

Therapiehinweise

Migräneprophylaxe



Wirksamkeit und Sicherheit von Galcanezumab

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Galcanezumab ist in der Migräneprophylaxe bei Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne, bei denen mehrere frühere Standard-Präventionstherapien versagt hatten, wirksam und Placebo überlegen.

Es gibt vier monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, von denen drei in Deutschland zur Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne zugelassen sind (Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab). Angesichts der hohen Kosten der Therapie haben viele Gesundheitssysteme die Anwendung auf Patienten eingeschränkt, bei denen die traditionellen Migräneprophylaktika entweder unwirksam waren, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind. Daher wurden für alle monoklonalen Antikörper randomisierte Therapiestudien für diese Patientengruppen durchgeführt.

Studiendesign

CONQUER war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die in 12 Ländern durchgeführt wurde (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit episodischer oder chronischer Migräne. Einschlusskriterium war, dass in der Vergangenheit Wirkstoffe aus zwei bis vier Klassen von Migräneprophylaktika nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zur subkutanen Gabe von Place-

bo oder Galcanezumab 120 mg pro Monat über drei Monate randomisiert. Patienten in der Verum-Gruppe erhielten zusätzlich eine Loading-Dose von 240 mg Galcanezumab verabreicht als zwei 120-mg-Spritzen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Zahl der monatlichen Migränetage.

Ergebnisse

Zwischen September 2018 und März 2019 wurden 462 Teilnehmer mit episodischer (n = 269; 58 %) oder chronischer Migräne (n = 193; 42 %) randomisiert und erhielten entweder Placebo (n = 230) oder Galcanezumab (n = 232). Die Patienten waren im Mittel 46 Jahre alt und 87 % waren Frauen. Am häufigsten waren zuvor Topiramate (72 %), Amitriptylin (47 %) oder Propranolol (45 %) eingesetzt worden. Die mit Galcanezumab behandelten Patienten hatten über die Monate 1 bis 3 eine signifikant höhere Reduktion der Migränetage als die mit Placebo behandelten Patienten. Die Galcanezumab-Gruppe hatte im Vergleich zum Ausgangswert (13,4 Tage) im Durchschnitt 4,1 weniger monatliche Migränetage, während die Placebo-Gruppe im Durchschnitt einen

Tab. 1. Studiendesign [Mulleners et al. 2020]

Indikation	Episodische oder chronische Migräne nach Versagen von zwei bis vier Klassen von Migräneprophylaktika
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Galcanezumab 120 mg/Monat (n = 232) ■ Placebo (n = 230)
Primärer Endpunkt	Reduktion der Zahl der monatlichen Migränetage
Sponsor	Eli Lilly
Studienregisternummer	NCT 03559257 (ClinicalTrials.gov)

Migränetag weniger aufwies als in der Baseline (13,0 Tage). Der absolute Unterschied zwischen den beiden Gruppen betrug 3,1 Migränetage (95%-Konfidenzintervall [KI] -3,9 bis -2,3; p < 0,0001). Der Unterschied in der Reduktion der Migränetage zwischen Galcanezumab und Placebo war bei der episodischen Migräne geringer als bei der chronischen Migräne. Die 50%-Responderrate betrug 37,7 % unter Verum und 13,3 % unter Placebo.

Sicherheit

Art und Anzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren unter Galcanezumab und Placebo nicht unterschiedlich. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden bei 122 (53 %) der 230 Patienten in der Placebo-Gruppe und 119 (51 %) von 232 Patienten in der Galcanezumab-Gruppe beobachtet.



