



Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom (APMM)
Ein Zusammenschluss deutschsprachiger Selbsthilfegruppen in
Belgien, Deutschland, Österreich, Schweiz

ASH 2011 Multiples Myelom Update – Tag drei Nachmittag: Carfilzomib und Pomalidomid

Vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock, APMM

Die Nachmittagssitzungen des dritten Tages der 2011-Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH), die in San Diego stattfand, war am Nachmittag des dritten Tages ebenso mit Vorträgen über das multiple Myelom gefüllt wie die Morgensitzungen.

Viele der Nachmittagssitzungen waren zwei besonderen potenziellen neuen Myelommedikamenten gewidmet: Carfilzomib und Pomalidomid.

Über diese Vorträge wird in diesem Artikel berichtet, während die Vorträge der übrigen Nachmittagssitzungen über andere neue Therapien in der letzten Zusammenfassung für Tag 3 veröffentlicht werden.

Carfilzomib

Carfilzomib ist ein Medikament, das derselben Substanzklasse von Myelommedikamenten wie Velcade (Bortezomib) angehört.

Onyx-Pharmaceuticals, die Firma, die Carfilzomib entwickelt, hat bei der amerikanischen Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln (FDA) einen Antrag auf Zulassung für Carfilzomib in den Vereinigten Staaten als Behandlung für rezidierte und refraktäre Myelompatienten gestellt. Eine Entscheidung über diesen Antrag wird Ende Juli 2012 erwartet (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Während des ersten Vortrages am Nachmittag präsentierte Dr. Andrzej Jakubowiak von der Universität Chicagos Ergebnisse einer Phase 1/2-Studie von Carfilzomib in der Kombination mit Revlimid (Lenalidomid) und niedrig dosiertem Dexamethason in vorher unbehandelten Myelompatienten.

Die Studie schloss 53 Patienten mit einem mittleren Alter von 59 Jahren ein; 60 Prozent der Studienteilnehmer hatten ein fortgeschrittenes Myelom.

Die Patienten erhielten acht Zyklen der Induktionstherapie mit Carfilzomib, Revlimid und Dexamethason. Danach wurde die Behandlung als Erhaltungstherapie mit den Dosen, die am Ende der acht Zyklen vertragen wurden, fortgesetzt. Patienten, die eine teilweise Remission oder besser erreichten, konnten eine Stammzelltransplantation nach vier Behandlungszyklen erhalten.

Unter den 49 Patienten, die auf die Therapie ansprachen, erreichten 94 Prozent mindestens eine teilweise Remission und 53 Prozent eine komplette oder stringente komplette Remission. Nach 12 Behandlungszyklen erreichten 79 Prozent der Patienten eine fast komplette, komplette oder stringente komplette Remission.

Fast ein Viertel der Patienten, die die Kombinationsbehandlung erhielten, hatte eine periphere Neuropathie, ein Zustand, der durch Schmerzen und Missempfindungen in den

äußeren Extremitäten charakterisiert ist. Jedoch wies Dr. Jakubowiak darauf hin, dass alle Fälle mild oder moderat waren.

Dr. Jakubowiak schloss seinen Vortrag mit den Worten, dass diese neue Behandlungskombination hoch wirksam ist und bei neu diagnostizierten Myelompatienten gut vertragen wird. Die Ergebnisse lassen sich mit den besten Frontlinetherapien, die es bis jetzt gibt, messen.

Dr. Pieter Sonneveld vom Erasmus Medical Center in Rotterdam präsentierte ebenfalls Ergebnisse einer Studie von Carfilzomib bei neu diagnostizierten Myelompatienten.

Diese Phase 2-Studie untersuchte die Wirkung und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason als Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation und als Erhaltungstherapie nach der Transplantation.

Die Studie schloss 34 Patienten mit einem mittleren Alter von 57 Jahren ein; 63 Prozent der Patienten hatten ein fortgeschrittenes Myelom.

Die Patienten erhielten vier Zyklen der Induktionstherapie mit Carfilzomib, Thalidomid und Dexamethason, bekamen dann eine Stammzelltransplantation und machten mit vier Zyklen der Erhaltungstherapie mit der Carfilzomib Kombination weiter.

Nach der Induktionstherapie erreichten 84 Prozent der Patienten mindestens eine teilweise Remission; 16 Prozent der Patienten erreichten eine komplette Remission oder stringente komplette Remission, 29 Prozent hatten eine sehr gute teilweise Remission und 39 Prozent eine teilweise Remission.

