

THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN ALK-POSITIVEN NICHT-KLEINZELLIGEN LUNGENKARZINOMS

Prof. Dr. med. Martin Reck, LungenClinic Grosshansdorf

VNR: 2760909008634210019 / Gültigkeitsdauer: 27.05.2019 – 27.05.2020

1. EINLEITUNG

Lungenkrebs zählt zu den Krebsarten mit der höchsten Neuerkrankungsrate und ist Ursache für die meisten krebsbedingten Todesfälle weltweit. In Deutschland betrug im Jahr 2014 die standardisierte Erkrankungsrate 57 Männer und 29 Frauen je 100.000 Personen. Mit 24% bzw. 15% war Lungenkrebs die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen [1]. Entsprechend der zytologischen Diagnostik wird zwischen dem kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) unterschieden. Weiterhin erfolgt eine Differenzierung nach histologischen, genetischen und immunhistochemischen Parametern [2]. So weisen 4–5% der NSCLC-Patienten eine Translokation des Gens für die anaplastische Lymphomkinase (ALK) auf [3]. Diese sogenannten ALK+ NSCLC-Patienten stellen eine eigenständige Entität mit spezifischen Patientencharakteristika dar: Sie sind im Durchschnitt jünger (Median 52 Jahre vs. 64 Jahre bei ALK-Wildtyp NSCLC) und überwiegend Nieraucher oder leichte Raucher (\leq zehn Packungsjahre). Bei den meisten ALK+ Lungentumoren handelt es sich zudem um Adenokarzinome [4]. Das Vorliegen dieser genetischen Treibermutation und der resultierende Pathomechanismus ermöglichen den Einsatz gezielter Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Seit der Entdeckung der ALK-Translokation beim NSCLC im Jahr 2007 hat auf diesem Gebiet eine rasante Entwicklung stattgefunden, sodass heute eine Reihe an ALK-Inhibitoren für die Erst- und Zweitlinientherapie zugelassen ist. Ziel der vorliegenden CME ist es, den Stellenwert der molekularen Diagnostik hervorzuheben und die Therapieoptionen des ALK+ NSCLC, insbesondere die zielgerichtete Therapie, darzustellen.

2. PATHOLOGIE UND DIAGNOSTIK

2.1. Pathologie

Die Translokation des ALK-Genabschnitts erfolgt in den meisten Fällen in den Bereich des Chromosoms 2, der für EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) kodiert (Abbildung 1, Seite 4). Es kommt in der Folge zu einer Überaktivierung des resultierenden EML4-ALK-Fusionsproteins und zur Aktivierung onkogener Signalwege, die schließlich zur Entartung der Zelle führen (und die Proliferation/Metastasierung aktivieren). Während die Bruchstelle des ALK-Gens stark konserviert ist, sodass meist die zytoplasmatische Proteindomäne mit der Kinasefunktion transloziert wird, sind die Bruchstellen des EML4-Gens verhältnismäßig variabel. So können verschiedene EML4-ALK-Fusionsproteine entstehen, von denen bisher 15 Varianten beschrieben wurden [5]. Darunter treten die Varianten 1 und 3 am häufigsten auf. Es wurde zudem gezeigt, dass die Variante 3 den größten Risikofaktor für Metastasierung, Therapieversagen und ein geringes Gesamtüberleben darstellt [6]. Tritt darüber hinaus eine Co-Mutation des Tumor-Suppressor-Gens TP53 auf, so wird die Prognose nochmals schlechter, wie zwei unabhängige Studien ergaben [7, 8]. Zwar werden derzeit die Fusionsvarianten bei ALK+ NSCLC-Patienten nicht standardmäßig analysiert, doch zukünftig könnte deren Bedeutung für die Prognose und Therapiewahl zunehmen.

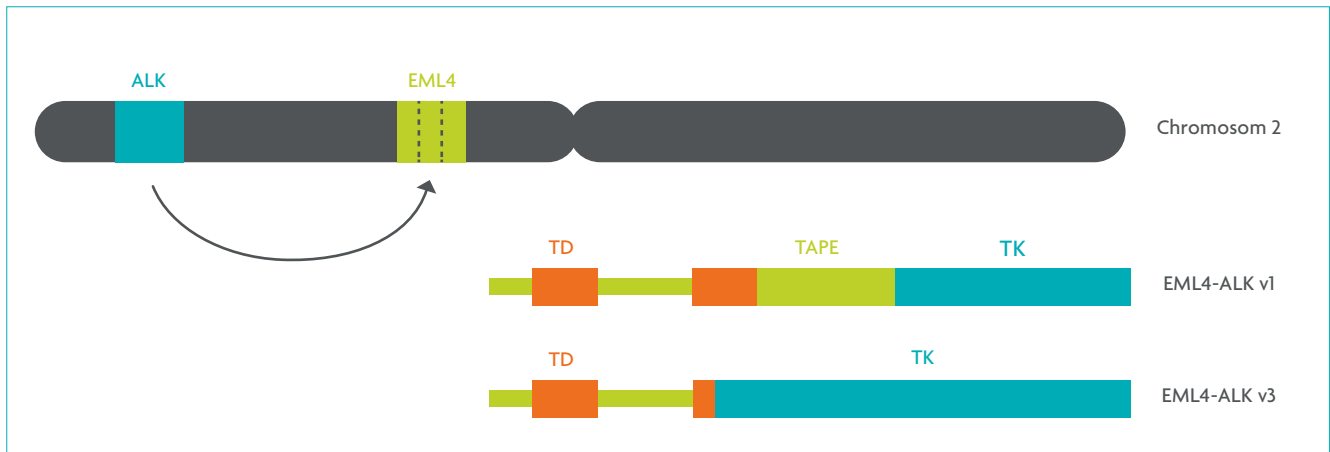


Abbildung 1: Translokation des ALK-Gens beim ALK+ NSCLC. Die Bruchstelle innerhalb des ALK-Gens ist stark konserviert. Der resultierende Genabschnitt transloziert in einen Bereich des Chromosoms 2, der für EML4 kodiert. Die EML4-Bruchstellen sind dabei variabel, sodass verschiedene EML4-ALK-Fusionsvarianten entstehen, z. B. die Varianten v1 und v3; modifiziert nach [5]. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EML4: *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*; TAPE: *tandem atypical propeller EML* Domäne; TD: Trimerisationsdomäne; TK: Tyrosinkinase-Domäne

2.2. Diagnostik

Gemäß der Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sollten alle nicht kurativ behandelbaren NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialen Karzinomen sowie Nie- und Leichtraucher mit Plattenepithelkarzinom vor Beginn der Erstlinientherapie auf eine ALK-Translokation sowie andere therapeutisch relevante genetische Veränderungen wie EGFR- und BRAF-V600-Mutationen und ROS1-Fusionen getestet werden [9]. Wie eine aktuelle Auswertung des CRISP (*clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of non-small cell lung carcinoma patients*)-Registers ergab, liegt die ALK-Testrate in Deutschland derzeit bei 70% der Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC und bei 21% der Patienten mit Plattenepithelkarzinom [10]. Das prospektive, nationale Register wurde 2015 initiiert, um *Real-life*-Daten zu Patientencharakteristika, Diagnostik und Therapie des NSCLC zu dokumentieren und zu analysieren.

