sich, dass die

überlegene Wirkung von Alectinib (gegenüber Crizotinib) noch grösser war – mit einem medianen PFS von 34,8 versus 10,9 Monaten (ITT-Population). Die Hazard Ratio betrug 0,43 (0,32–0,58). Bei Patienten mit ZNS-Metastasen bei Studienbeginn betrug das mediane PFS unter Alectinib 27,7 Monate (9,2 bis «nicht erreicht») versus 7,4 Monate (6,6–9,6). Die Gesamtansprechrate war unverändert wie in der ersten Auswertung (ORR: 82,9% vs. 75,5%). Entsprechendes galt für die Ansprechdauer (DOR 33,1 vs. 11,1 Monate).

ELM4-ALK-Fusionen wurden bei 129 Plasmaproben und 124 Gewebeproben gefunden. Bei der Subgruppenanalyse ergab sich, dass die Varianten 1, 2, 3/ab weder das PFS noch die Gesamtansprechrate noch die Ansprechdauer beeinflussten.

Ein weiterer Pluspunkt war, dass trotz der wesentlich längeren Behandlungsdauer mit Alectinib (27,0 Monate), verglichen mit Crizotinib (10,8 Monate), das Nebenwirkungsprofil von Alectinib günstiger war.

hir

Quelle:

Camidge DR et al.: Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* 2019 Jul; 14 (7): 1233–1243.