kurz notiert

Und noch eine effektive Therapieoption für das multiple Myelom

Mit dem Dreifachregime aus Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason hat sich jetzt in der Phase-III-Studie CASTOR eine weitere Therapieoption für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom (rrMM) bewährt. Daratumumab ist ein komplett humaner monoklonaler Antikörper, der gegen das Oberflächenmolekül CD38 gerichtet ist und direkt sowie indirekt antitumoral wirkt. „Damit haben wir jetzt eine Substanz, die dieses wichtigste Tumorantigen auf Myelomplasmazellen selektiv erkennt und über Komplement- und Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität direkt zu einer starken, klinisch relevanten Reduktion der Tumormasse führt“, erläuterte Antonio Palumbo, Turin, Italien, in Chicago. Zudem wirkt Daratumumab immunmodulatorisch: Es stimuliert die zytotoxische Aktivität von T-Helferzellen, während andererseits immunsuppressive regulatorische Zellen supprimiert werden.

In der CASTOR-Studie wurden rund 500 Patienten mit rrMM behandelt, die bereits mindestens eine Vortherapie inklusive Bortezomib erhalten hatten. Patienten im Kontrollarm erhielten Bortezomib/Dexamethason (Vd), Patienten im Verumarm zusätzlich Daratumumab (DvD) [Palumbo A et al. ASCO. 2016; Abstr LBA4]. Schon nach drei Monaten zeigte sich ein Effektivitätsunterschied zwischen beiden Armen, sodass die Studie vorzeitig gestoppt wurde. Die Nachbeobachtung ist daher mit median 7,4 Monaten noch kurz. Das Tripelregime war beim progressionsfreien Überleben als primärem Endpunkt signifikant überlegen: Kontrollpatienten überlebten median 7,2 Monate ohne Progress, bei Patienten im DvD-Arm ist der Median noch nicht erreicht. Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben stieg von nur 26,9% im Kontrollarm auf 60,7% mit dem DvD-Regime. Der Unterschied entspricht einer signifikanten Reduktion des Risikos für Progress oder Tod um relativ 61% (Hazard Ratio [HR] 0,39; $p < 0,0001$), was Palumbo als „beispiellos“ beim rrMM wertete. Der Nutzen der zusätzlichen Daratumumab-Gabe zeigte sich in allen analysierten Subgruppen, unabhängig von Alter, ISS-Stadium, Zahl der Therapielinien und Art der Vortherapie. Palumbo wies jedoch darauf hin, dass prognostisch günstige Patienten und solche mit nur einer Vortherapie besonders stark profitierten, sodass die Effektivität des Dreierregimes bei frühzeitigem Einsatz vermutlich noch maximiert werden kann. Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben war bei Patienten nach nur einer Vortherapie mit 77,5% erheblich höher als im Kontrollarm mit nur 29,4% [HR 0,31; $p < 0,0001$].

Katharina Arnheim

Bericht vom 52th Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vom 3. bis 7. Juni 2016 in Chicago, IL/USA.

Hinsichtlich der 3-Jahres-OS-Rate zeigte sich zudem ein Trend zugunsten der doppelten ASCT (74 vs. 69,1%; $p = 0,185$). Die Gruppe der Kinder mit doppelter ASCT wies im Vergleich zur einfachen ASCT eine geringere behandlungsbedingte Mortalität auf (2 vs. 8 Todesfälle). Park zufolge wird sich die Behandlung von Kindern mit Hochrisiko-Neuroblastom nach diesen Ergebnissen verändern. Allerdings müsse bedacht werden, dass die ASCT-Therapieprotokolle zu den aggressivsten und toxischsten Regimes gehörten, die krebsskranken Kinder erhielten. In zukünftigen Studien müssten daher mögliche Spätfolgen der Therapie bedacht und weniger toxische Regime gesucht werden.

Chronische myeloische Leukämie: Chance auf Therapiefreiheit

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) der zweiten Generation wie Nilotinib schneller und bei mehr Patienten mit

chronischer myeloischer Leukämie in chronischer Phase (CML-CP) zu tiefen molekularen Remissionen (MR^{4,5}) führt, als eine Behandlung mit dem Erstgenerations-TKI Imatinib. Das Erreichen einer tiefen molekularen Remission ist wiederum eine der wesentlichen Voraussetzungen für eine therapiefreie Remission.

