

ASH 2014 Multiples Myelom-Update - Tag Eins: Postersitzung

vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock

Samstag, der 6. Dezember, war der erste offizielle Tag der 2014-Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH). Der Tag bot eine große Vielfalt an interessanten Präsentationen über das multiple Myelom.

Mittags gab es Vorträge über neue Behandlungen, die bereits in einem [Beacon-ASH Update](#) veröffentlicht worden sind.

Samstagabend fand eine Postersitzung statt, in der wichtige neue, auf Postern zusammengefasste Forschungsergebnisse in zwei getrennten großen Konferenzsälen gezeigt wurden.

Die Studien deckten eine Vielfalt von Themen über das multiple Myelom ab, die von neuen Behandlungen für das Myelom, Kombinationstherapien von genehmigten Therapien, Stammzelltransplantation bis zur minimalen Resterkrankung und vieles mehr reichten.

Neue Myelombehandlungen

Die Postersitzung am Samstag beinhaltete mehrere Poster über Ergebnisse von klinischen Studien über neue Substanzen, die für die Behandlung des multiplen Myeloms entwickelt werden.

Eines der Poster fasste erste Ergebnisse einer andauernden Phase 1-Studie zusammen, die Elotuzumab in Kombination mit Revlimid (Lenalidomid) und Dexamethason bei Myelompatienten mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen erforscht ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). Zwölf Prozent der Patienten waren neu diagnostiziert, der Rest war bereits mit einschließlich Velcade (Bortezomib) (81 Prozent), Thalidomid (42 Prozent) und Revlimid (35 Prozent) behandelt worden. Insgesamt sprachen 75 Prozent der Patienten mit normaler Nierenfunktion, 67 Prozent der Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und 56 Prozent der Patienten mit endstufiger Nierenerkrankung auf die Behandlung an. Den Forschern zufolge wurde die Kombination von allen drei Patientengruppen gut vertragen. Sie stellten fest, dass Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und mit endstufiger Nierenerkrankung mit 10 mg Elotuzumab in Kombination mit Revlimid und Dexamethason behandelt werden können.

Ein anderes Poster präsentierte Endresultate einer Phase 2a-Studie mit NOX-A12 in Kombination mit Velcade und Dexamethason für das rezidierte Myelom ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). NOX-A12 wird von Noxxon Pharma entwickelt. Es bindet an das so genannte CXCL12-Molekül, von dem man weiß, dass es eine Rolle bei der Medikamentenresistenz spielt. Die Studie schloss 28 Patienten ein, die eine mittlere Anzahl von zwei Vortherapien erhalten hatten. Insgesamt sprachen 68 Prozent der Patienten auf die Kombination an. Die Forscher weisen darauf hin, dass die Ansprechraten bei Patienten mit Standardrisiko und risikoreicher Krankheit ähnlich hoch waren (70 Prozent gegenüber 67 Prozent). Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 6,5 Monate. Den Forschern zufolge wurde die Kombination gut vertragen und sollte weiter untersucht werden.

Aktualisierte Ergebnisse einer Phase 1/2-Studie mit TH-302 und Dexamethason mit oder ohne Velcade bei schwer vorbehandelten Myelompatienten wurden ebenfalls präsentiert ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). TH-302 wird von Threshold Pharma (NASDAQ: THLD) und Merck KGaA für die Behandlung von mehreren unterschiedlichen Krebsarten entwickelt. Die Substanz wird unter niedrigen Sauerstoffniveaubedingungen aktiviert, die in soliden Krebsgeschwülsten und im Knochenmark von Leuten mit Blutkrebserkrankungen üblich sind.

Die TH-302-Studie hat für das Myelom bisher 24 Patienten rekrutiert. Von diesen Patienten haben sieben TH-302, Velcade und Dexamethason erhalten und sind auf ihr Ansprechen ausgewertet worden. Diese Patienten hatten eine mittlere Anzahl von acht Vortherapien. Einer der sieben Patienten (14 Prozent) erreichte eine sehr gute teilweise Remission und ein anderer hatte eine teilweise Remission. Die häufigsten Nebenwirkungen der Behandlung waren niedrige Thrombozytenzahlen, Anämie und Erschöpfung.

