

07. Juni 2018

Mit Pexidartinib klinische Verbesserung bei Patienten mit tenosynovialen Riesenzelltumoren

In der Phase-III-Studie ENLIVEN wurde, basierend auf einer zentralen Bewertung von MRT-Scans nach den RECIST 1.1 Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), Version 1.1 (entspricht dem primären Endpunkt), bei Patienten unter oralem Pexidartinib in Woche 25 eine statistisch signifikante Gesamtansprechrate (ORR) von 39% beobachtet, im Vergleich zu fehlendem Tumoransprechen bei Patienten, die Placebo erhielten ($p < 0,0001$). Für die Studie rekrutiert wurden Patienten mit tenosynovialen Riesenzelltumoren (TSRZT), bei denen ein operativer Eingriff mit einer potenziellen Funktionsverschlechterung oder schweren Morbidität assoziiert gewesen wäre. Nach einer im Median sechsmonatigen Nachbeobachtung (die Längste mit 17 Monaten) trat in der ENLIVEN-Studie bei keinem Responder eine Progression auf. Die Daten wurden im Rahmen einer mündlichen Präsentation des Abstracts am Montag, den 4. Juni (Abstract Nr. 11502) auf der Jahrestagung 2018 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt.

„Die aktuellen Behandlungsoptionen für TSRZT sind vorwiegend auf eine möglichst weitgehende operative Entfernung des Tumors ausgerichtet. Trotz bester Operationstechniken ist die Rezidivrate diffuser TSRZT hoch, und die Erkrankung kann bis zu einem Punkt fortschreiten, wo eine Operation keine Option mehr ist“, erklärte William D. Tap, MD, leitender Prüfarzt der Studie und Leiter der Abteilung für Sarkome der medizinischen Onkologie am Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York. „Pexidartinib kann eine relevante Therapieoption für Patienten mit TSRZT bieten, der mit schwerer Morbidität oder Funktionseinschränkungen assoziiert ist und bei denen ein operativer Eingriff nicht empfohlen wird.“

Pexidartinib ist ein oral verabreichtes, derzeit in der klinischen Prüfung befindliches „small molecule“ zur potenten Hemmung des CSF1R (kolonie-stimulierender Faktor 1-Rezeptor), einem primären Wachstumsfaktor für abnorme Synovialzellen, die TSRZT auslösen.

In der ENLIVEN-Studie traten Lebertoxizitäten unter Pexidartinib verglichen mit Placebo häufiger auf (AST/GOT oder ALT/GPT \geq 3facher oberer Normwert: 33% , Gesamtbilirubin \geq 2facher oberer Normwert: 5% , $n = 61$). 8 Patienten setzten Pexidartinib aufgrund hepatischer Nebenwirkungen ab; vier hatten schwere, nichttödliche unerwünschte Ereignisse mit erhöhtem Bilirubin, eines davon hielt ~ 7 Monate an. In nicht zu TSRZT durchgeführten klinischen Studien mit Pexidartinib wurden 2 schwere Fälle von Lebertoxizität beobachtet (einer erforderte eine Lebertransplantation und einer führte zum Tod).

Andere bei ENLIVEN beobachtete Nebenwirkungen mit $>10\%$, die unter Pexidartinib auftraten, umfassten Veränderungen der Haarfarbe, Juckreiz, Hautausschlag, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Erschöpfung, Geschmacksstörungen, Gesichtssödem, peripheres Ödem, periorbitales Ödem, verminderten Appetit und Bluthochdruck.

Die sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit zeigten bei Patienten unter Pexidartinib eine Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) von 56% beim Tumolvolumen-Score (TVS) im Vergleich zum fehlenden Ansprechen bei Patienten, die Placebo erhielten ($p < 0,0001$). Bei weiteren sekundären Endpunkten zur Wirksamkeit wurde eine klinisch relevante Verbesserung gegenüber Placebo beobachtet, darunter beim

Bewegungsradius (+15% vs. +6%, $p = 0,0043$), beim PROMIS-Score zur physischen Funktion (+4,1 vs. -0,9, $p = 0,0019$) und der stärksten Steifigkeit (-2,5 vs. -0,3, $p < 0,0001$). Es kam auch zu einer nichtsignifikanten Verbesserung im Schmerzansprechen (31% vs. 15%).

„Wir fühlen uns durch die Ergebnisse der ENLIVEN-Studie bestärkt und sehen der Einreichung eines Zulassungsantrags bei der US-amerikanischen FDA und entsprechenden europäischen Zulassungsbehörden zur Prüfung von Pexidartinib zuversichtlich entgegen“, erklärte Gideon Bollag, PhD, CEO von Plexxikon, einem Mitglied der Daiichi Sankyo Gruppe.

Quelle: Daiichi Sankyo