Für die molekularpathologische Diagnostik von Fusionsproteinen werden von der Leitlinie die Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH), Immunhistochemie (IHC) oder Sequenzierverfahren empfohlen [9]. FISH und IHC werden direkt am Gewebeschnitt ausgeführt, während Sequenzierverfahren die Extraktion der DNA oder RNA erfordern. Bei der FISH werden Fluoreszenz-markierte komplementäre DNA-Proben genutzt, die an die chromosomale DNA binden. Dabei kann entweder ausschließlich der Bruch innerhalb des ALK-Gens oder auch die Fusion mit einem durch die Probe definierten Genabschnitt nachgewiesen werden [11]. Die IHC basiert hingegen auf dem Nachweis des überexprimierten ALK-Proteins mithilfe spezifischer, hoch-affiner Anti-ALK-Antikörper. Zu den Sequenzierverfahren zählen die Reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) und das *Next-Ge-*

neration-Sequencing (NGS), wobei letzteres zunehmend an Bedeutung gewinnt. Das NGS bietet die Möglichkeit, in Multiplex-Verfahren alle therapeutisch relevanten genetischen Alterationen parallel in einem Ansatz zu analysieren. Dabei eignet sich das RNA-basierte NGS zur Detektion der verschiedenen Fusionsgene und -varianten, wohingegen DNA-basiertes NGS den Nachweis somatischer Mutationen wie Punktmutationen und kleine Insertionen oder Deletionen ermöglicht [12]. Die gewählte Methodik sollte laut der Leitlinie folgende Kriterien erfüllen: i) Bearbeitungszeit von maximal zehn Werktagen und ii) ausreichende Sensitivität zum Nachweis von Mutationen in Geweben mit nur 10% Tumoranteil. Ein limitierender Faktor für die molekularpathologische Diagnostik ist häufig die verfügbare Gewebemenge. So wird empfohlen, eine *Liquid Biopsy* (Analyse zellfreier, zirkulierender Tumor-DNA aus Plasma) durchzuführen, wenn das Gewebe nicht für eine Diagnostik ausreicht und das Risiko einer erneuten Biopsie zu hoch ist [9].

Die molekularpathologische Diagnostik ist nicht nur vor Initiierung der Erstlinientherapie indiziert, sondern sollte auch bei einer Progression unter zielgerichteter Therapie erfolgen, um den Resistenzmechanismus zu identifizieren [2]. Resistenzen treten im Verlauf der Erkrankung bei den meisten Patienten auf und die jeweiligen zugrunde liegenden Resistenzmutationen sowie die spezifische Wirksamkeit von ALK-Inhibitoren bei Vorliegen von Resistenzmutationen ist Gegenstand aktueller Forschung (siehe Kapitel 4.5). Eine entsprechende Diagnostik ist demnach auch für die Wahl der Therapiesequenz relevant.

Neben den Resistenzen kommt beim ALK+ NSCLC der ZNS- oder leptomeningealen Metastasierung eine besondere Bedeutung zu. Bis zu 58% der Patienten sind während des Krankheitsverlaufs hiervon betroffen, häufig ist das Gehirn der erste Ort der Tumorprogression beim NSCLC. Das Auf-

treten von Hirnmetastasen ist mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert und verursacht meist eine drastische Einschränkung der Lebensqualität [13]. Ein wichtiges Kriterium für die Therapiewahl stellt daher die intrakranielle Wirksamkeit der ALK-Inhibitoren dar. Daneben ist auch eine zuverlässige bildgebende Diagnostik essenziell, wobei die Magnetresonanztomografie (MRT) laut der Leitlinie bevorzugt angewendet werden sollte [9].

3. ERSTLINIENTHERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN ALK+ NSCLC

Trotz großer Fortschritte in der Entwicklung zielgerichteter Therapien in den letzten Jahren besteht derzeit meist kein kurativer Therapieanspruch beim fortgeschrittenen ALK+ NSCLC. Gemäß der Leitlinie sollte die Erstlinientherapie mit ALK-Inhibitoren erfolgen, von denen in Europa zurzeit drei Wirkstoffe der ersten und zweiten Generation zugelassen sind [9].

3.1. Crizotinib

Der ALK-Inhibitor der ersten Generation, Crizotinib, stellte die erste zielgerichtete Therapie des ALK+ NSCLC dar und erlangte 2015 die EU-Zulassung zur Erstlinientherapie. Daneben kann dieser TKI auch für die Behandlung des ROS1+ NSCLC eingesetzt werden. Crizotinib wird in einer Dosierung von 250 mg zweimal täglich oral verabreicht (Tabelle 1) [14].

Tabelle 1: Empfohlene Dosierungen und Dosismodifikationen der zugelassenen ALK-Inhibitoren zur Therapie des ALK+ NSCLC [14].

ALK-Inhibitor	Dosis	Anzahl Tabletten pro Einnahme	Mögliche Dosismodifikationen
Crizotinib	250 mg 2x tgl.	1	1. Dosisreduktion: 200 mg 2x tgl. 2. Dosisreduktion: 250 mg 1x tgl.
Ceritinib	450 mg 1x tgl. zur selben Uhrzeit mit einer Mahlzeit	3	1. Dosisreduktion: 300 mg 1x tgl. 2. Dosisreduktion: 150 mg 1x tgl.
Alectinib	600 mg 2x tgl. zusammen mit Nahrungsmittel	4	1. Dosisreduktion: 450 mg 2x tgl. 2. Dosisreduktion: 300 mg 2x tgl.
Brigatinib	7-tägige Einleitungsphase: 90 mg 1x tgl.	1	1. Dosisreduktion Einleitungsphase: 60 mg 1x tgl.
	Anschließend: 180 mg 1x tgl.	1	1. Dosisreduktion: 120 mg 1x tgl. 2. Dosisreduktion: 90 mg 1x tgl. 3. Dosisreduktion: 60 mg 1x tgl.

Die Wirksamkeit von Crizotinib als Erstlinientherapie wurde in der offenen Phase-3-Studie PROFILE 1014 im Vergleich zur intravenösen Chemotherapie mit Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin untersucht. Die Studie schloss 343 Patienten ein, der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), bestimmt durch ein unabhängiges Gutachterkomitee. Das mediane PFS betrug in der Crizotinib-Gruppe 10,9 Monate und 7,0 Monate im Vergleichsarm, sodass der primäre Endpunkt erreicht wurde (Hazard Ratio [HR] für Progression oder Tod mit Crizotinib: 0,45; 95% Konfidenzintervall [KI]: 0,35–0,60; $p < 0,001$). Die objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) betrug 74% bzw. 45% ($p < 0,001$) im Crizotinib- bzw. Chemotherapie-Arm. Der ALK-Inhibitor zeigte gegenüber dem Vergleichsarm zudem eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine längere Dauer des Ansprechens (11,3 Monate vs. 5,3 Monate) [15]. In der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) nach einem medianen *Follow-up* von 46 Monaten war das mediane OS für Crizotinib noch nicht erreicht, während das mediane OS in der Chemotherapie-Gruppe 47,5 Monate betrug. Unter Berücksichtigung der *Crossover*-Patienten, die nach einem Progress unter Chemotherapie in den Crizotinib-Arm wechselten, zeigte sich schließlich auch ein Vorteil der Crizotinib-Therapie bezüglich des Gesamtüberlebens [16]. Aufgrund der wichtigen Rolle der Hirnmetastasen für die Prognose beim fortgeschrittenen ALK+ NSCLC findet die intrakranielle Wirksamkeit der ALK-Inhibitoren besondere Beachtung. So war die intrakranielle Rate der Krankheitskontrolle (*disease control rate*, DCR) bei Patienten mit Hirnmetastasen nach zwölf und 24 Wochen in der Crizotinib-Gruppe höher als in der Chemotherapie-Gruppe (85% vs. 45% [$p < 0,001$] und 56% vs. 25% [$p = 0,006$]). Das PFS fiel auch bei Patienten mit Hirnmetastasen unter Behandlung mit Crizotinib signifikant länger aus als unter Chemotherapie (neun vs. vier Monate [$p < 0,001$]) [17].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Crizotinib in der PROFILE-1014-Studie zählten Sehstörungen (71%), Diarrhö (61%), Übelkeit (56%) und Ödeme (49%). Erhöhte Aminotransferase-Werte (14%) und Neutropenie (11%) gehörten zu den häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad ≥ 3 . In den meisten Fällen konnten die erhöhten Leberwerte durch eine Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung gehandhabt werden. Insgesamt erfolgte ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen bei 12% der Crizotinib-behandelten Patienten und 14% der Patienten unter Chemotherapie [15].