Kommentar

Die Studie mit Galcanezumab bei Patienten, bei denen die bisherigen Migräneprophylaktika nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden, war im Vergleich zu Placbo für alle primären und sekundären Endpunkte positiv. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Erenumab und Fremanezumab publiziert [1, 2]. Ein besonders wichtiger Aspekt ist hier, dass eine Wirksamkeit von Galcanezumab in dieser Patientengruppe auch bei Patienten mit chronischer Migräne nachgewiesen wurde. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass unter der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper insbesondere bei Patienten mit chronischer Migräne die Einnahmetage mit Akutmedikation deutlich zurück-

gingen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, um den Übergang in einen Dauerkopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln zu vermeiden. Die Studie mit Galcanezumab unterscheidet sich von den beiden anderen Studien dadurch, dass eine Kontraindikation gegen eines der traditionellen Migräneprophylaktika kein Ausschlusskriterium war. Es bleibt nun abzuwarten, ob der gemeinsame Bundesausschuss bei seiner rigorosen Haltung bleibt, dass monoklonale Antikörper nur eingesetzt werden dürfen, wenn bei episodischer Migräne vier Klassen von Migräneprophylaktika und bei chronischer Migräne fünf Klassen von Migräneprophylaktika nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind.

Quelle

Mulleners WM, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19:814–25.

Literatur

1. Ferrari MD, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1030–40.
2. Reuter U, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018;392:2280–7.

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Ösophaguskarzinom

Erstlinientherapie mit Pembrolizumab plus Chemotherapie verlängert Gesamt- und progressionsfreies Überleben

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Chemotherapie konnte bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten nicht vorbehandelten Ösophaguskarzinomen das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie verlängert werden. Dies ergab die beim virtuellen ESMO-Kongress 2020 vorgestellte KEYNOTE-590-Studie.

In der von MSD finanzierten internationalen, randomisierten, doppelblinden KEYNOTE-590-Studie

wurde eine Erstlinien-Chemotherapie ohne oder mit Pembrolizumab bei Patienten mit Plattenepithel- oder

Tab. 1. KEYNOTE-590: Studiendesign (nach [Kato et al. 2020])

Erkrankung	Plattenepithel- oder Adenokarzinome der Speiseröhre oder Siewert-Typ-1-Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
Studientyp/ Design	Phase-III-Studie, randomisiert, doppelblind
Patienten	740 Patienten randomisiert
Intervention	■ Pembrolizumab plus Chemotherapie ■ Chemotherapie
Primäre Endpunkte	Gesamt- und progressionsfreies Überleben
Sponsor	MSD
Studienregis-ter-Nr.	NCT03189719 (Clinicaltrials.gov)

Tab. 2. KEYNOTE-590: Ergebnisse der primären Endpunkte [Kato et al. 2020]

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie	Hazard-Ratio; p-Wert
Gesamtüberleben, Median [Monate]			
Patienten mit ESCC und PD-L1-positivem Tumor	13,0	8,8	0,57; p < 0,0001
Alle Patienten mit ESCC	12,6	9,8	0,72; p < 0,001
Alle Patienten mit PD-L1-positivem Tumor	13,5	9,4	0,62; p < 0,0001
Alle Patienten der Studie	12,4	9,8	0,73; p < 0,0001
Progressionsfreies Überleben, Median [Monate]			
Alle Patienten mit ESCC	6,3	5,8	0,65; p < 0,0001
Alle Patienten mit PD-L1-positivem Tumor	7,5	5,5	0,51; p < 0,0001
Alle Patienten der Studie	6,3	5,8	0,65; p < 0,0001

ESCC: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Adenokarzinomen der Speiseröhre oder Siewert-Typ-1-Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs untersucht (Tab. 1).

Nach randomisierung wurden 370 Patienten mit Pembrolizumab (200 mg alle drei Wochen über maximal zwei Jahre) plus Chemotherapie (Cisplatin plus 5-Fluorouracil bis zu sechs Zyklen) und 370 Patienten mit Chemotherapie allein behandelt. Bei mehr als 90 % der Patienten war die Erkrankung metastasiert. Ein

Plattenepithelkarzinom lag bei 73 %, ein Adenokarzinom bei 27 % der Patienten vor. Rund 50 % wiesen einen PD-L1-positiven Tumor auf, definiert als CPS (kombinierter positiver Score, **Kasten**) ≥ 10.

