

20. März 2019

---

## Personalisierte Therapie des NSCLC: Empfehlung zur Erst- und Zweitlinientherapie

**Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom wird in Deutschland jährlich bei über 17.000 Frauen und mehr als 33.000 Männern neu diagnostiziert (1). Im Rahmen des Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie stellte Prof. Dr. med. Wolfgang Brückl, Nürnberg, neue Therapieoptionen vor. Unter dem Titel „Ein Rennen über mehrere Runden“ diskutierte Brückl die von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ausgesprochene Empfehlung zur Erstlinientherapie von ALK+ NSCLC-Patienten. Die Therapieempfehlung der DGHO (2) basiert auf den Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ALEX, die zu dem Ergebnis gelangte, dass Alectinib den wirksamsten und bestverträglichen ALK-Inhibitor darstellt.**

### **Kasuistik einer ALK+ NSCLC-Patientin**

Zu Beginn seines Vortrags stellte Brückl den Fall einer 1981 geborenen Frau vor, die im Alter von 35 Jahren eine NSCLC-Diagnose erhielt. Zu diesem Zeitpunkt litt die Patientin, Verkäuferin, Nie-Raucherin, verheiratet, 3-jähriges Kind, bereits seit 9 Monaten an rezidivierenden bronchopulmonalen Infekten, die unter Antibiotika-Gabe keine Besserung zeigten. Bei der Untersuchung wurde in der Lunge ein muzinöses Adenokarzinom mit einer EML4-ALK-Translokation gefunden. Die Patientin zeigte keine neurologischen Symptome. Im März 2016 wurde eine Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapie mit Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) eingeleitet. Nach 3 Jahren weist die Patientin einen guten Allgemeinzustand auf, ist wieder berufstätig, aktiv in ihrer Freizeit und zeigt auf die ambulant verabreichte Medikation nur geringe Nebenwirkungen. „Es gibt mehrere solcher Fälle, bei denen die Patienten, obwohl sie bereits metastasiert waren, einen ähnlichen Verlauf zeigten, wie diese Patientin“, sagte Brückle. „Trotzdem werden die meisten Patienten irgendwann progredient“, merkte Brückle an, weshalb die Behandlung des ALK+ NSCLC ein „Rennen über mehrere Runden ist.“

### **Wirkmechanismus**

Mit Bezug auf die ALEX-Studie erläuterte Brückle den Wirkmechanismus von Alectinib: „Wirkstoff-Efflux-Transporter-Proteine wie P-gp und BCRP befördern Wirkstoffe in die Blutbahn zurück. Im Gegensatz zu Crizotinib ist Alectinib kein Substrat für P-gp und zeigt ein hohes Hirn-Plasma-Verhältnis, weshalb die Alectinib-Konzentration im Liquor annähernd vergleichbar mit der freien Konzentration im Plasma ist.“

Die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie ALEX (n=303) schloss Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK+ NSCLC ein, wobei Hirnmetastasen erlaubt waren. Die Patienten erhielten 2x täglich 600 mg Alectinib p.o. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) (gemäß RECIST 1.1), das durch einen Prüfarzt beurteilt wurde. Die sekundären Endpunkte waren das PFS durch IRC, die Zeit bis zur ZNS-Progression, die Objektive Ansprechrate (ORR) und DoR, das Gesamtüberleben (OS), Sicherheit und Verträglichkeit sowie Patienten-berichtete Ergebnisse (PRO).

Das zentrale Ergebnis der Studie, die Alectinib mit Crizotinib verglich, war die Verlängerung des PFS von Patienten mit ALK-positivem NSCLC auf 34,8 Monate (3). Unter Crizotinib betrug das mediane PFS lediglich 10,9

Monate. Die Überlegenheit von Alectinib wird auch durch die Subgruppenanalysen bestätigt, sowohl bei Patienten ohne als auch mit ZNS-Metastasen (HR=0,47 bzw. 0,35) (4). „Angesichts der überlegenen Wirksamkeit steht für mich außer Frage, dass Alectinib so früh wie möglich, also als Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte“, betonte Brückl.

### **Kombinationstherapie mit Atezolizumab + Bevazizumab + Chemotherapie**

Brückl erläuterte zudem die 3-fach-Kombinationstherapie aus Atezolizumab, Bevazizumab und Chemotherapie: „Insbesondere Patienten mit Lebermetastasen, die allgemein eine schlechte Prognose haben, sprechen gut auf diese Therapie an.“ Bei Patienten, deren Leber bereits metastasiert war, wurde im Atezolizumab-Arm ein medianer OS von 4,1 Monaten beobachtet (13,2 vs. 9,1), was einer Reduktion des Sterberisikos um 46% (HR=0,54; 95%-KI: 0,33-0,88) entspricht (5).

NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom überleben im Median 4,5 Monate länger, wenn sie zusätzlich zum Bevazizumab-Chemotherapie-Regime Atezolizumab erhalten (OS: 19,2 vs. 14,7 Monate; HR=0,78; 95%-KI: 0,64-0,96;  $p=0,02$ ; medianes Follow-up: 19,7 Monate; WT-ITT-Population) (3).

### **Empfehlung zu Erst- und Zweitlinientherapie**

Sowohl Alectinib als auch Atezolizumab mit Bevazizumab und Chemotherapie erlauben eine signifikante Verlängerung des PFS. Unter Berücksichtigung der Progression vieler Patienten schloss sich Schulz der DGHO-Empfehlung, Alectinib als Erstlinientherapie einzusetzen, an, hob aber auch die hohen Ansprechraten der Atezolizumab-Kombinationstherapie hervor: „Insbesondere für Risikopatienten mit Lebermetastasen und für Patienten mit EGFR-Mutation wird sich dieses Regime als neuer Standard etablieren“, resümierte Brückl und sprach sich damit für Atezolizumab + Bevazizumab + Chemotherapie in der Zweitlinientherapie aus.

sm

Quelle: Symposium „Personalisierte Medizin beim NSCLC“, im Rahmen des 60. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, 14. März 2019, München; Veranstalter: Roche

### **Literatur:**

(1) Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der 4epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Berlin 2015.

(2) <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/alectinib/alectinib-erstlinie-dgho-stellungnahme-20180424.pdf>

(3) Socinski MA et al. J Clin Oncol 2018; 36 (suppl): Abstract 9002.

(4) Camidge DR et al. J Clin Oncol 2018; 36 (suppl): Abstract 9043.

(5) Socinski MA et al. N Engl J Med 2018; 378 (24): 2288-301.