3.2. Ceritinib

Ceritinib gehört zu den ALK-Inhibitoren der zweiten Generation und wurde 2017 zur Erstlinientherapie zugelassen. Nachdem gezeigt wurde, dass eine Dosis von 450 mg mit einer niedrig-kalorischen Mahlzeit im Vergleich zur ursprünglich eingesetzten Dosis von 750 mg in nüchternem Zustand bei gleichbleibender Wirkstoffexposition die gastrointestinale Verträglichkeit verbessert [18], wird die Einnahme der niedrigeren Dosierung mit einer Mahlzeit einmal täglich zur selben Uhrzeit empfohlen (Tabelle 1, Seite 5) [14].

Die Wirksamkeit von Ceritinib zur Erstlinientherapie wurde in der offenen Phase-1-Studie ASCEND 1 sowie den Phase-2- und Phase-3-Studien ASCEND 3 und 4 untersucht. Bei ASCEND 3 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit 124 ALK-Inhibitor-naiven Patienten. Die ORR und DCR betragen 63,7% bzw. 89,5%, die mediane Ansprechdauer und das mediane PFS lagen bei 9,3 Monaten und 11,1 Monaten. Die intrakranielle DCR betrug 80% [19]. Die offene, randomisierte und kontrollierte ASCEND-4-Studie hingegen schloss 376 unbehandelte Patienten ein und verglich die Ceritinib-Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie. Das mediane PFS betrug 16,6 Monate im Ceritinib-Arm verglichen mit 8,1 Monaten im Chemotherapie-Arm, sodass der primäre Endpunkt, das durch ein unabhängiges Gutachterkomitee bestimmte PFS, erreicht wurde (HR: 0,55; 95% KI: 0,42–0,73; $p < 0,00001$). Dieser Vorteil der Ceritinib-Behandlung zeigte sich sowohl für Patienten ohne als auch mit Hirnmetastasen. Die ORR betrug 72,5% (95% KI: 65,5–78,7) bzw. 26,7% (95% KI: 20,5–33,7) in der Ceritinib- bzw. Chemotherapie-Gruppe und die mediane Ansprechdauer war unter Ceritinib etwa doppelt so lang wie im Vergleichsarm (23,9 Monate [95% KI: 16,6–nicht erreicht] vs. 11,1 Monate [95% KI: 7,8–16,4]). Die Auswertung patientenbezogener Outcomes zeigte eine stärkere Reduktion der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität durch den ALK-Inhibitor. Zudem wurde die Wirksamkeit von Ceritinib gegenüber Hirnmetastasen mit einer intrakraniellen ORR von 72,7% (95% KI: 49,8–89,3) bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen im Vergleich zu 27,3% (95% KI: 10,7–50,2) unter Chemotherapie demonstriert. Die mediane intrakranielle Ansprechdauer betrug 16,6 Monate (95% KI: 8,1–nicht erreicht) für Ceritinib und war für die Chemotherapie-Gruppe nicht bestimmbar, da zum Zeitpunkt der Auswertung vier von sechs Patienten noch keinen Progress gezeigt hatten [20].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der ASCEND-3- und 4-Studien zählten gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö (82–85%), Übelkeit (69–74%) und Erbrechen (66%) [19, 20]. Eine Dosisanpassung oder Therapieunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 80% bzw. 78% der Patienten im Ceritinib- bzw. Chemotherapie-Arm. Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad ≥ 3 betrafen zumeist erhöhte Leberwerte (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase und

γ -Glutamyltransferase), die bei 17–31% der Patienten auftraten [20]. In diesen Studien wurde jedoch noch die weniger verträgliche Dosis von 750 mg eingesetzt. Durch die Einnahme der reduzierten Dosis mit einer Mahlzeit konnte die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen reduziert werden. So litten in der entsprechenden ASCEND-8-Studie lediglich noch 48%, 46% bzw. 23% der Patienten an Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen [18].

3.3. Alectinib

Ein weiterer ALK-Inhibitor zur Erstlinientherapie, Alectinib, gehört ebenfalls zur zweiten Generation und erhielt die EU-Zulassung 2018. Alectinib wird zweimal täglich in einer Dosierung von 600 mg zusammen mit einem Nahrungsmittel eingenommen (Tabelle 1, Seite 5) [14].

Die Wirksamkeit von Alectinib zur Erstlinientherapie des ALK+ NSCLC wurde in den offenen, randomisierten Phase-3-Studien ALEX und J-ALEX gezeigt. Bei letzterer handelt es sich um eine Studie mit 207 japanischen Patienten, in der eine Alectinib-Dosis von 300 mg untersucht wurde [21]. Die globale ALEX-Studie schloss 303 Patienten ohne vorhergehende systemische Therapie des fortgeschrittenen NSCLC ein und verglich in der ersten Head-to-head-Studie zu ALK-Inhibitoren Alectinib und Crizotinib. In einem Studien-Update von 2018 konnte gezeigt werden, dass Alectinib das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod um 57% reduziert. Das mediane PFS gemäß Prüfarzteinschätzung betrug 34,8 Monate in der Alectinib- und 10,9 Monate in der Crizotinib-Gruppe, sodass der primäre Endpunkt erreicht wurde (HR: 0,43, 95% KI: 0,32–0,58). Auch bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn war das mediane PFS unter Alectinib signifikant länger als im Vergleichsarm (27,7 Monate [95% KI: 9,2–nicht erreicht] vs. 7,4 Monate [95% KI: 6,6–9,6]). Die ORR betrug 82,9% (95% KI: 76–88,5) bzw. 75,5% (95% KI: 67,8–82,1) und die mediane Ansprechdauer 33,3 Monate (95% KI: 31,3–nicht erreicht) bzw. 11,1 Monate (95% KI: 7,5–13,0) in der Alectinib- bzw. Crizotinib-Gruppe [22]. Patientenbezogene Outcomes zeigten eine längere klinisch relevante Verbesserung der Symptome sowie der Lebensqualität unter Alectinib [23]. Die intrakranielle Wirksamkeit wurde in einer früheren Publikation von Peters et al. analysiert. Im Alectinib-Arm lag die kumulative Inzidenz der ZNS-Progression über zwölf Monate bei 9,4% (95% KI: 5,4–14,7) im Vergleich zu 41,4% (95% KI: 33,2–49,4) im Crizotinib-Arm (Abbildung 2). Zudem war die Dauer bis zur ZNS-Progression unter Alectinib länger und die intrakranielle ORR bei Patienten mit messbaren oder nicht-messbaren Hirnmetastasen mit 59% (95% KI: 46–71) etwa doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (26%; 95% KI: 15–39). Die kumulative Inzidenz der extrazerebralen Progression war hingegen in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Abbildung 2), was die Bedeutung der Wirksamkeit in Bezug auf Hirnmetastasen für die Prognose der ALK-Inhibitor-Therapie hervorhebt [24]. Eine Ursache für die intrakranielle Wirksamkeit

von Alectinib ist womöglich die hohe ZNS-Penetration. Im Gegensatz zu Crizotinib und Ceritinib ist Alectinib kein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein, welcher für den aktiven Transport aus dem ZNS verantwortlich ist, sodass eine vergleichsweise hohe Wirkstoffkonzentration im ZNS erreicht werden kann [25].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Alectinib-Therapie in der ALEX-Studie zählten Verstopfung (34%), Anämie (20%) und Fatigue (19%). Erhöhte Alanin- und Aspartat-Ami-

notransferase-Werte (je 5%) sowie Anämie (5%) gehörten zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen mit Schweregrad ≥ 3 . Insgesamt traten unter Alectinib-Behandlung trotz der durchschnittlich längeren Behandlungszeit weniger Grad-3–5-Nebenwirkungen auf als unter Crizotinib-Therapie. Eine Dosisreduktion, Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch wurde bei 16%, 19% bzw. 11% der mit Alectinib-behandelten Patienten vorgenommen [24].

4. ZWEITLINIENTHERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN ALK+ NSCLC

Mit der kürzlich erfolgten Zulassung von Brigatinib können für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen ALK+ NSCLC nun insgesamt vier ALK-Inhibitoren eingesetzt werden. Dabei ist die Wahl der Zweitlinientherapie abhängig von der Erstlinientherapie.

4.1. Crizotinib

Die Zulassung von Crizotinib zur Zweitlinientherapie erfolgte bereits 2012, drei Jahre vor der Zulassung zur Erstlinientherapie. Die Wirksamkeit als Zweitlinientherapie nach systemischer Chemotherapie wurde in der einarmigen Phase-1-Studie PROFILE 1001 mit 149 Patienten sowie der multizentrischen, einarmigen Phase-2-Studie PROFILE 1005 mit 1.069 Patienten und der randomisierten, offenen Phase-3-Studie PROFILE 1007 mit 347 Patienten untersucht.

Die primären Endpunkte der PROFILE-1005-Studie waren die ORR sowie unerwünschte Ereignisse. So ergab sich für Patienten mit zentral getesteter ALK-Translokation bzw. lokaler Testung eine ORR von 54% bzw. 41% [26]. In der PROFILE-1007-Studie wurde die Wirksamkeit von Crizotinib nach vorhergehender Platin-basierter Chemotherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel (Pem/Doce) untersucht. Das PFS war in der Crizotinib-Gruppe signifikant höher als im Vergleichsarm (7,7 vs. 3,0 Monate), damit wurde der primäre Endpunkt erreicht (HR für Progression oder Tod mit Crizotinib: 0,49; 95% KI: 0,37–0,64; $p < 0,001$). Die ORR betrug 65% unter Crizotinib im Vergleich zu 20% ($p < 0,001$) unter Chemotherapie und die mediane Dauer des Ansprechens war im Crizotinib-Arm ebenfalls höher (32,1 vs. 24,4 Wochen) [27]. Es zeigte sich zudem in beiden Studien eine signifikant höhere Reduktion der Symptome sowie Verbesserung der Lebensqualität bei einer Therapie mit dem ALK-Inhibitor. So wiesen in der PROFILE-1005-Studie 43% der Patienten verbesserte und 39% stabile Gesamtwerte der Lebensqualität auf. Je nach verwendetem Fragebogen verbesserten sich insbesondere die Parameter Schmerz und Fatigue bzw. Husten und Dyspnoe [26].

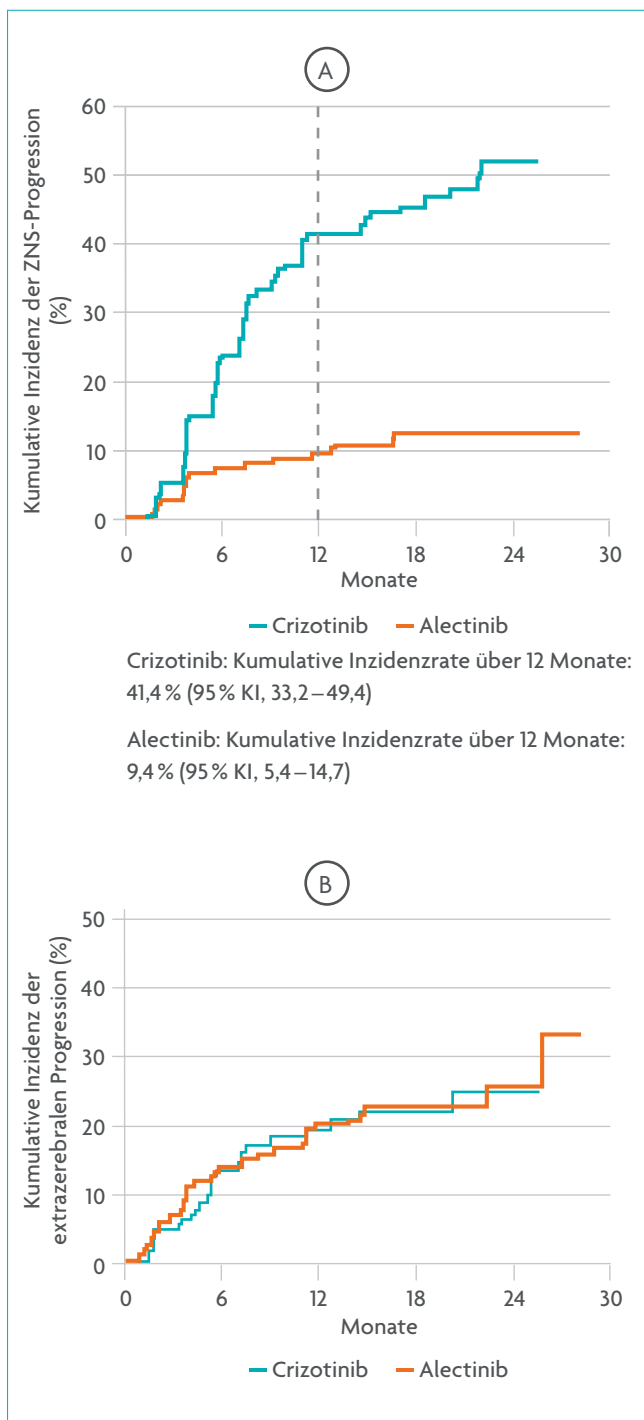


Abbildung 2: Kumulative Inzidenz der (A) ZNS- bzw. (B) extrazerebralen Progression bei einer Erstlinientherapie des ALK+ NSCLC mit Alectinib im Vergleich zu Crizotinib; modifiziert nach [24]. KI: Konfidenzintervall

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in den PROFILE-1005- und 1007-Studien auftraten, entsprechen weitestgehend den oben beschriebenen Nebenwirkungen der PROFILE-1014-Studie (Erstlinientherapie) und umfassen Sehstörungen und gastrointestinale Beschwerden (alle Schweregrade) sowie Neutropenie und erhöhte Aminotransferase-Werte (Schweregrad ≥ 3) [26]. Eine besondere Beachtung wurde der Inzidenz der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) geschenkt, die in allen PROFILE-Studien 1,2% betrug. Die ILD-bedingte Mortalitätsrate lag bei 50%. Damit zählt ILD zu den seltenen Nebenwirkungen, erfordert aber ein engmaschiges Monitoring. Ein sofortiges Absetzen von Crizotinib erwies sich gegenüber einem späteren oder keinem Therapieabbruch als vorteilhaft für das Überleben [28].

