

ASH 2014 Multiples Myelom-Update - Tag Eins: Vorträge

Von Maike Haehle, übersetzt von Sabine Schock

Die diesjährige Sitzung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) begann am 6. Dezember 2014 in San Francisco.

Vorträge über das multiple Myelom wurden während mehrerer Sitzungen im Laufe des Tages gehalten.

Der Tag begann mit einer Fortbildungssitzung, um Ärzte besser über das multiple Myelom und dessen Behandlung zu informieren.

Zwei Vortragssitzungen, die ganz dem multiplen Myelom gewidmet waren, liefen parallel über Mittag. Eine der Sitzungen konzentrierte sich auf die Biologie der Krankheit. Die andere umfasste Vorträge über neue Myelomtherapien, sowohl für neu diagnostizierte, als auch für rezidierte und refraktäre Patienten, die in diesem Artikel zusammengefasst werden. Weitere Vorträge über das multiple Myeloma wurden in einer Sitzung über Spender- (allogene) Transplantationen gegeben.

Während desselben Zeitraums hielt Dr. Jesus San Miguel von der Universität in Navarra den „Ham-Wasserman“-Vortrag, in dem er über den wissenschaftlichen und klinischen Fortschritt beim multiplen Myelom sprach ([Zusammenfassung](#); auf Englisch). Der „Ham-Wasserman“-Vortrag ist nach zwei Hämatologen benannt, die beide Präsidenten der ASH waren und umfassend zur ASH beigetragen haben. Der Vortrag wird traditionell von einer Person von außerhalb der Vereinigten Staaten gehalten, die einen wichtigen Beitrag zum Feld der Hämatologie geleistet hat.

Fortbildungssitzungen

Während der Fortbildungssitzung am Morgen mit dem Titel „Myelom: Meinungsverschiedenheiten in der Therapie“ besprachen drei Myelomexperten die Rolle der autologen Stammzelltransplantation für die Behandlung des multiplen Myeloms. Myeloma Beacon wird über weitere Details dieser Sitzung berichten, nachdem sie heute wiederholt wird; hier gibt es jedoch schon mal eine kurze Übersicht.

Den ersten Vortrag hielt Dr. Philippe Moreau vom Universitätskrankenhaus in Nantes. Dr. Moreau stellte eine Übersicht von Daten zur Verfügung, die den frühen Einsatz der autologen Stammzelltransplantation unterstützen, einschließlich erster Daten von der noch andauernden französisch-US-amerikanischen, klinischen Studie, die die frühe gegen späte Transplantation bei neu diagnostizierten Myelompatienten vergleicht ([Zusammenfassung](#); auf Englisch).

Dr. Paul Richardson vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston präsentierte eine entgegengesetzte Ansicht und argumentierte gegen einen allgemeinen Transplantationsansatz bei neu diagnostizierten Patienten ([Zusammenfassung](#); auf Englisch).

Der letzte Vortrag dieser Sitzung wurde von Dr. Joseph Mikhael von der Mayo Klinik gehalten, der einen "praktischen Ansatz für das rezidierte Myelom" beschrieb ([Zusammenfassung](#), auf Englisch).

In einer anderen Sitzung später am Morgen sprach Dr. Robert Orlowski vom M.D. Anderson Cancer Center über die Therapieabfolge für Myelompatienten.

Vorträge über neue Myelomtherapien

Die Vortragssitzung über neue Myelomtherapien über Mittag schloss vier Vorträge über das multiple Myelom ein; die anderen beiden konzentrierten sich auf die Behandlung der Amyloidose.

Imbruvica allein oder in Kombination mit Dexamethason beim rezidierten und refraktären Myelom

Dr. Ravi Vij von der Washington University School of Medicine in St. Louis hielt den ersten Vortrag während dieser Sitzung. Er präsentierte erste Ergebnisse einer Phase 2-Studie mit Imbruvica (Ibrutinib) allein oder in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des rezidierten und refraktären Myeloms ([Zusammenfassung](#), [Präsentation](#) [PDF] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Vij; beide auf Englisch).

Imbruvica ist von der pharmazeutischen Firma Pharmacyclics (NASDAQ:PCYC) in Kooperation mit Johnson & Johnson (NYSE:JNJ) entwickelt worden. Es blockiert das sogenannte Bruton-Tyrosinkinase-Protein (Btk), das in antikörpererzeugenden Zellen und in Zellen, die Knochengewebe zerstören, zu finden ist. Die Substanz ist von der US-amerikanischen Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln (FDA) bereits für die Behandlung der chronischen lymphozytischen Leukämie zugelassen.

Insgesamt wurden 69 Myelompatienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten eine mittlere Anzahl von vier Vortherapien erhalten.

