

A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib

Martin Früh, Markus Joerger, Marco Siano

Diese Studie richtet sich an Patienten mit ALK-positivem Nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, die mit Platin-basierter Doppelchemotherapie und mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib ausbehandelt wurden. Die Therapiemöglichkeiten für diese Gruppe von Patienten sind begrenzt. Docetaxel und Pemetrexed sind der Standard für die Zweitlinientherapie. Die Ansprechrate der Zweitlinientherapien liegt jedoch generell bei unter 10%.

Nach Behandlung mit Crizotinib schreitet die Erkrankung typischerweise nach einem Jahr aufgrund der Ausbildung von Resistenzen fort. Zurzeit gibt es keine weitere zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit gegen ALK-positiven Nicht-kleinzelligen Lungenkrebs. Dies wird jedoch dringend benötigt, da ein positiver ALK-Status einen wichtigen Faktor bei der Onkogenese dieser Untergruppe von NSCLC-Patienten darstellt.

LDK378 ist ein neuartiger ALK-Inhibitor, welcher sich in präklinischen Studien als wirksamer und spezifischer herausstellte als Crizotinib und auch bei Mutationen wirkt, die Resistenz gegen Crizotinib hervorrufen. Eine Phase I Studie mit LDK378 (CLDK378X2101) zeigt bei ähnlichen Bedingungen vielversprechende vorläufige Ansprechraten. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie. Die Chance, dass ein Patient entweder mit LDK378 oder mit Standardchemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) behandelt wird, liegt je bei 50%.

Bei Patienten in der Vorläuferstudie sind die häufigsten Nebenwirkungen bei LDK378 Übelkeit, Erbrechen und Durchfall mit einigen weniger häufigen Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt. Einige andere gemeldete Nebenwirkungen betrafen die Erhöhung von Leberenzymen, Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Schwäche. Frühe EKG-Resultate der Erstanwendungsstudie am Menschen weisen darauf hin, dass LDK378 eine Wirkung auf das QT-Intervall haben könnte. Während des ganzen Studienverlaufs werden die

Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen untersucht.

Im Hinblick auf das Fehlen weiterer zielgerichteter Behandlungen, den schweren Verlauf der Erkrankungen und die Chance, dass die Krankheit auf LDK378, Pemetrexed oder Docetaxel anspricht, liegt der Nutzen einer Studienteilnahme für den Patienten über dem Risiko.

keywords	phase III, multicenter, randomized, open-label, LDK378, ALK-rearranged, ALK-positive, small cell lung cancer
type of project	clinical studies
status	ongoing - follow up
start of project	2013
end of project	2013
study design	phase III, multicenter, randomized, open-label
responsible person	Dr. med. Martin Früh