4.2. Ceritinib

Zur Behandlung des ALK+ NSCLC in der zweiten Linie wurde Ceritinib bereits im Jahr 2015 zugelassen. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden zuvor in den Studien ASCEND 1, 2 und 5 gezeigt. So schloss die multizentrische, einarmige Phase-2-Studie ASCEND 2 140 Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung ein und zeigte eine ORR von 38,6% sowie eine DCR von 77,1%. Die mediane Ansprechdauer und das mediane PFS betragen 9,7 Monate bzw. 5,7 Monate [29]. Die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie ASCEND 5 verglich die Ceritinib-Behandlung mit einer Chemotherapie mit Pem/Doce bei 231 Chemotherapie-refraktären, Crizotinib-resistenten Patienten. Der primäre Endpunkt, das von einem unabhängigen Gutachterkomitee bestimmte PFS, wurde erreicht. So betrug das mediane PFS in der Ceritinib-Gruppe 5,4 Monate im Vergleich zu 1,6 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe (HR: 0,49; 95% KI: 0,36–0,67; $p < 0,0001$). Das bessere PFS zeigte sich über alle untersuchten Subgruppen hinweg, auch in Patientengruppen mit und ohne Hirnmetastasen. Die ORR war unter Ceritinib-Therapie höher (39,1%, 95% KI: 30,2–48,7) als im Vergleichsarm (6,9%, 95% KI: 3,0–13,1). Hingegen wiesen beide Gruppen mit 6,9 Monaten (Ceritinib) bzw. 8,3 Monaten (Chemotherapie) eine ähnlich lange Ansprechdauer auf. Die Fragebögen zu patientenbezogenen Outcomes zeigten, dass der Anteil an Patienten mit einer Symptomverschlechterung ebenfalls in beiden Gruppen ähnlich, doch die mediane Dauer bis zur Symptomverschlechterung in der Ceritinib-Gruppe länger als in der Chemotherapie-Gruppe war. Die Werte für den allgemeinen Gesundheitsstatus demonstrierten zudem einen signifikanten Vorteil von Ceritinib. Die Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen zeigte sich anhand einer intrakraniellen ORR von 35% (95% KI: 14,2–61,7) bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen, während diese in der Kontrollgruppe nur 5% (95% KI: 0,1–24,9) betrug [30].

Das Nebenwirkungsprofil der beschriebenen Studien entsprach dem der ASCEND-Studien zur Erstlinientherapie mit überwiegend gastrointestinalen Beschwerden. Auch hier ist

zu berücksichtigen, dass die ASCEND-1-, -2- und -5-Studien mit einer Ceritinib-Dosis von 750 mg durchgeführt wurden.

4.3. Alectinib

Die Zulassung von Alectinib zur Zweitlinientherapie erfolgte bereits 2017, ein Jahr vor der Zulassung zur Erstlinientherapie, und basierte auf zwei Phase-2-Studien: einer globalen, einarmigen Studie mit 138 Crizotinib-refraktären Patienten sowie einer nordamerikanischen, einarmigen Studie mit 87 Crizotinib-refraktären Patienten. Der primäre Endpunkt war jeweils die ORR, bestimmt durch ein unabhängiges Gutachterkomitee. Eine gepoolte Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit wertete Daten von insgesamt 122 Patienten aus und zeigte eine ORR von 51,3% sowie eine DCR von 78,8%. Die mediane Ansprechdauer betrug 14,9 Monate und das mediane PFS 8,3 Monate [31]. Eine weitere gepoolte Analyse bezog sich auf die ZNS-Aktivität von Alectinib und berücksichtigte 136 Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Bei Patienten mit messbaren und/oder nicht-messbaren Hirnmetastasen ergab sich eine intrakranielle ORR und DCR von 42,6% bzw. 85,3%. Die mediane intrakranielle Ansprechdauer betrug 11,1 Monate [32]. In der nordamerikanischen Studie wurde eine klinisch relevante Verbesserung der patientenbezogenen Outcomes in zehn Bereichen beobachtet, darunter Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung des gesamten Gesundheitsstatus blieb bis Woche 60 bestehen. Patienten mit Hirnmetastasen berichteten von einer vergleichbaren Verbesserung der Lebensqualität wie Patienten ohne Hirnmetastasen [33]. Kürzlich wurden zudem die Ergebnisse der offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-3-Studie ALUR publiziert. Diese untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pem/Doce bei 107 Patienten nach Krankheitsprogression unter Behandlung mit Crizotinib oder Crizotinib-Unverträglichkeit. Mit einem medianen PFS von 9,6 Monaten in der Alectinib-Gruppe gegenüber 1,4 Monaten im Vergleichsarm wurde der primäre Endpunkt, Prüfarzt-beurteiltes PFS, erfüllt (HR: 0,15; 95% KI: 0,08–0,29; $p < 0,001$). Die ORR und DCR waren in der Alectinib-Gruppe deutlich höher als bei Patienten unter Chemotherapie (37,5% [95% KI: 0,26–0,5] vs. 2,9% [95% KI: 0,0–0,15] und 80,6% [95% KI: 0,7–0,89] vs. 28,6% [95% KI: 0,15–0,46]). Während kein Patient mit Hirnmetastasen aus der Chemotherapie-Gruppe ein objektives intrakranielles Ansprechen zeigte, lag die intrakranielle ORR im Alectinib-Arm bei 36% ($p < 0,001$). Die Dauer bis zur ZNS-Progression war unter Alectinib zudem länger und die kumulative Inzidenzrate der ZNS-Progression dauerhaft niedriger als unter Chemotherapie [34]. Neben den bereits unter Kapitel 3.3 beschriebenen häufigsten unerwünschten Ereignissen traten in den Phase-2- und Phase-3-Studien zur Zweitlinientherapie periphere Ödeme und Asthenie am häufigsten auf [31, 34]. Nebenwirkungen mit Schweregrad ≥ 3 waren unter Alectinib seltener als unter Chemotherapie und umfassten Asthenie, Pneumonie, Synkope und akutes Nierenversagen (je 2,9%) [34].

4.4. Brigatinib

Brigatinib, der kürzlich zugelassene ALK-Inhibitor, gehört zur zweiten Generation und erhielt die EU-Zulassung zur Zweitlinientherapie nach Crizotinib-Vortherapie Ende 2018. Die Anwendung erfolgt zunächst während einer siebentägigen Einleitungsphase mit einer Dosierung von 90 mg täglich, anschließend wird die Dosis auf 180 mg erhöht (Tabelle 1, Seite 5) [14].

Bislang wurden Phase-1- und Phase-2-Studien durchgeführt. Die zulassungsrelevante Phase-2-Studie ALTA untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib in zwei Dosierungen: 90 mg täglich sowie 180 mg täglich nach einer siebentägigen Einleitungsphase mit 90 mg täglich. Insgesamt wurden 222 Crizotinib-refraktäre ALK+ NSCLC-Patienten eingeschlossen, davon erhielten 110 Patienten die höhere Brigatinib-Dosierung. Die im Jahr 2018 vorgestellten neuesten Ergebnisse der ALTA-Studie zeigten für diesen Studienarm eine bestätigte ORR von 56 % (95 % KI: 47–66) sowie eine DCR von 84 % (95 % KI: 75–90), bestimmt durch ein unabhängiges Gutachterkomitee. Die mediane Ansprechdauer betrug 13,8 Monate (95 % KI: 10,2–19,3), das mediane PFS 16,7 Monate (95 % KI: 11,6–21,4) und das OS 34,1 Monate (95 % KI: 27,7–nicht erreicht) [35]. Die Lebensqualität der Patienten stieg über etwa sieben Monate an und nahm anschließend wieder leicht ab, blieb jedoch immer über dem Wert zu Studienbeginn [36]. Auch im ZNS ist Brigatinib wirksam. So betrug bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn die intrakranielle ORR sowie DCR 67 % bzw. 83 %. Die mediane intrakranielle Ansprechdauer lag bei 16,6 Monaten und das mediane intrakranielle PFS bei Patienten mit jeglichen Hirnmetastasen betrug 18,4 Monate [35].

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die im Rahmen der ALTA-Studie auftraten, zählten Diarrhö (35 %), Übelkeit (33 %) und erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte (32 %). Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad ≥ 3 waren ebenfalls erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte (13 %) sowie Bluthochdruck und erhöhte Lipase-Werte (je 5 %). Eine Dosisreduktion, Therapieunterbrechung oder Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 29 %, 62 % und 11 % der Patienten [35]. Frühe pulmonale Ereignisse wie Dyspnoe, Hypoxie, Husten und Pneumonie wurden bei insgesamt 6 % der Patienten beobachtet, davon war die Hälfte von einem Schweregrad ≥ 3 betroffen. Diese unerwünschten Ereignisse traten vor der Dosiserhöhung auf 180 mg auf, wobei das Risiko bei älteren Patienten und einer kurzen Auswaschphase (<7 Tage) nach der Crizotinib-Therapie erhöht war [36].