Alle Endpunkte erreicht

Die Studie hatte mehrere primäre Endpunkte: Gesamt- (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sowie allen Patienten (inkl. Adenokarzinomen), jeweils bei Patienten mit PD-L1-positivem Tumor oder unabhängig vom PD-L1 CPS. Zu den sekundären Endpunkten gehörte das Gesamtansprechen bei allen Patienten.

Beim virtuellen ESMO-Kongress wurden die Ergebnisse der finalen PFS- und der Interims-OS-Analyse vorgestellt (Stichtag: 2. Juli 2020). Nach einem Follow-up von 10,8 Monaten verbesserte die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab das OS und PFS in allen untersuchten Gruppen (Tab. 2).

Die Ansprechrate lag in der Gesamtgruppe bei 45 % unter Pembrolizumab und bei 29 % in der Vergleichsgruppe (p < 0,0001). Das Ansprechen war mit 8,3 Monaten unter Pembroli-

zumab länger als mit 6,0 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe. Die Verträglichkeit der Medikation war in beiden Gruppen ähnlich. Es wurden keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen beobachtet. Nach Meinung der Autoren wird diese Kombination ein neuer Therapiestandard in der Erstlinientherapie der untersuchten Indikationen werden.

Anmerkungen des Diskutanten

Der Schlussfolgerung der Autoren stimmte Diskutant Prof. Dr. Andrés Cervantes, Universität von Valencia, zu: „Das Ergebnis für alle Patienten zeigt, dass es eine positive Studie ist. Sie erreichte die primären Endpunkte und die Therapie ist ein neuer Therapiestandard.“ Cervantes wies allerdings darauf hin, dass in der KEYNOTE-590-Studie Patienten mit Plattenepithel- und mit Adenokarzinomen eingeschlossen worden waren, was er als nicht sinnvoll ansieht, da es sich um zwei unterschiedliche Tumorarten handelt. Die Interpretation der Daten werde dadurch erschwert.

Quelle

Kato K, et al. Phase III KEYNOTE-590 study of chemotherapy + pembrolizumab versus chemotherapy + placebo as first-line therapy for patients (pts) with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer. ESMO Virtual Congress 2020, Presidential Symposium III LBA8_PR. Ann Oncol 2020;31: Supplement 4. [www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)49246-6/fulltext](http://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)49246-6/fulltext) (Zugriff am 9.10.20).

Infokasten: Scorings für PD-L1-positive Tumoren

Für die Therapie PD-L1-positiver Tumoren werden unterschiedliche prozentuale Scorings eingesetzt:

- Tumor proportion score (TPS): Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen
- Immune cell score (IC): Anteil PD-L1-positiver Immunzellen
- Combined positive score (CPS): Kombination von TPS und IC, Anteil PD-L1-positiver Zellen einschließlich Lymphozyten und Makrophagen



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit BRCA-Mutation

Olaparib verlängert Überleben im Vergleich zu endokriner Therapie



Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Bei Männern mit rezidiviertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) sowie einer Mutation in BRCA1, BRCA2 oder ATM verlängerte der PARP-Inhibitor Olaparib (Lynparza®) das Gesamtüberleben signifikant im Vergleich zur Behandlung mit Prednison plus Enzalutamid oder plus Abirateron. Das Risiko zu sterben war mit dem PARP-Inhibitor um 31% geringer als in der Kontrollgruppe. Diese finalen Ergebnisse der PROfound-Studie waren beim virtuellen ESMO-Kongress 2020 vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert worden.

