

ASCO 2014 Multiples Myelom Update – Tag Vier: Vorträge

4. Juni 2014

von [Maïke Haehle](#), übersetzt von Sabine Schock

Die diesjährige Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) in Chicago ist am 3. Juni beendet worden.

Montag, der 3. Juni, war der lebhafteste Tag hinsichtlich Forschung über das multiple Myelom. Der Tag begann mit einer Vortragsitzung, auf der sieben Vorträge über wichtige neue Myelom-Forschungsergebnisse gehalten wurden. Eine Postersitzung am Nachmittag zeigte mehrere Poster über das multiple Myelom.

Dieser Artikel fasst die wichtigsten Ergebnisse der Vortragsitzung zusammen. Ein späterer Artikel wird die Ergebnisse der Postersitzung vorstellen.

Die Morgensitzung begann mit einem Vortrag über eine wichtige Studie mit dem Prüfpräparat Panobinostat (LBH589). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass das Hinzufügen von Panobinostat zu Velcade (Bortezomib) und Dexamethson das progressionsfreie Überleben bei rezidierten Myelompatienten um vier Monate gegenüber Velcade und Dexamethson allein verbessert.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse hat die Schweizer Pharmafirma Novartis kürzlich einen Zulassungsantrag für Panobinostat bei der US-amerikanischen Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln gestellt. Außerdem kündigte Novartis am Montag an, dass die FDA Panobinostat im Mai eine bevorzugte Begutachtung gewährt hat. Das bedeutet, dass die FDA eine Entscheidung hinsichtlich des Zulassungsantrags für Panobinostat diesen Herbst treffen wird (siehe verwandte [Nachrichten](#) von Myeloma Beacon; auf Englisch).

Während der gestrigen, morgendlichen Vortragsitzung wurden ebenfalls Studienergebnisse für die experimentellen monoklonalen Antikörper Daratumumab und SAR650984 präsentiert. Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass die Substanzen weiterhin eine wesentliche Anti-Myelom-Wirksamkeit haben.

Eine andere Studie beschäftigte sich mit der relativen Wirkung und Sicherheit von Revlimid (Lenalidomid) und Thalidomid, wenn sie in Kombination mit anderen Medikamenten zur Behandlung neu diagnostizierter Myelompatienten verwendet werden. Revlimid und Thalidomid sind chemisch miteinander verwandt. Bis vor kurzem gab es jedoch nur wenig Informationen über zuverlässige Vergleiche zwischen den zwei Substanzen. Die Studienergebnisse zeigen, dass Thalidomid und Revlimid eine ähnliche Wirkung haben. Revlimid scheint jedoch die verträglichere von den beiden Substanzen zu sein.

Die Behandlung neu diagnostizierter Myelompatienten war auch der Fokus einer Analyse, die von italienischen Forschern unter Verwendung von Daten von drei großen klinischen Studien durchgeführt wurde. Die Analyse untersuchte, ob eine kontinuierliche Therapie, d.h. eine intensive, initialen Therapie mit festgelegter Dauer, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bis zur Krankheitsprogression, einer intensiven, initialen Therapie mit festgelegter Dauer allein überlegen ist.

Die Analyse der italienischen Forscher zeigte, dass die Kombination der intensiven, initialen Therapie plus Erhaltungstherapie zu einem besseren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben als die intensive, initiale Therapie allein führt.

Der Inhalt in den täglichen Aktualisierungen von Myeloma Beacon basiert auf den aktuellen Vorträgen und den auf der Sitzung präsentierten Postern, die sich häufig in Bezug auf ihren Inhalt im Vergleich dazu unterscheiden, was vor der Sitzung in den Zusammenfassungen verfügbar war.