4.5. ALK-Inhibitoren in der klinischen Entwicklung

Auf dem Gebiet der ALK-Inhibitoren findet noch immer eine große Forschungs- und Entwicklungsaktivität statt. So wird Brigatinib in der laufenden Phase-3-Studie ALTA-1L auch für den Einsatz in der ersten Behandlungslinie untersucht (NCT02737501). Eine erste Interimsanalyse mit 275 Patienten zeigte eine Überlegenheit von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib bezüglich des PFS (HR: 0,49, 95 % KI: 0,33–0,74; $p < 0,001$) [37]. Zudem wurde sowohl die Dauer bis zur ZNS-Progression (ohne vorherige systemische Progression) als auch bis zur extrazerebralen Progression (ohne vorherigen Progress im ZNS) durch die Brigatinib-Therapie signifikant verlängert [38].

Weitere in der klinischen Entwicklung befindliche ALK-Inhibitoren der dritten Generation sind Lorlatinib, Entrectinib und Ensartinib. Ersterer ist in der Erprobung am weitesten fortgeschritten. Neben einer laufenden Phase-3-Studie zur Anwendung von Lorlatinib in der Erstlinientherapie im Vergleich zu Crizotinib (NCT03052608) wird eine Phase-2-Studie mit 229 ALK+ NSCLC-Patienten mit und ohne ALK-Inhibitor-Vortherapie durchgeführt. In Abhängigkeit von der Vortherapie wurde hierin eine ORR von 39 % (zuvor ≥ 2 ALK-Inhibitoren), 32 % (zuvor ein ALK-Inhibitor außer Crizotinib), 70 % (zuvor Crizotinib) und 90 % (ALK-Inhibitor-naiv) beobachtet. Die intrakranielle ORR betrug in den jeweiligen Gruppen 53 %, 56 %, 87 % und 67 %. Die meisten Patienten mit mind. einer ALK-Inhibitor-Vortherapie gaben eine verbesserte oder stabile Lebensqualität sowie reduzierte oder stabile Symptome unter Lorlatinib an. Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Ödeme waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse [39].

4.6. Wirksamkeit der zielgerichteten Therapie bei Resistenzmutationen

Trotz der verbesserten Wirksamkeit der ALK-Inhibitoren kommt es regelmäßig zum Auftreten von Mutationen, die für die erworbene Resistenz gegen die ALK-Inhibitor-Therapie verantwortlich gemacht werden. Zu diesen Resistenzmechanismen zählen ALK-abhängige Mutationen wie ALK-Punktmutationen und -Genamplifikationen sowie die Aktivierung alternativer Signalwege. Es wurde gezeigt, dass jeder ALK-Inhibitor ein spezifisches Spektrum an Resistenzmutationen hervorrufen kann (Tabelle 2, Seite 10). Bei ALK-Inhibitoren der zweiten Generation, welche in fast allen Fällen nach Crizotinib eingesetzt wurden, trat nach erneuter Progression die G1202R-Mutation am häufigsten auf [40].

Tabelle 2: **Vorkommen spezifischer ALK-Resistenzmutationen bei ALK+ NSCLC-Patienten nach ALK-Inhibitor-Therapie;** modifiziert nach [40]. Patienten, die mit einem ALK-Inhibitor der zweiten Generation behandelt wurden, hatten meist mindestens eine vorhergehende ALK-Inhibitor-Therapie.

ALK-Resistenzmutation ¹	Crizotinib (n = 55)	Ceritinib (n = 24)	Alectinib (n = 17)	Brigatinib (n = 7)
I151Tins	2%	0%	0%	0%
C1156Y	2%	8%	0%	0%
I1171T/N/S	2%	4%	12%	0%
F1174L/C	0%	17%	0%	0%
V1180L	0%	4%	6%	0%
L1196M	7%	8%	6%	0%
G1202R	2%	21%	29%	43%
G1202del	0%	8%	0%	0%
D1203N	0%	4%	0%	14%
S1206Y/C	2%	0%	0%	14%
E1210K	2%	0%	0%	29%
G1269A	4%	0%	0%	0%
Häufigkeit ALK-Mutationen insgesamt ²	20%	54%	53%	71%

¹Bei Patienten mit ≥ 2 Mutationen ist jede Mutation einzeln aufgeführt. ²Jeder Tumor mit ≥ 2 Mutationen ist nur einmal aufgeführt.

Die molekularpathologische Diagnostik spielt folglich nicht nur bei der Wahl der Erstlinientherapie eine entscheidende Rolle, sondern wird auch zunehmend im Therapieverlauf eingesetzt. Weiterhin wird der Wirksamkeit der einzelnen ALK-Inhibitoren bei Vorliegen spezieller Resistenzmutationen besondere Beachtung geschenkt. Eine *In-vitro*-Untersuchung von Gainor und Kollegen zeigte, dass Brigatinib und Lorlatinib das größte Wirkspektrum gegenüber typischen Resistenzmutationen haben (Tabelle 3) [40]. Klinische Daten liegen bislang lediglich in Form von Fallberichten vor.

Die Steuerung der Therapiesequenz könnte demnach in Zukunft wesentlich von der Resistenztestung und der Aktivität der ALK-Inhibitoren gegen Resistenzmutationen abhängen. Dies erfordert jedoch zunächst weitere klinische Untersuchungen.

Tabelle 3: Wirkspektrum der ALK-Inhibitoren gegenüber typischen ALK-Resistenzmutationen. Angegeben sind mittlere inhibitorische Konzentrationen (IC_{50}) des jeweiligen Wirkstoffs gemessen an der ALK-Phosphorylierung in Zellen mit unterschiedlichen EML4-ALK-Resistenzmutationen; modifiziert nach [40].

Mutationsstatus	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763,9	885,7	890,1	2.774,0	11.293,8
EML4-ALK V1	38,6	4,9	11,4	10,7	2,3
EML4-ALK C1156Y	61,9	5,3	11,6	4,5	4,6
EML4-ALK I1171N	130,1	8,2	397,7	26,1	49,0
EML4-ALK I1171S	94,1	3,8	177,0	17,8	30,4
EML4-ALK I1171T	51,4	1,7	33,6	6,1	11,5
EML4-ALK I1174C	115,0	38,0	27,0	18,0	8,0
EML4-ALK L1196M	339,0	9,3	117,6	26,5	34,0
EML4-ALK L1198F	0,4	196,2	42,3	13,9	14,8
EML4-ALK G1202R	381,6	124,4	706,6	129,5	49,9
EML4-ALK G1202del	58,4	50,1	58,8	95,8	5,2
EML4-ALK D1203N	116,3	35,3	27,9	34,6	11,1
EML4-ALK E1210K	42,8	5,8	31,6	24,0	1,7
EML4-ALK G1269A	117,0	0,4	25,0	ND	10,0
EML4-ALK D1203N + F1174C	338,8	237,8	75,1	123,4	69,8
EML4-ALK D1203N + E1210K	153,0	97,8	82,8	136,0	26,6

□ $IC_{50} \geq 200$ nmol/L, □ $IC_{50} \leq 50$ nmol/L, □ $IC_{50} > 50 < 200$ nmol/L

5. DIE BEDEUTUNG DER CHEMO- UND IMMUNTHERAPIE BEIM FORTGESCHRITTENEN ALK+ NSCLC

5.1. Chemotherapie

Die steigende Anzahl an ALK-Inhibitoren mit gutem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wirkt sich auch auf die Rolle der Chemotherapie bei der Behandlung des ALK+ NSCLC aus. Zwar wirkte in zwei Untersuchungen eine Pemetrexed-haltige Chemotherapie bei Patienten mit ALK-Translokation besser als bei anderen NSCLC-Patienten [41, 42], dennoch hat die Chemotherapie für gewöhnlich, beurteilt anhand der verfügbaren Evidenz, eine schlechtere Wirksamkeit als die zielgerichtete Therapie (s.o.). Dies gilt sowohl für die erste als auch die zweite Behandlungslinie. Zudem ist die Chemotherapie im Vergleich zur Therapie mit ALK-Inhibitoren mit mehr Nebenwirkungen verbunden [15, 27]. Aus diesen Gründen spielt die Chemotherapie beim ALK+ NSCLC nur noch eine untergeordnete Rolle. So wird bei einem Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren, wenn möglich, die Aufnahme der Patienten in klinische Studien oder *Compassionate-Use-Programme* mit weiteren zielgerichteten Therapien empfohlen, bevor eine Chemotherapie, wie bei Patienten ohne Mutationsnachweis, durchgeführt wird [9].