Patienten erhielten eskalierende Dosen von Imbruvica mit oder ohne Dexamethason.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Ansprechrates bei Patienten am höchsten war, die die höchste Dosis von Imbruvica in Kombination mit Dexamethason erhielten (5 Prozent); alle diese Patienten erreichten eine teilweise Remission. Weitere 20 Prozent der Patienten in dieser Behandlungsgruppe erreichten eine geringe Remission. Außerdem erreichten 25 Prozent der Patienten eine stabile Krankheit, obwohl sie zum Zeitpunkt der Registrierung progredient waren.

Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 5,6 Monate.

Insgesamt hatten 57 Prozent der Patienten schwere Nebenwirkungen; 22 Prozent der Patienten benötigten Dosismodifizierungen und 10 Prozent brachen die Behandlung ab.

Dr. Vij wies darauf hin, dass die Weiterentwicklung von Imbruvica in Kombination mit anderen Substanzen berechtigt ist und dass diese Substanz zurzeit in Kombination mit Kypolis (Carfilzomib) in einer andauernden Phase 1/2-Studie untersucht wird.

Kyprolis plus Panobinostat beim rezidierten und refraktären Myelom

Der zweite Vortrag wurde von Dr. Jonathan Kaufman von der Emory Universität gehalten. Er präsentierte Ergebnisse einer Phase 1-Studie mit Kyprolis in Kombination mit Panobinostat bei rezidierten und refraktären Myelompatienten ([Zusammenfassung](#), [Präsentation](#) [PDF] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Kaufman; beide auf Englisch).

Panobinostat ist eine experimentelle Behandlung, die zurzeit von der FDA in Kombination mit Velcade (Bortezomib) und Dexamethason als eine potenzielle Behandlung für das Myelom geprüft wird. Die FDA hat letzten Monat bekannt gegeben, dass sie ihre Begutachtung des Medikamentes um drei Monate verlängert hat (siehe verwandte [Nachrichten](#) von Myeloma Beacon; auf Englisch).

Panobinostat wird von der pharmazeutischen Firma Novartis (NYSE: NVS) für eine Vielfalt von verschiedenen Krebserkrankungen entwickelt. Es gehört zu den Histon Deacetylase (HDAC) Hemmstoffen. Mehrere HDAC-Hemmstoffe (Zolinza, Ricolinostat (ACY-1215) und Quisinostat) werden für die Behandlung des multiplen Myeloms untersucht. Die Substanzen in dieser Klasse wirken durch die Unterbrechung der Zellteilung und das Herbeiführen des Zelltodes.

Die Panobinostat-Studie schloss 26 Myelompatienten mit einem mittleren Alter von 65 Jahren ein, die eine mittlere Anzahl von drei Vortherapien erhalten hatten. Die Mehrheit der Patienten (88 Prozent) hatte zuvor eine Transplantation erhalten und 62 Prozent waren auf Velcade refraktär.

Insgesamt sprachen 46 Prozent der Patienten auf die Behandlung an; 4 Prozent der Patienten hatten eine komplette Remission, 19 Prozent eine sehr gute teilweise Remission und 23 Prozent eine teilweise Remission. Die Gesamtansprechrate war bei Patienten, die auf Velcade refraktär waren, ähnlich (44 Prozent).

Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 11,4 Monate.

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren Anämie (38 Prozent), niedrige Thrombozytenzahlen (38 Prozent), niedrige Leukozytenzahlen (19 Prozent) und Erschöpfung (12 Prozent).

Panobinostat plus RVD beim neu diagnostizierten Myelom

Dr. Jatin Shah vom MD Anderson Cancer Center in Houston präsentierte Ergebnisse einer Phase 1-Studie mit Panobinostat in Kombination mit Revlimid (Lenalidomid), Velcade und Dexamethason (RVD) bei neu diagnostizierten, transplantationsgeeigneten Patienten ([Zusammenfassung](#); auf Englisch).

Die Studie schloss 31 neu diagnostizierte Patienten mit einem mittleren Alter von 61 Jahren ein.

Dr. Shah stellte fest, dass die Panobinostat-RVD Kombination in der Patientengruppe hoch aktiv war. Von 22 Patienten, die vier Behandlungszyklen vollendeten, sprachen 95 Prozent

auf die Behandlung an; 50 Prozent hatten eine komplette oder nahezu komplette Remission, 27 Prozent eine sehr gute teilweise Remission und 18 Prozent eine teilweise Remission.

Dr. Shah zufolge wurde die Kombination gut vertragen mit wenig schweren Nebenwirkungen. Die häufigsten schwereren Nebenwirkungen waren hämatologisch und bestanden aus niedrigen Thrombozytenzahlen (29 Prozent), Anämie (13 Prozent) und niedrigen Leukozytenzahlen (13 Prozent).

Oprozomib beim rezidierten und refraktären Myelom

Dr. Ravi Vij, der schon den ersten Vortrag der Sitzung gehalten hatte, präsentierte auch den letzten Vortrag über das multiple Myelom in dieser Sitzung. Er stellte aktualisierte Ergebnisse einer Phase 1/2-Studie mit Oprozomib bei Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen vor ([Zusammenfassung](#), [Präsentation](#) [PDF] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Vij; beide auf Englisch).

Oprozomib wird von Onyx Pharmaceuticals (NASDAQ: ONXX) entwickelt. Diese Firma vertreibt auch Kyprolis. Oprozomib ist ein Proteasomenhemmstoff, wie Velcade und Kyprolis, kann aber oral eingenommen werden. Diese Substanzen wirken, indem sie den Proteinabbau in Krebszellen verhindern und dadurch den Zelltod auslösen.

Die Studie schloss 129 Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen ein, von denen 87 ein multiples Myelom hatten. Dr. Vij präsentierte die Ergebnisse für die Myelompatienten.

Die Myelompatienten wurden im Mittel vier bis fünf Jahre vor ihrer Studienteilnahme diagnostiziert. Patienten, die vorher mit Kyprolis behandelt wurden, durften zunächst nicht an der Studie teilnehmen, dieser Ausschluss wurde jedoch für den Phase 2-Teil der Studie aufgehoben.

Oprozomib wurde in zwei verschiedenen Dosierungsschemata gegeben: Tage 1 bis 5 eines 14-tägigen Zyklus (5/14 Dosierung) und Tage 1, 2, 8 und 9 eines 14-tägigen Zyklus (2/7 Dosierung). Außerdem wurde während des Phase 2-Teils der Studie ein "step-up"-Dosierschema mit einer niedrigeren Oprozomib-Dosis während des ersten Zyklus der Behandlung eingeführt, die von einer höheren Dosis im nachfolgenden Zyklus gefolgt wurde.

Während der Studie änderte sich auch die Formulierung von Oprozomib. Zuerst wurde Oprozomib als ein Puder in einer Kapsel zweimal täglich gegeben. Ein Jahr später wurde eine Blockformulierung von Oprozomib eingeführt, die nur einmal täglich eingenommen wurde. In diesem Sommer wurde eine Tablette mit verlängerter Freisetzung von Oprozomib eingeführt, die auch einmal täglich eingenommen wird.

Insgesamt sprachen 31 Prozent der Patienten in der 2/7-Dosierungsgruppe im Vergleich zu 23 Prozent in der 5/14-Dosierungsgruppe auf die Behandlung an (die Ergebnisse für Patienten in der „step-up“ Dosierungsgruppe sind nicht in diese Ergebnisse eingeschlossen). Die Gesamtansprechrate betrug 18 Prozent bei Patienten, die auf Kyprolis refraktär waren.

Die häufigsten, nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Diarrhöe, Brechreiz und Erbrechen. Die Sorgen über die gastrointestinalen Nebenwirkungen der Substanz sind ein Hauptgrund für die unterschiedlichen Dosierungslisten und Formulierungen während der

Studie gewesen. Mehr als ein Viertel der Patienten auf einer Dosierungsliste hat die Teilnahme an der Studie wegen Nebenwirkungen unterbrochen und zwei Patienten in der Studie sind wegen einer schweren gastrointestinalen Blutung gestorben.

Doppelte autologe Transplantation gegenüber auto-allo-Transplantation beim neu diagnostizierten risikoreichen Myelom

Während einer Sitzung, die gleichzeitig mit derjenigen über Myelomtherapien gehalten wurde, präsentierte Dr. Stefan Knop vom Medizinischen Universitätszentrum in Würzburg Ergebnisse einer deutschen Studie, die zwei verschiedene Stammzelltransplantationsansätze für Myelompatienten mit der chromosomalen Abnormität del(13q) untersuchte.

Die Patienten in der Studie erhielten entweder zwei autologe (eigene) Stammzelltransplantationen oder eine initiale autologe Transplantation, gefolgt von einer allogenen (Spender-) Transplantation ([Zusammenfassung](#), [Präsentation](#) [PDF] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Knop; beide auf Englisch).

Die Studie schloss 199 Patienten mit einem mittleren Alter von 53 Jahren ein; 73 Patienten erhielten die auto-auto-Transplantation, während die restlichen 126 Patienten die auto-allo Abfolge erhalten haben.

Die Studienergebnisse zeigen, dass Patienten mit del(13q) von dem auto-allo-Ansatz profitieren können. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7.6 Jahren hatten die auto-allo Patienten ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben (34,5 Monate) als die auto-auto-Patienten (21,8 Monate). Der Vorteil im progressionsfreien Überleben für Patienten, die die allo-Transplantation erhielten, war unabhängig von der Spenderquelle (HLA-matched verwandt oder nicht verwandt).

Es gab keinen bedeutenden Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den zwei Behandlungsgruppen (71,8 Monate für die auto-auto Patienten and 70,2 Monate für die auto-allo Patienten).

Die zweijährige Nichtrückfall-Sterblichkeit betrug 12 Prozent bei den auto-allo Patienten im Vergleich zu 4 Prozent bei den auto-auto Patienten.



Englisches Original: [ASH 2014 Multiple Myeloma Update - Day One: Oral Sessions](#)

© 2014 Light Knowledge Resources