Ein anderes Poster fasste Ergebnisse einer Phase 1-Studie zusammen, die PRLX93936 bei rezidivierten und refraktären Myelompatienten untersucht ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). PRLX93936 wird von Prolexys Arzneimittel entwickelt. Es ist eine Antikrebsbehandlung, die das RAS-Protein ins Visier nimmt. Leider hat die Substanz bisher keine bedeutende Aktivität als Einzelsubstanz gezeigt, wobei sich die Wirksamkeit nach Hinzufügung von Dexamethason jedoch verbesserte. Bis jetzt sind 14 Patienten, die eine mittlere Anzahl von vier Vortherapien erhalten haben, in die Studie aufgenommen worden. Von den 13 auf ihr Ansprechen ausgewerteten Patienten war das beste beobachtete Ansprechen eine geringe Remission, die bei 18 Prozent der Patienten beobachtet wurde; alle diese Patienten erhielten PRLX93936 in Kombination mit Dexamethason.

Kombinationen von genehmigten Therapien

Mehrere Poster präsentierten Ergebnisse von klinischen Studien, die Kombinationen von bereits genehmigten Anti-Myelomsstoffen prüfen.

Ein Poster fasste Ergebnisse einer Phase 1b/2-Studie mit Kyprolis (Carfilzomib) plus Pomalyst (Pomalidomid; Imnovid) und Dexamethason bei Myelompatienten zusammen, die vorher bereits Revlimid, aber nicht Velcade bekommen hatten ([Zusammenfassung](#); auf Englisch) bekommen hatten. Die auf der letztjährigen ASH-Jahrestagung präsentierten Ergebnisse haben gezeigt, dass diese Kombination in schwer vorbehandelten Patienten hoch wirksam ist (siehe verwandte [Nachrichten](#) von Myeloma Beacon). Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen, dass diese Kombination auch in dieser weniger vorbehandelten Patientengruppe hoch aktiv ist - in diesem Fall hatten die Patienten eine mittlere Anzahl von zwei Vortherapien erhalten. Von den 28 in die Studie eingeschlossenen Patienten sprachen 71 Prozent auf die Behandlung an. Den Forschern zufolge war das Ansprechen schnell und anhaltend. Das progressionsfreie Überleben betrug 18,9 Monate. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren hämatologisch.

Aktualisierte Ergebnisse wurden auch von einer europäischen Phase 1/2-Studie mit Kyprolis in Kombination mit Thalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (KTd) für neu diagnostizierte, transplantationsgeeignete Myelompatienten präsentiert ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). Die Patienten erhielten vier Zyklen Induktionstherapie mit ansteigenden Dosen von Kyprolis (27 mg/m² bis 56 mg/m²), Thalidomid und niedrig dosiertes Dexamethason, gefolgt von einer Stammzelltransplantation und vier Zyklen KTd-

Konsolidierungstherapie. Der Anteil der Patienten, die mindestens eine sehr gute teilweise Remission erreichten, stieg von 68 Prozent nach der Induktionstherapie auf 76 Prozent nach der Transplantation und 89 Prozent nach der Konsolidierungstherapie. Das Gesamtansprechen unterschied sich nicht bedeutend zwischen den ersten drei Dosisniveaus (27 mg/m² zu 45 mg/m²). Den Forschern zufolge wurde die Kombination gut vertragen.

Eine auf der Posterpräsentationssitzung am Samstagsabend vorgestellte Studie war eine "Erweiterungs"-Studie, die die langfristige Wirkung und Sicherheit von Kyprolis untersuchte ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). Es wurden 91 Myelompatienten eingeschlossen, die vorher an einer klinischen Phase 1 oder 2 Studie mit Kyprolis teilgenommen und sich dafür entschieden hatten, die Behandlung mit Kyprolis über die Erweiterungsstudie fortzusetzen. Während der Erweiterungsstudie konnten die Patienten Kyprolis als Einzelsubstanz mit ihrer vorherigen Dosis fortsetzen, die Dosis oder das Dosisschema ändern oder andere Medikamente mit Kyprolis kombinieren.