5.2. Immuntherapie

Die Immuntherapie ist bei Patienten ohne Mutationsnachweis mit einer PD-L1(*programmed cell death ligand 1*)-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen etabliert. Obwohl die ALK-Translokation häufig mit einer erhöhten PD-L1-Expression einhergeht, sprechen ALK+ NSCLC-Patienten lediglich moderat auf eine Immuntherapie mit Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern an [43]. Daten aus einer retrospektiven Analyse zeigen, dass eine Immuntherapie zu einer verhältnismäßig geringen Verlängerung des PFS im Vergleich zur zielgerichteten Therapie führt (Median 2,1 Monate unter Berücksichtigung jeder Therapielinie) [44]. ALK+ NSCLC-Patienten sollten daher bevorzugt mit ALK-Inhibitoren behandelt werden [9]. Derzeit wird in einigen laufenden Studien untersucht, ob eine Kombination aus Immun- und zielgerichteter Therapie positive Effekte hat (NCT02087423, NCT02898116, NCT02013219, NCT02584634). Erste Analysen von Phase-Ib-Studien deuten jedoch nicht auf eine Verbesserung der ORR oder des PFS bei einer Kombination von Alectinib und Atezolizumab sowie Lorlatinib und Avelumab hin [45, 46].

6. FAZIT

Patienten mit einer ALK-Translokation stellen eine eigene Entität des NSCLC dar und weisen spezifische Charakteristika auf. Die Überaktivierung des resultierenden ALK-Fusionsproteins bietet zudem die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit ALK-Inhibitoren. Daher sollten alle nicht kurativ behandelbaren NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialen Karzinomen sowie Nie- und Leichtraucher mit Plattenepithelkarzinom vor Beginn der Erstlinientherapie auf eine ALK-Translokation getestet werden. Hierfür stehen mit der FISH, IHC und dem NGS verlässliche Nachweisverfahren zur Verfügung. Die Erstlinientherapie sollte mit einem ALK-Inhibitor der ersten oder zweiten Generation (Crizotinib, Ceritinib oder Alectinib) erfolgen. Für die zweite Behandlungslinie steht neben den genannten ALK-Inhibitoren auch Brigatinib zur Verfügung. Neben der systemischen Wirksamkeit und Sicherheit spielt die Wirksamkeit gegen ZNS-Metastasen sowie die Aktivität gegen ALK-Resistenzmutationen für die Wahl der ALK-Inhibitor-Therapie eine große Rolle. Weitere vielversprechende ALK-Inhibitoren befinden sich in der klinischen Entwicklung und könnten zukünftig die Prognose für ALK+ NSCLC-Patienten weiter verbessern. Die Chemo- und Immuntherapie spielen insgesamt bei diesem Patientenkollektiv eine eher untergeordnete Rolle.

7. LITERATUR

- [1] Zentrum für Krebsregisterdaten. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). 2018. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html, abgerufen am: 04.12.2018
- [2] Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. Leitlinie nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. 2018. www.onkopedia.de, abgerufen am: 22.11.2018
- [3] Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, et al. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 2014;6:423-32
- [4] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4247-53
- [5] Bayliss R, Choi J, Fennell DA, et al. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(6):1209-24
- [6] Christopoulos P, Endris V, Bozorgmehr F, et al. EML4-ALK fusion variant V3 is a high-risk feature conferring accelerated metastatic spread, early treatment failure and worse overall survival in ALK(+) non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2018;142(12):2589-98
- [7] Christopoulos P, Kirchner M, Bozorgmehr F, et al. Identification of a highly lethal V3(+) TP53(+) subset in ALK(+) lung adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2019;144(1):190-9
- [8] Kron A, Alidousty C, Scheffler M, et al. Impact of TP53 mutation status on systemic treatment outcome in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018;29(10):2068-75
- [9] Leitlinienprogramm Onkologie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>, abgerufen am: 16.11.2018
- [10] Griesinger F, Eberhardt WEE, Nusch A, et al. Molecular testing, frequency of molecular alterations and targeted 1st-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma in Germany. Results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315). *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 4):269-70
- [11] Weickhardt AJ, Aisner DL, Franklin WA, et al. Diagnostic assays for identification of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013;119(8):1467-77
- [12] Heydt C, Kostenko A, Merkelbach-Bruse S, et al. ALK evaluation in the world of multiplex testing: Network Genomic Medicine (NGM): the Cologne model for implementing personalised oncology. *Ann Oncol* 2016;27 Suppl 3:iii25-iii34
- [13] Remon J, Besse B. Brain metastases in oncogene-addicted non-small cell lung cancer patients: Incidence and treatment. *Front Oncol* 2018;8:88
- [14] Rote Liste 2018. www.rote-liste.de, abgerufen am: 22.11.2018
- [15] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77
- [16] Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2251-8
- [17] Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2858-65
- [18] Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: A randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1357-67
- [19] Felip E, Orlov S, Park K, et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALK-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015;33(15_suppl):8060
- [20] Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917-29
- [21] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10089):29-39
- [22] Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36(suppl.):abstr 9043
- [23] Perol M, Peters S, Pavlakis N, et al. 138PD_PR Patient-reported outcomes (PROs) in ALEX: A phase III study of alectinib (ALEC) vs crizotinib (CRIZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(4):S80-S1
- [24] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38
- [25] Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, et al. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2015;16(13):e510-21
- [26] Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open* 2017;2(3):e000219

- [27] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-94
- [28] Yoneda KY, Scranton JR, Cadogan MA, et al. Interstitial lung disease associated with crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: Independent review of four PROFILE trials. *Clin Lung Cancer* 2017;18(5):472-9
- [29] Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: Results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2866-73
- [30] Shaw AT, Kim TM, Crino L, 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
- [31] Yang JC, Ou SI, De Petris L, et al. Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12(10):1552-60
- [32] Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(34):4079-85
- [33] Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, et al. Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer. *ESMO Open* 2018;3(5):e000364
- [34] Novello S, Mazieres J, Oh JJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018;29(6):1409-16
- [35] Huber RM, Kim DW, Ahn M-J. Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. *J Clin Oncol* 2018;36(suppl.):abstract 9061
- [36] Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2490-8
- [37] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2027-39
- [38] Popat S, Kim HR, Ahn JS, et al. Intracranial efficacy of brigatinib vs crizotinib in the phase III ALTA-1L trial. *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8):LBA58
- [39] Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1654-67
- [40] Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016;6(10):1118-33
- [41] Park S, Park TS, Choi CM, et al. Survival benefit of pemetrexed in lung adenocarcinoma patients with anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements. *Clin Lung Cancer* 2015;16(5):e83-9
- [42] Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(1):59-66
- [43] Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016;22(18):4585-93
- [44] Mazieres J, Drilon AE, Mhanna L, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):9010
- [45] Shaw AT, Lee S-H, Ramalingam SS. Avelumab (anti-PD-L1) in combination with crizotinib or lorlatinib in patients with previously treated advanced NSCLC: Phase 1b results from JAVELIN Lung 101. *J Clin Oncol* 2018;36(suppl):abstract 9008
- [46] Kim DW, Gadgeel SM, Gettinger SN. Safety and clinical activity results from a phase 1b study of alectinib plus atezolizumab in ALK+ advanced NSCLC (aNSCLC). *J Clin Oncol* 2018;36(suppl):abstract 9009

IMPRESSUM

Autor:

Prof. Dr. med. Martin Reck
LungenClinic Grosshansdorf

Redaktion:

Dr. Martina Reitz
KW MEDIPOINT, Bonn

Layout:

Hannah Honnef
KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter:

CME MEDIPOINT, Neusäß
www.cme-medipoint.de

Sponsor:

Diese Fortbildung wurde von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG mit insgesamt 13.959 € finanziell unterstützt.
Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.
Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur eine Antwort an.