In der von AstraZeneca und MSD finanzierten internationalen, randomisierten, offenen PROfound-Studie waren Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs eingeschlossen worden (Tab. 1). Die 245 Patienten der Kohorte A wiesen mindestens eine Veränderung in den Tumorsuppressorgenen BRCA1, BRCA2 (Breast Cancer 1 oder 2) oder der Serin-Proteinkinase ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) auf. Bei 142 Patienten der Kohorte B war mindestens eines von 12 DDR(DNA Damage Response)-Genen verändert. Die Patienten erhielten randomisiert Olaparib (300 mg zweimal täglich) und in der Vergleichsgruppe Prednison plus Enzalutamid (160 mg einmal täglich) oder plus Abirateron (1000 mg einmal täglich). Die Ergebnisse zum primären und zu sekundären Endpunkten wurden im New England Journal of Medicine publiziert [1]. Olaparib hatte das PFS im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verlängert und die Ansprechrate verbessert. Ein vordefinierter wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS) in Kohorte A, analysiert mit einem alpha-kontrollierten stratifizierten Log-Rank-Test.

Olaparib verlängert OS bei Patienten mit BRCA1-, BRCA2- und ATM-Mutation

In Kohorte A wurde in der Olaparib-Gruppe ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben von 19,1 Monaten erreicht als in der Vergleichsgruppe mit 14,7 Monaten (Hazard-Ratio [HR] 0,69; p = 0,02; Tab. 2). In Kohorte B überlebten die Olaparib-Patienten im Median 14,1 Monate, die Patienten der Vergleichsgruppe 11,5 Monate, der Unterschied war nicht signifikant. In der Gesamtgruppe war das mediane Gesamtüberleben mit 17,3 Monaten unter Olaparib im Trend länger als mit 14,0 Monaten unter Hormontherapie (Tab. 2).

Tab. 2. Ergebnisse der finalen Gesamtüberleben(OS)-Analyse der PROfound-Studie [2]

	Kohorte A		Gesamtpopulation	
	Olaparib (n = 162)	Kontrolle (n = 83)	Olaparib (n = 256)	Kontrolle (n = 131)
Ereignisse [n (%)]	91 (56 %)	57 (69 %)	160 (63 %)	88 (67 %)
OS im Median [Monate]	19,1	14,7	17,3	14,0
HR (95%-KI)	0,69 (0,50–0,97)		0,79 (0,61–1,03)	
p-Wert	0,0175		0,0515	
12-Monats-OS [%]	73	61	67	56
18-Monats-OS [%]	54	42	47	39
Medianes Follow-up [Monate]	21,9	21,0	20,7	20,5

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl

Tab. 1. Studiendesign [1, 2]

Erkrankung	Rezidiertes metastasiertes Prostatakarzinom mit BRCA-Mutation
Studientyp/Design	Phase-III-Studie, randomisiert, offen
Patienten	387 Patienten randomisiert, Kohorte A 245 Patienten
Intervention	■ Olaparib ■ Prednison plus Abirateron oder Enzalutamid
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	AstraZeneca, MSD
Studienregister-Nr.	NCT02987543 (ClinicalTrials.gov)

Insgesamt wechselten 86 von 131 Patienten (66%) der Kontrollgruppe in die Olaparib-Gruppe, in Kohorte A wechselten 56 von 83 Patienten (67%).

Eine Sensitivitätsanalyse, die den Wechsel zu Olaparib berücksichtigte, ergab in Kohorte A ein HR von 0,42, in Kohorte B von 0,83 und in der Gesamtgruppe von 0,55.

Fazit der Autoren

PROfound ist die erste randomisierte Studie, in der eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei einem molekular definierten Prostatakarzinom nachgewiesen werden konnte. Deshalb sollten bei diesen Patienten Gentests in der klinischen Praxis routinemäßig eingesetzt werden.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags | © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anmerkungen des Diskutanten

Diskutant Prof. Dr. Henrik Grönberg, Karolinska Institut, Stockholm (Schweden), kritisierte, dass die Kontrollgruppe in der Studie mit Androgenrezeptor-Inhibitoren behandelt worden sei, obwohl bei den Patienten zuvor die Erkrankung unter dieser Therapie progredient war. Sie hätten damit eine unwirksame Therapie erhalten. Grönberg riet dazu, im Kontrollarm solcher Studien den

jeweiligen Therapiestandard einzusetzen. Wegen des starken Cross-over der Patienten aus der Kontroll- in die Verum-Gruppe hält Grönberg die Interpretation der Daten für schwierig. Für weitere Studien rät er, Cross-over nur sehr zurückhaltend zu erlauben.