Die mittlere Behandlungsdauer mit Kyprolis (anfängliche Studie plus Erweiterungsstudie) betrug 89 Wochen (insgesamt 22,5 Behandlungszyklen). Insgesamt wählten 79 Prozent der Patienten eine oder mehr Therapieänderungen während der Erweiterungsstudie; 31 dieser Patienten nahmen weiterhin die Einzelsubstanz Kyprolis mit einer anderen Dosis/Dosisschema ein, 69 Prozent wechselten zu einer Kombinationstherapie. Wenn die Behandlungsänderungen aufgrund eines Krankheitsprogresses erfolgten, konnten viele Patienten eine erneute Remission auf die neue, Kyprolis-enthaltene Kombination erreichen. Die Gesamtansprechrate betrug 20 Prozent nach dem ersten Progress, 35 Prozent nach dem zweiten Progress und 31 Prozent nach dem dritten Progress. Den Forschern zufolge waren die Typen und Raten von den in der Erweiterungsstudie beobachteten Nebenwirkungen denjenigen ähnlich, die für die Einzelsubstanz Kyprolis beobachtet wurden.

Ein anderes Poster fasste Ergebnisse einer retrospektiven Analyse zusammen und zeigte, dass die Zugabe von Velcade zu der beim Myelom häufig verwendeten Salvage-Therapie, Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid und Cisplatin (DCEP) wirksam und sicher ist ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). Das Gesamtansprechen betrug 40 Prozent für Patienten, die V-DCEP als eine Behandlung erhalten haben, um die Myelom-Geschwulstlast vor einer Stammzelltransplantation zu reduzieren; diese Patienten hatten eine mittlere Anzahl von einer Vortherapien erhalten. Das Gesamtansprechen von Patienten, die V-DCEP als Salvage-Therapie (lebensverlängernde, nicht kurative Therapie) erhielten, betrug 52 Prozent; diese Patienten hatten eine mittlere Anzahl von drei Vortherapien erhalten. Das progressionsfreie Überleben für die beiden Gruppen betrug 23 Monate und 8 Monate. Das mittlere Gesamtüberleben betrug 79 Monate für Patienten, die V-DCEP erhielten, um die Geschwulstlast vor Stammzelltransplantation zu reduzieren und 43 Monate bei denjenigen, die V-DCEP als Salvage-Therapie erhielten.

Prüfung auf Minimale Resterkrankung

Mehrere Poster in dieser Sitzung hatten die Forschung über die Prüfung der minimalen Resterkrankung (MRD) zum Thema.

Ein Poster fasste die Ergebnisse einer andauernden Studie an der University of Pennsylvania zusammen, das einen MRD-Test untersucht, der Blut- statt Knochenmarksproben eines Patienten testet. Die Studie untersucht den Einsatz dieses Assays zur Erkennung und

Charakterisierung der Myelomzellen bei Patienten mit multiplen Myelom und dessen Vorgängerkrankheiten, schwelendes Myelom und monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS) ([Zusammenfassung](#); auf Englisch).

Eine andere auf der Samstagssitzung präsentierte Studie verglich das Next-Generation Sequencing (NGS) und die multicolor Durchflusszytometrie für die Bewertung der minimalen Resterkrankung ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). Die Ergebnisse zeigen, dass die minimale Resterkrankung durch das Next-Generation Sequencing im Vergleich mit der multicolor Durchflusszytometrie gut erfasst wird, weil alle Patienten mit Resterkrankung, die durch die multicolor Durchflusszytometrie erfasst wurden, auch durch das NGS MRD-positiv getestet wurden. Außerdem hat das Next-Generation Sequencing zusätzliche Patienten mit MRD aufgespürt, die MRD-negativ bei der multicolor Durchflusszytometrie waren. Die Ergebnisse zeigten auch, dass die MRD-Negativität bei der multicolor Durchflusszytometrie und der Next-Generation Sequencing mit einem bedeutend besseren progressionsfreien Überleben verbunden ist.

