



# Pneumoonkologie

**48** Ceritinib in der Zweitlinie beim ALK-positiven NSCLC effektiv // **49** Phase-III-Studie: Dacomitinib führt beim NSCLC zu längerem PFS als Gefitinib // **50** „Chemo- plus Immuntherapie wird zum Standard“ – Prof. Dr. med. Frank Griesinger zum Deutschen Krebskongress und mehr // **54** CME: Besondere klinische Herausforderung: ZNS-Befall bei Patienten mit NSCLC

## Ceritinib in der Zweitlinie beim ALK-positiven NSCLC effektiv

Ceritinib ist ein Tyrosinkinase-inhibitor (TKI) der neuen Generation. Er blockiert spezifisch die anaplastische Lymphomkinase (ALK). Ceritinib wirkt offenbar auch dann noch, wenn Crizotinib, der Klassiker beim ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), versagt hat.

In der nicht verblindeten Phase-III-Studie ASCEND-5 hat ein internationales Team die Wirkung von Ceritinib als Zweitlinientherapie im Vergleich zu einer Monochemotherapie untersucht. Demnach kann Ceritinib das progressions-

freie Überleben von Patienten mit einem ALK-rearrangierten NSCLC im Stadium IIIB oder IV, deren Krankheit nach 1 oder 2 platinbasierten Chemotherapien plus Crizotinib fortgeschritten war, signifikant verlängern.

231 Patienten wurden 1:1 randomisiert, wobei auch das Vorliegen von Hirnmetastasen berücksichtigt wurde. Eine Gruppe erhielt täglich 750 mg Ceritinib, die andere eine Chemotherapie (500 mg/m<sup>2</sup> Pemetrexed oder 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

Unter Ceritinib lebten die Patienten mehr als 3-mal so lang progressionsfrei wie unter der Chemotherapie (5,4 vs. 1,6

Monate; Hazard Ratio 0,49; 95 %-Konfidenzintervall 0,36–0,67;  $p < 0,0001$ ). Schwere Nebenwirkungen traten in der Ceritinib-Gruppe allerdings häufiger auf als unter der Chemotherapie (43 vs. 32 %), während behandlungsbedingte schwere Toxizitäten in beiden Gruppen gleich häufig waren (11 vs. 11 %). Auch brachen in beiden Armen ähnlich viele Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (5 vs. 7 %). Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 waren erhöhte Alaninaminotransferasespiegel (21 vs. 2 %), erhöhte  $\gamma$ -Glutamyltransferasespiegel (21 vs. 1 %) und erhöhte Aspartataminotransferasespiegel (14 vs. 1 %).

Unter Ceritinib kam es zu 15 Todesfällen, unter der Chemotherapie lediglich zu 5. Fast alle Todesfälle gingen auf die Progression der Krankheit zurück (unter Ceritinib 87 %, unter der Chemotherapie 100 %).

**Fazit:** Nach Crizotinib-Versagen verdreifacht Ceritinib das progressionsfreie Überleben von Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Allerdings erlitten die Patienten mehr schwere Nebenwirkungen als unter der Chemotherapie.

Die Frage, welche klinische Bedeutung Ceritinib neben den weiteren neuen ALK-TKI hat, bedarf weiterer Untersuchung (**Kasten 1**). *Christian Behrend*

### Kasten 1: ASCEND-5 – Welche klinische Bedeutung hat Ceritinib?

Ceritinib, der erste ALK-TKI der zweiten Generation, kann nach Crizotinib-Versagen das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zur Chemotherapie verlängern, wie sich in der ASCEND-5-Studie gezeigt hat [Shaw AT et al. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):874-86]. Allerdings hat Fengying Wu, Shanghai, China, in einem Editorial des *Journal of Thoracic Disease* [J Thorac Dis 2017;9(10):3477-9] kommentiert, dass die Wichtigkeit dieser Erkenntnis durch die rapide Entwicklung und Zulassung von weiteren ALK-TKI der zweiten Generation abgeschwächt worden sei. So werde Alectinib als Erstlinientherapie für das fortgeschrittene ALK-positive NSCLC etabliert basierend auf der ALEX-Studie [Peters S et al. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-38] und der J-ALEX-Studie [Hida T et al. *Lancet.* 2017;390(10089):29-39]. Auch zeigten Brigatinib in der ALTA-Studie [Kim DW et al. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490-8] und Lorlatinib in einer Phase-I-Studie vielversprechende Ergebnisse [Shaw AT et al. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1590-9]. Nach Meinung von Wu ist die Rolle von Ceritinib in der Zweitlinie nach Crizotinib begrenzt, ob es nach einer Alectinib-Vortherapie klinisch bedeutsam sein könne, müsse erst noch erforscht werden, schrieb er.

Von großer klinischer Bedeutung für die Behandlung von ZNS-Metastasen ist, dass ALK-TKI neuerer Generationen wie Ceritinib, Alectinib und Brigatinib eine höhere intrakranielle Aktivität zeigen. Mehr dazu lesen Sie im CME-Beitrag von Niels Reinmuth und Florian Würschmidt in diesem Heft ab S. 50 [Im Focus Onkologie. 2018;21(4):54-62]. *red.*

Shaw AT et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):874-86.