Quelle

Mateo J. ESMO Virtual Congress 2020, Presidential Symposium II Abstract 610O. Ann Oncol 2020;31: Supplement 4.

Literatur

1. De Bono J, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020;382:2091–102.
2. Hussain M, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med online publiziert am 20. September 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022485> (Zugriff am 8.10.20).

Epilepsien bei Patienten mit Hirntumoren

Bislang nur wenige Daten aus Therapiestudien

Dr. Katharina Arnheim, Freiburg

Patienten mit Hirntumoren leiden nicht selten gleichzeitig an einer Epilepsie. Eine Anfallskontrolle lässt sich außer durch Antiepileptika auch durch onkologische Therapien und insbesondere durch epilepsiechirurgische Eingriffe erreichen. Zu antitumoralen Effekten von Antikonvulsiva liegen derzeit kontroverse Daten vor.

Tumorassoziierte Epilepsien stellen rund 4 % aller Epilepsien dar; sie beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen einschneidend [7]. Dabei sind bei Hirntumoren drei Phänotypen zu unterscheiden: Ausgesprochen häufig sind Epilepsien bei glioneuronalen Tumoren; sie treten bei fast allen der meist jüngeren Patienten auf. Auch bei niedriggradigen Gliomen (LGG; low-grade glioma), von denen meist Patienten im mittleren Lebensalter betroffen sind, ist die Inzidenz von Epilepsien mit bis zu 85 % hoch. Seltener sind Epilepsien bei älteren Patienten mit Glioblastomen (Raten von 30 bis 60 %).

Überwiegend sekundär generalisierte Epilepsien

Bei LGG-Patienten treten tumorassoziierte Epilepsien in den meisten Fällen als erstes Symptom, nur in 6 bis 11 % der Fälle im Verlauf auf. Bei zwei Drittel der Betroffenen handelt es sich

um sekundär generalisierte Anfälle. Ein knappes Viertel entwickelt einfach fokale Anfälle; komplex fokale Epilepsien sind mit 7 % seltener. Niedriggradige Gliome mit tumorassoziierten Epilepsien sind molekularbiologisch durch ein gehäuftes Auftreten genetischer Aberrationen im IDH (Isocitrat-Dehydrogenase)-Gen charakterisiert. Bei Vorliegen von IDH1/2-Mutationen ist von einer niedrigeren Malignität der Tumoren auszugehen. Patienten mit initial einfach fokalen Anfällen, temporal lokalisiertem Tumor und bereits länger bestehender Epilepsie haben häufig bereits präoperativ pharmakoresistente Anfälle. Nach epilepsie- und tumorchirurgischer Operation gelingt jedoch bei einem Großteil der Betroffenen (65–70 %) eine Anfallskontrolle oder -freiheit. Insbesondere bei sekundär generalisierten Anfällen haben drei von vier Patienten die Chance, postoperativ anfallsfrei zu werden. Entwickeln

Patienten nach längerer Anfallsfreiheit erneut ein Anfallsrezidiv, spricht dies für einen Tumorprogress.

Wenige Studiendaten zu tumorassoziierten Epilepsien

Bislang liegen noch keine aussagekräftigen randomisiert kontrollierten Studien für die Therapie tumorassoziierteter Epilepsien vor. Prinzipiell wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei fokalen Epilepsien mit oder ohne generalisierte Anfälle die Monotherapie mit Levetiracetam oder Lamotrigin empfohlen [3]. Nicht zu vernachlässigen ist die Tatsache, dass auch eine erfolgreiche onkologische Therapie mit antikonvulsiven Effekten einhergeht. Hoffnungen, dass Valproat und Levetiracetam nicht nur antikonvulsive, sondern auch antitumorale Effekte entfalten, erfüllten sich nicht. Grundsätzlich sollte frühzeitig an eine präoperative Diagnostik gedacht werden, da bei rechtzeitiger Epilepsiechirurgie von einem besseren Outcome auszugehen ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Tumorherd nicht der epileptogenen Zone entspricht.

Perampanel: potenziell additive onkologische Effekte?

Interessante vorläufige Daten wurden zu Perampanel (Fycompa®) publiziert, das über die Modulation der glutamatergen AMPA-Rezeptoren

zusätzlich zur Anfallsreduktion zu einer verringerten Proliferation und Migration von Gliomzellen führen könnte [4, 5]. So wurde Perampanel in der prospektiven PERADET-Studie bei 36 Patienten mit niedrig-gradigen und High-grade Gliomen geprüft, die bereits mit ein bis drei Antikonvulsiva behandelt wurden [1]. Durch die Zusatztherapie mit dem Antikonvulsivum (2 bis 12 mg/Tag) wurden eine Responderrate von 90 % und eine Rate anfallsfreier Patienten von 33 % erreicht. Bestätigt werden die Daten durch eine kleinere prospektive Studie mit 12 Patienten, die Perampanel (2 bis 12 mg/Tag) zusätzlich zu mindestens zwei Baseline-Antiepileptika erhielten

[8]. Auf die Zusatztherapie sprachen insgesamt 75 % der Patienten an; bei 50 % wurde eine Anfallsfreiheit erreicht. Weitere ebenfalls kleine Studien sprechen zudem für gewisse antitumorale Effekte von Perampanel mit einer Reduktion des Tumorumfanges und einer höheren Effektivität bei Tumoren mit IDH1-Mutation [2, 4, 6]. Allerdings liegen bislang noch nicht genügend Daten bezüglich der antikonvulsiven und tumorspezifischen Effekte von Perampanel bei tumorassoziierten Epilepsien vor. Hier erhofft man sich weitere Ergebnisse aus den derzeit in Australien laufenden Studien PEGASUS-1 und PEGASUS-2 bei Patienten mit Hirntumoren.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Tim von Oertzen, Linz; Industriesymposium „Praxisrelevantes für die Epilepsitherapie bei speziellen Patientengruppen“, veranstaltet von Eisai im Rahmen der 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epilepsie (DGfE), Freiburg, 8. September 2020.

Literatur

1. Coppola A, et al. *Front Neurol* 2020; <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00592> (Zugriff am 14.10.20).
2. Dunn-Pirio AM, et al. *Epi Behav Case Rep* 2018;10:114–7.
3. Elger CE, et al.; unter: www.dgn.org/leitlinien
4. Izumoto S, et al. *Anticancer Res* 2018;38:4361–6.
5. Lange F, et al. *PLoS One* 2019;14:e0211644.
6. Maschio M, et al. *Int J Neurosci* 2018; <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1555160>.
7. Olafsson E, et al. *Lancet Neurol* 2005;4:627–34.
8. Veitch C, et al. *J Neurooncol* 2017;133:603–7.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Neue Optionen für Patienten mit EGFR-Exon-20-Insertion oder ALK-Translokation

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Im Rahmen der virtuellen gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie vom 9. bis 11. Oktober 2020 wurden in einem von der Firma Takeda veranstalteten Symposium aktuelle Studien mit neuen Therapieoptionen für Patienten mit Bronchialkarzinom und EGFR-Exon-20- oder ALK-Mutationen vorgestellt.