1. Welches ist **kein** Merkmal, das für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Translokation der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) typisch ist?

- a. Jüngerer Erkrankungsalter als Patienten mit ALK-Wildtyp NSCLC
- b. Nieraucher
- c. Leichte Raucher (\leq zehn Packungsjahre)
- d. Starke Raucher ($>$ 15 Packungsjahre)
- e. Adenokarzinom

2. Welche Aussage zur Pathologie des ALK+ NSCLC **trifft zu**?

- a. Die ALK-Translokation führt zu einer Inaktivierung des Fusionsproteins.
- b. Die Bruchstelle des ALK-Gens ist hoch variabel.
- c. Die EML4-ALK-Fusionsvariante 2 tritt am häufigsten auf.
- d. Variante 1 stellt den größten Risikofaktor für eine Metastasierung dar.
- e. Eine Co-Mutation von TP53 verschlechtert die Prognose von Patienten mit Variante 3.

3. Was wird **nicht** im Rahmen der Diagnostik von NSCLC-Patienten empfohlen?

- a. Alle nicht kurativ behandelbaren Patienten mit nicht-plattenepithelialen Karzinomen sollten auf eine ALK-Translokation getestet werden.
- b. Für die Diagnostik von Fusionsproteinen können Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH), Immunhistochemie (IHC) oder Sequenzierverfahren genutzt werden.
- c. Die Nachweismethode sollte eine Bearbeitungszeit von maximal drei Wochen haben.
- d. Die Nachweismethode sollte Mutationen in Geweben mit nur 10 % Tumoranteil detektieren können.
- e. Reicht das Gewebe nicht aus, sollte eine *Liquid Biopsy* durchgeführt werden.

4. Welche Aussage zu den Nachweisverfahren für ALK-Translokationen **trifft zu**?

- a. FISH und IHC erfordern die Extraktion von RNA.
- b. Bei der FISH erfolgt der Nachweis des überexprimierten Fusionsproteins mittels spezifischer Antikörper.
- c. Die IHC basiert auf Fluoreszenz-markierten komplementären DNA-Proben.
- d. Mithilfe des *Next-Generation-Sequencing* (NGS) können alle relevanten genetischen Veränderungen in einem Ansatz analysiert werden.
- e. RNA-basiertes NGS ermöglicht den Nachweis von Punktmutationen und kleinen Insertionen oder Deletionen.

5. Welche **Therapieform** wird zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem ALK+ NSCLC empfohlen?

- a. ALK-Inhibitoren
- b. Chemotherapie
- c. Immuntherapie
- d. Strahlentherapie
- e. Operation

6. Bei welchem **ALK-Inhibitor** wurde für eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit die Dosis reduziert und die Einnahme mit einer Mahlzeit empfohlen?

- a. Crizotinib
- b. Ceritinib
- c. Alectinib
- d. Brigatinib in der Einleitungsphase
- e. Brigatinib nach der Einleitungsphase

7. Welche Aussage zur Zweitlinientherapie bei Patienten mit ALK+ NSCLC **trifft zu**?

- a. Es sind derzeit drei ALK-Inhibitoren für die Zweitlinientherapie zugelassen.
- b. Crizotinib verbesserte in klinischen Studien zwar die objektive Ansprechrate (ORR), wirkte sich jedoch nicht positiv auf die Lebensqualität aus.
- c. Die intrakranielle ORR von Ceritinib bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen war in der ASCEND-5-Studie ähnlich wie bei einer Chemotherapie.
- d. In der ALUR-Studie verlängerte Alectinib nicht die Dauer bis zur ZNS-Progression im Vergleich zur Chemotherapie.
- e. Brigatinib erreichte in der ALTA-Studie ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 16,7 Monaten und zeigte mit einem intrakraniellen PFS von 18,4 Monaten bei Patienten mit jeglichen Hirnmetastasen eine Wirksamkeit im ZNS.

8. Welche Aussage zu Resistenzmutationen beim ALK+ NSCLC **trifft zu**?

- a. Resistenzmutationen wurden bisher selten beschrieben.
- b. Resistenzen sind immer abhängig vom ALK-Fusionsprotein.
- c. Bei ALK-Inhibitoren der zweiten Generation tritt die C1156Y-Mutation am häufigsten auf.
- d. Die molekularpathologische Diagnostik ist noch nicht ausgereift genug, um Resistenzmutationen im Therapieverlauf zu detektieren.
- e. Brigatinib und Lorlatinib zeigten *in vitro* das größte Wirkspektrum gegenüber typischen Resistenzmutationen.

9. Welche Aussage zur Chemotherapie beim ALK+ NSCLC **trifft nicht zu**?

- a. In zwei Untersuchungen wirkte eine Pemetrexed-haltige Chemotherapie bei ALK+ Patienten besser als bei anderen NSCLC-Patienten.
- b. Die zielgerichtete Therapie hat in der ersten Behandlungslinie eine bessere Wirksamkeit als die Chemotherapie.
- c. Die zielgerichtete Therapie hat in der zweiten Behandlungslinie eine bessere Wirksamkeit als die Chemotherapie.
- d. Die Chemotherapie hat weniger Nebenwirkungen als die zielgerichtete Therapie.
- e. Nach einem Versagen zugelassener ALK-Inhibitoren sollten Patienten, bevor sie eine Chemotherapie erhalten, in klinische Studien mit weiteren zielgerichteten Therapien aufgenommen werden.

10. Welche Aussage zur Immuntherapie beim NSCLC **trifft zu**?

- a. Bei Patienten ohne Mutationsnachweis ist die Immuntherapie bei einer PD-L1(*programmed cell death ligand 1*)-Expression von <50% etabliert.
- b. Die ALK-Translokation geht häufig mit einer reduzierten PD-L1-Expression einher.
- c. ALK+ Patienten sprechen schlechter auf eine Immuntherapie an als ALK-Wildtyp-Patienten.
- d. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch eine Immuntherapie ist bei ALK+ Patienten im Vergleich zur zielgerichteten Therapie besser.
- e. Erste Ergebnisse deuten eine Verbesserung klinischer Endpunkte bei einer Kombination von Immuntherapie und zielgerichteter Therapie an.

Therapie des fortgeschrittenen ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

VNR: 2760909008634210019 | Gültigkeitsdauer: 27.05.2019–27.05.2020

Vergabe eines Teilnahme-Zertifikates der Landesärztekammer Bayern:
Ab 7 richtig beantworteten Fragen erhalten Sie 4 Fortbildungspunkte.

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig):

niedergelassener Arzt
 angestellt – Klinik angestellt – sonstiger Arbeitgeber

Fachgebiet

Außendienst-Stempel

EFN-Nummer eintragen oder
Aufkleber aufkleben

Arzt-Stempel

Lernerfolgskontrolle					
▪	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						

Erklärung: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

Ort / Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter sind wir verpflichtet ihre Ergebnisse für 10 Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet.