

27. September 2017

---

## Langzeitdaten zur Erstlinien-Behandlung mit Crizotinib bestätigen Wirksamkeit beim ALK-positivem NSCLC

**Patienten mit fortgeschrittenem ALK\*-positivem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben heute dank zielgerichteter Therapien deutlich verbesserte Aussichten auf ein langes Gesamtüberleben. Die Erstlinien-Behandlung mit Crizotinib (Xalkori®) hat sich dabei für diesen Patientenkreis als hocheffektiv erwiesen. Dies bestätigen aktuelle Daten aus der Zulassungsstudie PROFILE 1014 zum Overall Survival (OS) als sekundärem Endpunkt, die auf dem diesjährigen Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) erstmals vorgestellt wurden (1).**

Nach einem medianen Follow-up von 46 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben für Patienten, die in der Erstlinie mit Crizotinib behandelt wurden, nicht erreicht (95%-KI: 45,8 Monate, nicht erreicht). Für Patienten unter Chemotherapie lag das mediane Gesamtüberleben bei 47,5 Monaten (95%-KI: 32,2 Monate, nicht erreicht). Die Ergebnisse weisen für Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, ein numerisch höheres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten unter Chemotherapie auf, auch wenn die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde (HR 0,760 (95%-KI: 0,548; 1,053);  $p=0,0978$ ).

Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist der Crossover-Effekt zu berücksichtigen: Die deutliche Mehrzahl der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm (84%) erhielt nach Progress eine Behandlung mit Crizotinib. Eine Datenauswertung, die die Auswirkungen des Crossovers berücksichtigt, zeigt ein längeres OS für Patienten unter Crizotinib als für Patienten unter Chemotherapie (HR: 0,346 (95%-KI: 0,081; 0,718)), wenn ein Therapiewechsel nicht möglich gewesen wäre.

Bereits beim primären Endpunkt, dem progressionsfreien Überleben (PFS), dem Tumoransprechen sowie bei der Verbesserung wesentlicher lungenkrebsassoziierter Symptome hatten sich Vorteile von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie gezeigt (2). „Mit der finalen Auswertung der PROFILE 1014 ist Crizotinib nun der bisher einzige ALK-Inhibitor, für den auch reife Daten zum Gesamtüberleben aus einer großen randomisierten Phase 3-Studie vorliegen“, erläutert Dr. Hagen Krüger, medizinischer Direktor von Pfizer Oncology in Deutschland. „Patienten, die nach Crizotinib im Therapieverlauf spezifische Tyrosinkinase-Inhibitoren der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) erhalten hatten, zeigten in der Studie das längste Überleben. Diese Erkenntnis verdeutlicht erneut den großen Beitrag, den zielgerichtete Therapien zum wachsenden Behandlungserfolg bei vielen ALK-positiven NSCLC-Patienten in den vergangenen Jahren geleistet haben.“

Die neuen Daten belegen Erkenntnisse früherer Analysen, wonach die Therapiefolge entscheidend für ein längeres OS sein kann (3). Dabei hat sich die Behandlung mit Crizotinib in Erstlinie sowie anschließender Behandlung mit weiteren verfügbaren ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) als besonders effektiv für ein langes Überleben erwiesen. So ergaben retrospektive Auswertungen von Patientendaten deutliche Vorteile einer Therapie mit Crizotinib und anschließender Behandlung mit weiteren verfügbaren ALK-TKIs sowohl hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens (3,4,5). Die optimale Therapiefolge hängt auch von der Bildung von Resistenzmutationen ab, die nach anfänglichem Ansprechen auf die Behandlung mit TKIs zu einer erneuten Progression des ALK-positiven NSCLC führen. Unter sekundären ALK-TKIs entstehen vergleichsweise häufiger Resistenzmutationen, die zurzeit nicht effektiv mit einer weiteren ALK-spezifischen

Therapie behandelt werden können (6).

Die Phase 3-Studie PROFILE 1014 war vor rund zwei Jahren Grundlage für die Zulassungserweiterung von Crizotinib innerhalb der EU als Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC. Seitdem hat sich Crizotinib für diese Indikation zum Therapiestandard entwickelt und wird als Erstlinie in den Leitlinien empfohlen (7). Als erster und einziger TKI ist das Medikament darüber hinaus auch zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem ROS1\*\*<sup>+</sup>-positivem NSCLC ab der Erstlinie zugelassen (8). Um von einer zielgerichteten Therapie zu profitieren, ist eine frühe genetische Tumortestung auf die Treibermutationen Voraussetzung (9).

\* ALK: Anaplastische Lymphomkinase

\*\* ROS1: Gen der Protoonkogen-Tyrosinproteinkinase ROS

Quelle: Pfizer

### Literatur:

(1) Mok T et al (Abstract). ESMO, Madrid, 08.-12. September 2017; LBA50.

(2) Solomon, B.J., Mok, T., Kim, D.W. et al, First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:2167-2177.

(3) Gainor JF et al. Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential crizotinib and ceritinib. *Clin Cancer Res.* 2015;21(12):2745-52.

(4) Duruisseaux M et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1320 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 27.02.2017.

(5) Watanabe S, et al. Progression-free and overall survival of patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated sequentially with crizotinib and alectinib. *Clin\_Lung Cancer.* 2016.

(6) Gainor JF et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and -Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discovery* 2016; 10:1119-1133.

(7) <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>, abgerufen am 17.08.2017

(8) XALKORI® Fachinformation.

(9) DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand April 2017. Abrufbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.