EGFR Exon-20-Insertion

Adenokarzinome sind die am meisten vertretenen histologischen Subtypen beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC). Oft treten Mutationen im Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) auf. EGFR-Exon-20-Mutationen sind zwar nicht die häufigsten Mutationen beim NSCLC, waren bislang aufgrund ungenügender Therapieoptionen jedoch prognostisch ungünstig. Vorrangige Therapien für die betroffene Patientengruppe sind systemische Therapien auf

Platinbasis, inzwischen auch verschiedene EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) oder Checkpointinhibitoren. Die Ergebnisse sind jedoch nicht zufriedenstellend. Derzeit laufen verschiedene Studien mit neuen Ansätzen. *Christian Grohe, Berlin*, stellte einige aktuelle Publikationen vor. In einer auf dem ESMO 2020 veröffentlichten Phase-I/II-Studie wurden Patienten mit EGFR-Exon-20-Mutation mit dem TKI Mobocertinib (TAK-788) behandelt [4]. Vor allem die Ergebnisse der 160-mg/Tag-Dosis

Brigatinib: Zusatznutzen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bescheinigt Brigatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Notizen S. 522).

waren vielversprechend: 12 der 28 Patienten sprachen auf die Behandlung an mit einer medianen Dauer von 13,9 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 7,3 Monate. Ein weiterer interessanter Kandidat scheint Poziotinib zu sein [5]. Und auch der monoklonale Antikörper Amivantamab reduzierte in ersten Studien die Tumorgöße von NSCLC-Patienten [7].

ALK-Translokation

ALK-Translokationen werden in 3 bis 5 % der NSCLC-Tumoren gefunden, vorrangig sind Adenokarzinome ALK-Fusions-positiv. Die verschiede-

nen „Rearrangements“ haben unterschiedliche prognostische Auswirkungen für die betroffenen Patienten. Inzwischen sind mit Crizotinib, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib vier ALK-Inhibitoren für die Erstlinientherapie auf dem Markt. Zudem werden unter anderen Lorlatinib und Ensartinib als Erstlinientherapien in Studien untersucht. Eine Vielfalt an möglichen Therapieoptionen ist vor allem wegen der Resistenzbildung wichtig: Crizotinib wirkt nach durchschnittlich 9 Monaten nicht mehr, wie Frank Griesinger, Oldenburg, ausführte. Wichtiges Kriterium für einen guten ALK-Inhibitor ist außerdem eine gute Wirksamkeit im zentralen Nervensystem (ZNS). Bis zu 60 % der Patienten mit Progress unter Crizotinib weisen ZNS-Läsionen auf. Eine Ganzhirnbestrahlung sollte wegen der Therapiefolgen jedoch erst spät eingesetzt werden, betonte Griesinger. Im Follow-up empfiehlt er MRT-Untersuchungen alle 3 bis 6 Monate, auch bei asymptomatischen Patienten. Daten aus prospektiven, randomisierten Studien gibt es zu dieser Empfehlung jedoch bislang nicht.

Alectinib

Bei Vorliegen von ZNS-Metastasen erzielte Alectinib (Alecensa®) in der ALEX-Studie gute Ergebnisse. Aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben wurden auf dem ASCO 2020 vorgestellt [3]. Sie sind zwar (mit 37 % Datenreife) noch vorläufig, deuten aber an, dass die Sequenztherapie – Alectinib erst nach Progress unter Crizotinib – für die Patienten ungünstiger ist, als von vornherein mit Alectinib zu behandeln.

Brigatinib

Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib (Alunbrig®, Kasten) als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten ALK⁺ NSCLC werden in der ALTA-1L-Studie untersucht, deren Interimsergeb-

nisse im Sommer 2020 vorgestellt wurden [1]. Vor Einschluss in die Studie durften die Studienteilnehmer – im Gegensatz zu ähnlichen Studien – eine Chemotherapie erhalten haben, es gab Cross-over. 137 Patienten erhielten Brigatinib, 138 Crizotinib. Primärer Endpunkt ist das mediane PFS. Es betrug 24,0 versus 11,0 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,49; $p < 0,001$ im Log-Rank-Test). Das 2-Jahres-PFS betrug 48 % versus 26 %. Bei Vorliegen von Hirnmetastasen war das Ergebnis noch eindeutiger (PFS: HR 0,24; $p < 0,0001$ im Log-Rank-Test). Noch nicht veröffentlichte Daten deuten an, dass dieser Vorteil sich auch im Gesamtüberleben widerspiegelt. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Diarrhö, erhöhte Blutkreatinphosphokinase-Spiegel (CPK), Husten, Bluthochdruck, Übelkeit und erhöhte AST-Werte; häufigste unerwünschte Ereignisse mit Grad ≥ 3 unter Brigatinib waren erhöhte CPK- und Lipase-Werte sowie Hypertonie. Brigatinib muss nur einmal täglich oral eingenommen werden.

Ensartinib

Ensartinib wird in der Studie eXalt 3 gegen Crizotinib verglichen. 290 Patienten wurden 1 : 1 randomisiert (Intent-to-treat-Population, ITT), 247 waren tatsächlich ALK⁺ (mITT). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der ITT-Population 25,8 Monate unter Ensartinib versus 12,7 Monate unter Crizotinib (HR 0,51; $p < 0,0001$). In der mITT-Population war das Ergebnis noch eindeutiger (nicht erreicht vs. 12,7; HR 0,45; $p < 0,0001$), ebenso bei Nichtvorliegen von Hirnmetastasen (HR 0,40; $p < 0,001$) [2].

Lorlatinib

Wirksamkeit und Sicherheit des Drittgenerations-TKI Lorlatinib als Erstlinientherapie für Patienten mit ALK⁺ NSCLC werden in der CROWN-Studie untersucht [6].

149 Patienten erhielten die Prüfsubstanz, 142 erhielten Crizotinib. Unter Lorlatinib war die Zeit bis zum ZNS-Progress deutlich verbessert (nicht erreicht vs. 16,6 Monate). 25 der 38 Patienten (66 %) mit Hirnmetastasen sprachen auf Lorlatinib an versus 8 von 40 (20 %) unter Crizotinib. Unter Lorlatinib traten häufiger Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Ödeme oder periphere Neuropathie auf, unter Crizotinib Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen oder Sehstörungen. Die Lebensqualität der Patienten war unter Lorlatinib besser.

Fazit

Patienten mit NSCLC haben heute aufgrund neuer Arzneimittel eine viel bessere Prognose als noch vor wenigen Jahren. Für Patienten mit prognostisch ungünstiger EGFR-Exon-20-Mutation sind vielversprechende Optionen in der Entwicklung. Für Patienten mit ALK⁺ Tumor sind mit Crizotinib, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib derzeit vier ALK-Inhibitoren für die Erstlinientherapie zugelassen, wobei die Zweit-Generations-TKI eine gute Effektivität – auch im ZNS – bei guter Verträglichkeit aufweisen. Die Therapiesteuerung sollte über Resistenztestung erfolgen.

Quelle

Prof. Dr. Christian Grohé, Berlin, Prof. Dr. Frank Griesinger, Oldenburg, Industriesymposium „Treiber-mutiertes NSCLC: ALK Translokation und EGFR Exon-20-Insertion im Fokus“, veranstaltet von Takeda im Rahmen der virtuellen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2020 am 9. Oktober 2020.

Literatur

1. Camidge DR, et al. J Clin Oncol 2020;38:3592–603.
2. Horn L, et al. International Association for the Study of Lung Cancer 2020 Presidential Symposium; August 8, 2020; Virtual. Abstract 2.
3. Peters S, et al. J Clin Oncol 2020;38(suppl):9518.
4. Riely GJ, et al. ESMO 2020 Virtual Annual Meeting, Abstract 1261MO.
5. Robichaux JP, et al. Cancer Cell 2019;36:444–57.
6. Solomon B, et al. ESMO 2020 Virtual Annual Meeting, Abstract LBA2.
7. Yun J, et al. Cancer Discov 2020;10:1194–209.