Überleben

Ein während der Samstagssitzung präsentierte Poster zeigte Ergebnisse einer Zwischenanalyse von Daten der "MM Connect" Datenbank neu diagnostizierter Myelompatienten in den Vereinigten Staaten. Die Datenbank, die von der pharmazeutischen Firma Celgene gesponsert wird, hat seit 2009 Informationen über fast 1,500 Myelompatienten gesammelt. Patienten mussten nicht mit von Celgene hergestellten Myelomtherapien behandelt werden, um in die Datenbank aufgenommen zu werden ([Zusammenfassung](#); auf Englisch).

Die Zwischenanalyse zeigte, dass Alter, Krankheitsstadium und die Anwesenheit von Gesundheitsproblemen außerhalb des multiplen Myeloms Einfluss auf das Gesamtüberleben ohne Rücksicht auf den Risikostatus eines Myelompatienten haben. Die initiale Behandlung mit Dreier-Kombinationen ist mit einem bedeutend längeren Gesamtüberleben verbunden, unabhängig vom Krankheitsrisikostatus. Patienten mit risikoreicher Krankheit hatten kein bedeutend niedrigeres Gesamtüberleben als Patienten ohne risikoreiche Eigenschaften, abgesehen von Patienten mit der chromosomalen Abnormalität del(17p), die ein kürzeres Gesamtüberleben hatten. Das Überleben dieser Patienten wurde jedoch auch mit dem Einsatz der Dreiertherapie verbessert.

Ein anderes Poster fasste Ergebnisse einer bevölkerungsbasierten Studie zusammen, die in den Niederlanden durchgeführt wurde und die ebenfalls das Gesamtüberleben neu diagnostizierter Myelompatienten untersuchte ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). Die Datenerfassung für die Studie begann 2005 und schließt alle neu diagnostizierten Myelompatienten in einer bestimmten Provinz der Niederlande ein. Die Analyse der Studienergebnisse zeigt, dass Alter, die Anwesenheit anderer Krankheiten und die Anzahl an "CRAB"-Symptomen - wie hohe Kalziumwerte und Nierenfunktionsstörung - mit einem niedrigeren Gesamtüberleben verbunden waren. Der Einsatz neuer Substanzen war dagegen mit einem verbesserten Gesamtüberleben verbunden.

Spendertransplantation

In einem der am Samstag präsentierten Poster zeigte eine andere Gruppe holländischer Forscher, dass der Einfluss einer Spender- (allogene) Transplantation als ein Teil der Erstbehandlung auf Remissions- und Überlebensraten vom Analysetyp abhängt, der zur Bewertung der Raten verwendet wurde ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). Die holländischen Forscher fanden heraus, dass die Wirkung der Spendertransplantation durch die übliche, so genannte "Spender gegen nicht- Spender"-Analyse unterschätzt wird. Passendere Methoden zeigen, dass die Spendertransplantation einen günstigeren Einfluss auf das progressionsfreie Überleben als bisher angenommen hat.

Ein anderes Poster fasste die Ergebnisse einer Überlebensanalyse nach Spendertransplantation zusammen, die an einem deutschen Krebszentrum durchgeführt wurde. Die Analyse beruht auf Daten von 95 Patienten, die eine Spendertransplantation zwischen 1994 und 2013 erhielten. Das mittlere Alter zur Zeit der Spendertransplantation betrug 51 Jahre ([Zusammenfassung](#), auf Englisch).

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten betrug das Gesamtüberleben 36 Monate, unabhängig von der Konditionierungsbehandlung (reduzierte oder myeloablative Konditionierung). Das mittlere Gesamtüberleben war signifikant länger für Patienten, die die Spendertransplantation als Erstlinienbehandlung (89 Monate) erhielten, verglichen mit Patienten, die sie als Teil einer auto-allo-Transplantation (47 Monate), nach Rückfall nach einer autologen Transplantation (20 Monate) oder nach Rückfall nach einer doppelten autologen Transplantation (26 Monate) erhielten. Eine schwere Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD), die sich innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener Transplantation entwickelt, hatte einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben, wohingegen eine chronische GVHD aller Schweregrade, die mehr als 100 Tage nach Transplantation auftritt, das Überleben nicht negativ beeinflusste.

Englisches Original: [ASH 2014 Multiple Myeloma Update – Day One: Poster Session](#)

© 2014 Light Knowledge Resources