Dass dieses Ziel auch von Patienten erreicht werden kann, die zunächst mit Imatinib behandelt und dann auf Nilotinib umgestellt wurden, belegen erste Daten der Phase-II-Studie ENESTop [Hughes TP et al. ASCO. 2016; Abstr 7054]. Schon 2015 war in der Studie ENESTcmr gezeigt worden, dass Patienten, die unter einer Langzeittherapie mit Imatinib keine tiefe molekulare Remission (MR^{4,5}; $\leq 0,0032\%$ BCR-ABL1^{IS}) erreicht hatten, diese durch einen Wechsel auf Nilotinib dennoch erzielen konnten [Hughes TP et al. EHA. 2015; Abstr P229]. ENESTop ist die erste Studie, in der prospektiv überprüft wird, ob eine therapiefreie Remission auch bei Patienten mit CML-CP möglich ist, die eine MR^{4,5} nach dem Wechsel von Imatinib auf Nilotinib erreicht haben. An der Studie teilnehmen konnten Patienten, die eine mindestens dreijährige Vortherapie mit einem TKI – davon mindestens zwei Jahre mit Nilotinib – durchlaufen hatten, und bei denen nach dem Wechsel auf Nilotinib eine MR^{4,5} erreicht wurde. Abgesetzt werden konnte Nilotinib bei 126 Patienten, die in der einjährigen Konsolidierungsphase mit Nilotinib-Therapie anhaltend eine MR^{4,5} gezeigt hatten. Während der ersten 48 Wochen wurde die BCR-ABL1^{IS}-Konzentration alle vier Wochen kontrolliert. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, mit 57,9% (95%-KI 48,8–66,7%) der Patienten in therapiefreier Remission (MR⁴) nach 48 Wochen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 98,0% der Patienten, bei denen die MR⁴ verloren gegangen war, nach der Wiederaufnahme der Nilotinib-Therapie erneut zumindest eine gute molekulare Remission (BCR-ABL1^{IS} $\leq 0,1\%$) erreicht, 94,1% eine MR⁴ und 92,2% eine MR^{4,5}. Neue Sicherheitssignale zur Therapie mit Nilotinib wurden in der Studie nicht beobachtet. Die Studienergebnisse bestätigen, zusammen mit den Ergebnissen aus ENESTcmr, dass Patienten mit CML-CP auch nach einem Wechsel der Therapie von Imatinib auf Nilotinib die Voraussetzungen für ein Absetzen der Therapie erreichen können. Zudem belegen die Beobachtungen, dass eine tiefe molekulare Remission auch dann wieder möglich ist, wenn diese nach dem Absetzen der Therapie verloren gegangen ist.

Dass eine therapiefreie Zeit für CML-CP-Patienten nach primärer Nilotinib-Behandlung möglich ist, belegen die Ergebnisse der Phase-II-Studie ENESTFreedom [Hochhaus A et al. ASCO. 2016; Abstr 7001]. 51,6% der Patienten, die unter der Nilotinib-Therapie eine anhaltende MR^{4,5} erreicht hatten und dann in eine therapiefreie Phase wechselten, waren auch 48 Wochen nach Absetzen der Nilotinib-Therapie noch in therapiefreier Remission. Nahezu alle Patienten, die aufgrund des Remissionsverlustes erneut mit einer Nilotinib-Therapie beginnen mussten, erreichten die tiefe molekulare Remission wieder (98,8% MR⁴ und 88,5% MR^{4,5}). Andreas Hochhaus, Jena, der die Ergebnisse der ENESTFreedom-Studie präsentierte, dankte vor allem den Studienpatienten. Ohne ihren Mut, eine für sie bislang lebenswichtige Therapie abzusetzen, hätte die Studie nicht durchgeführt werden können.

Silke Wedekind

Bericht vom 52th Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vom 3. bis 7. Juni 2016 in Chicago, IL/USA.