Panobinostat plus Velcade und Dexamethason

Die morgendliche Vortragssitzung begann mit einem Vortrag von Dr. Paul Richardson vom Dana-Farber Cancer Center in Boston über erste Resultate der so genannten PANORAMA-1 Studie. Die PANORAMA-1 Studie ist eine Phase 3-Studie, die die Sicherheit und Wirkung von Panobinostat (LBH589) plus Velcade und Dexamethason gegenüber Velcade und Dexamethason allein bei rezidierten oder rezidierten und refraktären Myelompatienten bewertet ([Abstrakt 8510](#); [Präsentation](#) [pdf] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Richardson, beide auf Englisch).

Die Studie schloss 768 rezidierte und refraktäre Patienten mit einem mittleren Alter von 63 Jahren ein. Die Patienten waren mit einer mittleren Anzahl von einer Vortherapie behandelt worden, einschließlich Velcade (43 Prozent), Revlimid (19 Prozent), Thalidomid (51 Prozent) und Kyprolis (Carfilzomib) (15 Prozent).

Die Ergebnisse zeigen, dass 61 Prozent der Patienten, die Panobinostat plus Velcade und Dexamethason erhielten, auf die Behandlung ansprachen, im Vergleich zu 55 Prozent, die Velcade und Dexamethason erhielten. Die komplette/nahezu komplette Remissionsrate war bei Patienten, die die Panobinostat-Velcade-Dexamethason-Kombination (28 Prozent) erhielten, deutlich höher als bei Patienten, die Velcade-Dexamethason (16 Prozent) erhielten.

Die Zugabe von Panobinostat zu Velcade und Dexamethason verbesserte das progressionsfreie Überleben um vier Monate (12 Monate) gegenüber Velcade und Dexamethason allein (8,1 Monate).

Eine Zwischenanalyse der Gesamtüberlebensdaten zeigt, dass das mittlere Gesamtüberleben bei Patienten, die Panobinostat-Velcade-Dexamethason erhielten, ein bisschen länger ist (34 Monate) als bei Patienten, die Velcade-Dexamethason erhielten (30 Monate).

Die Rate schwerer Nebenwirkungen war mit Panobinostat deutlich höher. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren niedrige Thrombozytenzahlen (67 Prozent der Patienten, die Panobinostat-Velcade-Dexamethason erhielten, gegenüber 31 Prozent der Patienten, die Velcade-Dexamethason erhielten), niedrige Lymphozytenzahlen (53 Prozent gegenüber 41 Prozent), niedrige Neutrophilenzahlen (35 Prozent gegenüber 11 Prozent) und Diarrhöe (26 Prozent gegenüber 8 Prozent).

Doppelt so viele Patienten, die Panobinostat-Velcade-Dexamethason (34 Prozent) erhielten, beendeten ihre Behandlung wegen Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten mit Velcade-Dexamethason (17 Prozent).

Daratumumab

Dr. Henk Lokhorst vom UMC Utrecht berichtete über die Ergebnisse einer andauernden Phase 2, oder Verlängerungsstudie, einer Phase1/2-Studie mit Daratumumab bei rezidierten und refraktären Myelompatienten ([Abstrakt 8513](#); [Präsentation](#) [pdf], beide auf Englisch).

Dr. Lokhorst hatte bereits Ergebnisse der Phase1-Studie auf der ASH-Jahresversammlung im letzten Jahr vorgestellt (siehe verwandte [Nachrichten](#) von Myeloma Beacon).

Daratumumab wird von der dänischen Biotechnologiefirma Genmab zusammen mit Janssen Biotech, einer Tochtergesellschaft von Johnson & Johnson entwickelt (NYSE: JNJ). Es ist ein monoklonaler Antikörper, wie Elotuzumab und SAR650984. Er zielt auf das CD38- Protein, das oft auf der Oberfläche von Myelomzellen gefunden wird.

Während der Phase 1-Studie erhielten die Patienten unterschiedliche Dosierungen von Daratumumab, im Intervall von 0,005 mg/kg bis zu 24 mg/kg.

Im Phase 2-Teil der Studie haben die Forscher die Sicherheit und Wirkung von zwei spezifischen Daratumumab Dosierungen bewertet: 8 mg/kg mit drei verschiedenen Infusionszeiten oder 16 mg/kg einmal wöchentlich für 8 Wochen, gefolgt von 8 Infusionen zweimal monatlich und dann monatliche Infusionen bis zu 24 Monaten.

Der Phase 2-Teil der Studie hat bis jetzt 50 Patienten rekrutiert; 30 Patienten erhielten die 8 mg/kg Dosierung und 20 die 16 mg/kg Dosierung.

Die Patienten in der 8 mg/kg Dosierungsgruppe waren etwas jünger als Patienten in der 16 mg/kg Dosierungsgruppe, aber sie hatten mehr Vorbehandlungen (im Mittel fünf) erhalten als die Patienten in der 16 mg/kg Dosierungsgruppe (mittlere Anzahl vier).

Von den 30 Patienten in der 8 mg/kg Dosierungsgruppe sprachen 10 Prozent auf die Behandlung an und alle diese Remissionen waren teilweise Remissionen. Die Gesamtansprechrate war in der 16 mg/kg Dosierungsgruppe viel höher. Von den 20 Patienten in dieser Gruppe sprachen 35 Prozent auf die Behandlung an; 10 Prozent erreichten eine komplette Remission, 5 Prozent eine sehr gute teilweise Remission und 20 Prozent eine teilweise Remission.

Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 15 Monate in der 8 mg/kg Dosierungsgruppe im Vergleich zu 23 Monaten in der 16 mg/kg Dosierungsgruppe. Jedoch wies Dr. Lokhorst darauf hin, dass das progressionsfreie Überlebenseergebnis für die höhere Dosierungsgruppe auf beschränkten Daten basiert.

Dr. Lokhorst zufolge wurde Daratumumab gut vertragen.

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen in der 8 mg/kg Dosierungsgruppe waren niedrige Thrombozytenzahlen (13 Prozent), Lungenentzündung (10 Prozent) und hohe Blutzuckerspiegel (7 Prozent); in der 16 mg/kg Dosierungsgruppe waren es niedrige Lymphozytenzahlen (10 Prozent), niedrige Blutzuckerspiegel (5 Prozent) und niedrige Kaliumwerte (5 Prozent). Die Forscher konnten keine infusionsbedingten Reaktionen beobachten.

Die Untersucher beobachteten auch keine dosisabhängigen Zunahmen bei den Nebenwirkungen.

SAR650984

Dr. Thomas Martin von der University of San Francisco präsentierte erste Ergebnisse einer Phase 1b-Studie mit SAR650984 in Kombination mit Revlimid und Dexamethason bei rezidiviertem Myelom ([Abstrakt 8512](#), [Präsentation](#) [pdf] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Martin, beide auf Englisch).

SAR650984 wird von der französischen Pharmafirma Sanofi entwickelt. Es ist auch ein monoklonaler Antikörper und zielt auf dasselbe Protein wie Daratumumab ab.

Die Studie schließt 31 schwer vorbehandelte Myelompatienten mit einem mittleren Alter von 59 Jahren ein, die eine mittlere Anzahl von sechs Vortherapien erhalten hatten; 94 Prozent hatte vorher Revlimid, 94 Prozent Velcade, 48 Prozent Kyprolis und 29 Prozent Pomalyst (Pomalidomid; Imnovid).

Die Studie untersuchte drei verschiedene SAR650984-Dosisniveaus (3 mg/kg, 5 mg/kg und 10 mg/kg).

Insgesamt sprachen 58 Prozent der Patienten auf die Behandlung an; 23 Prozent erreichten eine sehr gute teilweise Remission und 35 Prozent eine teilweise Remission. Die mittlere Behandlungszeit betrug 20 Wochen.

Mit dem höchsten SAR650984-Dosisniveau (10 mg/kg) betrug die Gesamtansprechrate 63 Prozent; 25 Prozent erreichten eine sehr gute teilweise Remission und 38 Prozent eine teilweise Remission.

Von den Patienten, die auf Revlimid refraktär waren, sprachen 48 Prozent auf die Behandlung an; 20 Prozent hatten eine sehr gute teilweise Remission und 28 Prozent eine teilweise Remission.

Dr. Martin zufolge wurde SAR650984 in der Kombination mit Revlimid und Dexamethason gut vertragen. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren Fieber (13 Prozent), niedrige Leukozytenzahlen (12 Prozent) und Lungenentzündung (Prozent).

Die maximale tolerierte Dosis von SAR650984 in der Kombinationstherapie ist noch nicht erreicht worden.

MPT-T versus MPR-R bei neu diagnostizierten, transplantationsungeeigneten Myelompatienten

Dr. Keith Stewart von der Mayo Klinik präsentierte Ergebnisse einer klinischen Phase 3 Studie, die als die E1A06 Studie bekannt ist, die Melphalan (Alkeran), Prednison und Thalidomid, gefolgt von einer Thalidomid-Erhaltungstherapie (MPT-T), mit Melphalan, Prednison und Revlimid, gefolgt von einer Revlimid-Erhaltungstherapie (MPR-R), verglich ([Abstrakt 8511](#); [Präsentation](#) [pdf] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Stewart, beide auf Englisch).

Die E1A06 Studie schloss 306 neu diagnostizierte Myelompatienten mit einem mittleren Alter von 76 Jahren ein, die keine Kandidaten für eine Stammzelltransplantation waren.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Ansprechraten, das progressionsfreie Überleben und die dreijährige Gesamtüberlebensrate für die zwei Therapien ähnlich waren. Das kann als eine Überraschung betrachtet werden, da Revlimid als wirksamer angesehen wird als Thalidomid.

Insgesamt sprachen 75 Prozent der Patienten auf die MPT-T-Therapie an, im Vergleich zu 70 Prozent der Patienten, die MPR-R erhielten. Der Anteil der Patienten, die eine sehr gute teilweise oder komplette Remission erreichten, war für die Revlimid-basierte Therapie höher (32 Prozent) als für die Thalidomid-basierte Therapie (25 Prozent).

Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 21 Monate für Patienten, die MPT-T erhielten, im Vergleich zu 18,7 Monaten für Patienten, die MPR-R erhielten. Dr. Stewart wies darauf hin, dass das Überlebensergebnis für die MPT-T Therapie dem ähnlich ist, was in früheren Studien mit dieser Therapie gesehen wurde. Das Ergebnis für die MPR-R Therapie ist dagegen nicht so gut wie in früheren Studien.

In seiner Diskussion der Studienergebnisse später in der Sitzung sagte Dr. Robert Orlowski vom MD Anderson Cancer Center, dass das der Grund für das kürzer als erwartete progressionsfreie

Überleben für die MPR-R Therapie daran liegen könnte, dass die Patienten in der E1A06 Studie älter waren als in vorherigen Studien, die diese Therapie untersucht haben.

Das mittlere Gesamtüberleben war für Patienten, die MPT-T erhielten, ebenfalls länger (52,6 Monate) als für Patienten, die MPR-R erhielten (47,7 Monate).

Die MPT-T-Therapie schien bei den Patienten in der E1A06 Studie weniger verträglich zu sein als MPR-R. Die Rate von schweren Nebenwirkungen war bei Patienten mit der MPT-T Therapie deutlich höher (73 Prozent) als bei Patienten mit MPR-R (58 Prozent). Die gemessene Lebensqualität war ebenfalls bei den Patienten niedriger, die die Thalidomid-basierte Therapie erhielten.

Kontinuierliche Therapie versus Therapie mit bestimmter Dauer

Dr. Antonio Palumbo von der Universität in Turin präsentierte Ergebnisse einer Studie, die den potenziellen Vorteil der Zugabe einer Erhaltungstherapie bis zur Krankheitsprogression bei neu diagnostizierten Myelompatienten untersuchte ([Abstrakt 8515](#), auf Englisch).

