

ALK-Inhibitoren: Brigatinib effektiver als Crizotinib

Camidge DR et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2027 – 2039

Bei 3 – 5 % der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) lässt sich ein Rearrangement des Gens für die anaplastische Lymphomkinase (ALK) nachweisen. Crizotinib, einer der ersten ALK-Inhibitoren, ist effektiver als übliche Chemotherapien. Allerdings kommt es oft zu einer Progression im zentralen Nervensystem, da Crizotinib kaum ZNS-gängig ist. Auch ALK-Mutationen sind ein Problem. Brigatinib als neuer ALK-Inhibitor bietet hier eine Chance.

Brigatinib als ALK-Inhibitor der nächsten Generation zielt auf viele verschiedene ALK-Mutationen ab, richtet sich zudem gegen Rearrangements von *ROS1* und ist wirksam gegen Zelllinien, die Mutationen des Gens für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) aufweisen. Trotz einiger positiver Daten für Brigatinib aus vorherigen Studien ist dessen Effektivität bei ALK-Inhibitor-naiven Patienten bisher jedoch nicht geklärt.

Die Autoren dieser Studie berichten die Daten der ersten planmäßigen Interimsanalyse des „ALK in Lung Cancer Trial of Brigatinib in 1st Line (ALTA-1L)“. In dieser Phase-3-Studie werden Effektivität und Sicherheit von Brigatinib und Crizotinib bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC verglichen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt worden waren. Auch Patienten mit asymptomatischen, bisher nicht therapierten ZNS-Metastasen nahmen teil.

Für diese randomisierte, multizentrische Open-label-Studie wurden 2016 und 2017 insgesamt 275 Patienten rekrutiert. Die Autoren stratifizierten sie je nach Vorhandensein von Hirnmetastasen sowie komplettem Durchlauf einer Chemotherapie bei fortgeschrittenem NSCLC vor Beginn dieser Studie (ja/nein). Randomisiert erhielten 137 Patienten Brigatinib

in einer Dosis von 180 mg/Tag (die ersten 7 Tage nur 90 mg) und 138 Patienten Crizotinib in einer Dosis von 2 × täglich 250 mg. Als primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben definiert. Diese erste Interimsanalyse fand statt, nachdem etwa die Hälfte der erwarteten 198 Ereignisse (Tod oder Progression) eingetreten waren; dies traf nach einem medianen Follow-up von 11 Monaten unter Brigatinib und 9,3 Monaten unter Crizotinib zu.

Die Effektivität wurde anhand der Intention-to-treat-Population errechnet. Das geschätzte progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten betrug in der Brigatinib-Gruppe 67 % gegenüber 43 % in der Crizotinib-Gruppe. Daraus ergab sich eine Hazard Ratio für Tod oder Progression von 0,49 (95 % Konfidenzintervall 0,33 – 0,74, $p < 0,001$). Unter den sekundären Endpunkten ergaben sich (Brigatinib versus Crizotinib):

- Objektives Ansprechen: 71 % versus 60 % und
- bestätigtes Ansprechen der messbaren (≥ 10 mm Durchmesser) Hirnmetastasen: 78 % versus 29 %.

Im Verlauf der Studie hatten 41 Patienten unter Brigatinib und 78 Patienten unter Crizotinib die Therapie abgebrochen. Der häufigste Grund dafür waren Krankheitsprogression (22 bzw. 61 Patienten). Wie im Studienprotokoll vorgesehen, durften Patienten aus der Crizotinib-Gruppe bei Progression in den anderen Therapiearm wechseln, was 35 Patienten taten. Zum Zeitpunkt der Analyse nahmen 95 Patienten Brigatinib, 59 Crizotinib. In Bezug auf die Intention-to-treat-Population betrug das 1-Jahres-Gesamtüberleben 85 % (Brigatinib) versus 86 %.

An unerwünschten Wirkungen kam es am häufigsten zu gastrointestinalen Beschwerden sowie erhöhten Werten für Kreatinkinase sowie Alaninaminotransferase. Ausgeprägte Beschwerden (Grad 3–5) traten bei 61 % der Patienten in der Brigatinib-Gruppe auf und bei 55 % der anderen. Insgesamt entsprachen die beobachteten Daten zur Sicherheit denen aus früheren Studien.

FAZIT

In dieser ersten Analyse ergab sich ein um 51 % niedrigeres Risiko für eine Progression des NSCLC oder Tod unter Brigatinib versus Crizotinib. Insbesondere profitierten die Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Die Autoren heben hervor, dass die Krankheitsprogression durch verblindete unabhängige Experten beurteilt wurde. Das Gesamtüberleben werde beeinflusst durch das erlaubte cross-over der Patienten. Die Studie wurde designt vom Sponsor, dem Hersteller von Brigatinib.

Dr. med. Susanne Meinrenken, Bremen