Die Kombination der intensiven initialen Therapie mit einer Erhaltungstherapie bis zur Krankheitsprogression ist ein Beispiel einer kontinuierlichen oder Dauertherapie. Es steht im Gegensatz zu einer Therapie, die für eine bestimmte Dauer (oder Zyklen) gegeben wird.

Die kontinuierliche Therapie steht im Zentrum des Interesses seit erste Ergebnisse der so genannten FIRST-Studie auf der Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im letzten Dezember präsentiert wurden. Die FIRST-Studie vergleicht drei Therapieansätze für das neu diagnostizierte multiples Myelom: kontinuierliche Behandlung mit Revlimid und Dexamethason (Rd) bis zur Progression; Behandlung mit Rd für eine feste Zeitspanne und Behandlung mit Melphalan, Prednison und Thalidomid für eine feste Zeitspanne.

Die im Dezember vorgestellten Ergebnisse zeigten, dass die kontinuierliche Rd-Therapie die Ansprech- und Überlebensraten gegenüber den alternativen Behandlungsansätzen mit fester Dauer verbessert hat (siehe verwandte [Nachrichten](#) von Myeloma Beacon; auf Englisch).

Die Studie, die Dr. Palumbo gestern präsentierte, basiert auf Daten von drei italienischen Studien mit insgesamt 1,218 neu diagnostizierten Myelompatienten. In allen drei Studien gab es zwei Patientengruppen. Die erste Gruppe erhielt eine kontinuierliche Therapie, die aus einer festen Dauer der intensiven initialen Therapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie bis zur Progression bestand. Die zweite Gruppe erhielt nur die initiale, intensive Therapie.

Eine der drei Studien beinhaltete Velcade und die anderen beiden Revlimid.

Die FIRST-Studie unterschied sich von den drei italienischen Studien dahingehend, dass in der FIRST-Studie alle Patienten, die eine kontinuierliche Therapie erhielten, dieselbe Behandlung über die komplette Zeitdauer erhielten.

In den drei Studien, die von Dr. Palumbo und seinen Kollegen analysiert wurden, haben die Patienten, die die kontinuierliche Therapie erhielten, eine intensivere, initiale Therapie erhalten, die drei oder vier anti-Myelommedikamente und manchmal eine Transplantation einschlossen, gefolgt von einer weniger intensiven Erhaltungstherapie, die ein oder zwei Substanzen einschloss.

Gestützt auf den Analysen der Ergebnisse der drei in ihre Studie eingeschlossenen Studien schließen Dr. Palumbo und seine Kollegen, dass, wie bereits in den Ergebnissen für die FIRST Studie der Fall gewesen ist, die kontinuierliche Therapie vorteilhafter ist als die Behandlung für eine feste Zeitdauer.

Im Einzelnen fanden die Untersucher, dass das progressionsfreie Überleben für Patienten mit kontinuierlicher Therapie (32 Monate) zweimal so lang war, wie für Patienten, die die Therapie für eine feste Zeitdauer (16 Monate) erhielten.

Dr. Palumbo und seine Kollegen haben auch auf das progressionsfreie Überleben "PFS2" geschaut, welches die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur zweiten Progression misst. Sie stellten fest, dass PFS2 ebenfalls bei Patienten bedeutend länger war, die die kontinuierliche Therapie erhielten (55 Monate) als bei Patienten mit fester Zeitdauer (40 Monate).

Die vierjährige Gesamtüberlebensrate war bei den Patienten mit kontinuierlicher Therapie ebenfalls höher (69 Prozent) als bei Patienten mit fester Zeitdauer (60 Monate).

Lebensqualität bei transplantationsungeeigneten, neu diagnostizierten Myelompatienten

Im späteren Verlauf der Sitzung stellte Dr. Michel Delforge vom Universitätskrankenhaus in Leuven gesundheitsbezogene Lebensqualitätsdaten der FIRST Studie vor ([Abstrakt 8516](#); auf Englisch).

Dr. Delforge berichtete, dass die kontinuierliche Behandlung mit Revlimid und Dexamethason (Rd) bis zum Progress gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmaße wie physische Funktionen, Schmerz, Erschöpfung und Krankheitssymptome im Laufe der Behandlung verbesserte, solange die Patienten keinen Progress hatten. Eine Krankheitsprogression war dagegen mit einer Verschlechterung aller gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsmaße verbunden. Die kontinuierliche Therapie mit Revlimid und Dexamethason wurde auch mit weniger Nebenwirkungen verbunden als MPT.

Vorteile der Stammzelltransplantation bei älteren Myelompatienten

Dr. Gunjan Shah vom Tufts Medical Center in Boston präsentierte Ergebnisse einer Studie, die den Überlebensvorteil und die Kosten der autologen Stammzelltransplantation bei älteren Myelompatienten untersuchte ([Abstrakt 8517](#); [Präsentation](#) [pdf] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Shah).

Die Studie basiert auf Daten der SEER-Medicare Datenbank, die durch die Verknüpfung von Patientendaten aus der Surveillance, Epidemiology und End Results (SEER) Datenbank - eine Schlüsselquelle der US-amerikanischen Krebsüberlebenstatistik - und Versicherungsansprüchen aus dem US-amerikanischen Medicare-Programm (das vom Staat finanzierte Krankenversicherungssystem für US-amerikanische Bürger, die 65 Jahre und älter sind) geschaffen wurde.

Dr. Shah und seine Kollegen identifizierten 12,803 Patienten, die zwischen Januar 2000 und Januar 2008 mit einem multiplem Myelom diagnostiziert wurden; 270 dieser Patienten erhielten eine Stammzelltransplantation. Das mittlere Patientenalter betrug 69 Jahre; der älteste Patient, der eine Transplantation erhalten hat, war 92 Jahre alt.

Als sie die Ergebnisse dieser Patienten mit denjenigen von Patienten mit ähnlichen Eigenschaften verglichen, die keine Transplantation erhalten haben, stellten sie fest, dass die Patienten, die die Transplantation erhalten hatten, bedeutend länger (58 Monate) überlebten als diejenigen, die keine Transplantation (37 Monate) erhalten hatten.

Jedoch waren die Therapiekosten nach der Diagnose für Patienten deutlich höher, die eine Transplantation erhalten hatten (301,000 \$) als für diejenigen, die keine Transplantation erhalten hatten (124,000 \$).

Dr. Shah wies jedoch darauf hin, dass die mit der Transplantation zusätzlich verbundenen Kosten unterhalb allgemein akzeptierten Schwellen für diese Kosten sind, wenn man den zusätzlichen Vorteil der Behandlung in Betracht zieht.

Diskussionen von Ergebnissen, die auf der Sitzung vorgestellt wurden

Es gab zwei Übersichtsvorträge über die Myelom-Studien, die während der Vortragssitzung am Montag gehalten wurden. Einer - von Dr. Robert Orłowski - , der bereits in diesem Artikel erwähnt wurde, besprach die Präsentationen von Dr. Richardson und Dr. Stewart ([Präsentation](#) [pdf] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Orłowski). Der andere, von Dr. Luciano Costa von der Medical University of South Carolina, diskutierte die Vorträge von Dr. Palumbo, Dr. Delforge und Dr. Shah (Präsentation [pdf] mit freundlicher Genehmigung von Dr. Costa).



Weitere Berichte der wichtigsten Forschungsergebnisse werden nach dem Meeting veröffentlicht. Für alle Artikel von Myeloma Beacon über das diesjährige ASCO-Meeting, siehe die gesamte [ASCO 2014-Berichterstattung](#).

Englisches Original: [ASCO 2014 Multiple Myeloma Update – Day Four: Oral Presentations](#)

© 2014 [Light Knowledge Resources](#)