Bis jetzt haben acht Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten, und vier Patienten haben die Erhaltungstherapie abgeschlossen.

Vierundzwanzig Prozent der Patienten hatten eine periphere Neuropathie; alle Fälle waren mild bis moderat.

Ein dritter Vortrag über Carfilzomib wurde von Dr. Ravi Vij von der Washington University School of Medicine in St. Louis gehalten.

Dr. Vij präsentierte die Endresultate einer Phase 2-Studie mit der Einzelsubstanz Carfilzomib bei rezidierten/refraktären Myelompatienten, die nicht mit Velcade vorbehandelt worden waren (Zusammenfassung; die Präsentation ist freundlicherweise von Dr Vij als pdf-Datei für Beacon-Leser zur Verfügung gestellt worden).

Patienten erhielten entweder 20 mg/m² Carfilzomib in allen Behandlungszyklen oder 20 mg/m² während des ersten Zyklus und 27 mg/m² in allen nachfolgenden Zyklen.

Die Studie schloss 129 Patienten mit einem mittleren Alter von 65 Jahren ein, die vorher nicht mit Velcade behandelt worden waren. Die Patienten hatten eine mittlere Anzahl von zwei Vortherapien erhalten.

Die mittlere Dauer der Carfilzomib-Behandlung betrug sieben Zyklen.

Insgesamt erreichten 42 Prozent in der ersten Gruppe und 52 Prozent in der zweiten Gruppe eine teilweise Remission oder besser.

Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug 8,3 Monate und die mittlere Ansprechdauer betrug 13,1 Monate in der ersten Behandlungsgruppe. Sowohl die mittlere progressionsfreie Zeit als auch die mittlere Ansprechdauer sind in der zweiten Behandlungsgruppe noch nicht erreicht worden.

Dr. Vij wies darauf hin, dass die höheren Ansprechraten in der zweiten Behandlungsgruppe nicht mit höheren Nebenwirkungen verbunden sind.

Die mit der Behandlung zusammenhängende periphere Neuropathie war mild und selten (16 Prozent). Nur ein Fall von schwererer peripherer Neuropathie wurde beobachtet.

Dr. Vij schloss daraus, dass Carfilzomib als Einzelsubstanz eine anhaltende Wirksamkeit bei Velcade-unvorbehandelten Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom zeigt. Außerdem war Carfilzomib nur mit einer milden peripheren Neuropathie verbunden.

Pomalidomide

Während der Nachmittagssitzung wurden vier Vorträge über Pomalidomid gehalten.

Pomalidomid, das von Celgene entwickelt wird, gehört derselben Substanzklasse an wie Revlimid und Thalidomid. Viele Analysten gehen davon aus, dass Pomalidomid als eine neue Behandlung für rezidierte und refraktäre Myelome innerhalb der nächsten ein bis zwei Jahre zugelassen wird.

Der erste Vortrag über Pomalidomid wurde von Dr. Antonio Palumbo von der Universität von Turin gehalten.

Dr. Palumbo präsentierte Ergebnisse einer Phase 1/2-Studie von Pomalidomid in der Kombination mit Cyclophosphamid und Prednison bei Patienten mit rezidierten / refraktärem multiplem Myelom.

Die Studie schloss 41 Patienten mit einem mittleren Alter von 69 Jahren ein. Alle Patienten hatten vorher Revlimid erhalten und waren rezidiert oder waren auf Revlimid refraktär. Alle Patienten erhielten ein bis drei Vortherapien, mit einem Median von drei Vortherapien.

Bei der Dosis-Prüfung in der Phase 1-Studie wurden 2,5 mg / Tag als die Zieldosis von Pomalidomid ermittelt, die es in der Phase 2 der Studie zu prüfen galt.

Von 29 auswertbaren Patienten der Phase 2-Studie erreichten mindestens 66 Prozent eine teilweise Remission als bestes Ansprechen auf die Kombinationstherapie.

Die häufigste schwere Nebenwirkung war niedrige Leukozytenzahlen, die bei 40 Prozent der Patienten beobachtet wurde. Sonst gab es nur eine begrenzte Zahl von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Dr. Paul Richardson vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston präsentierte die Phase 2-Ergebnisse einer Phase 1/2-Studie mit Pomalidomid im Vergleich zu Pomalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason bei rezidierten / refraktären Myelompatienten (Zusammenfassung, die Präsentation ist freundlicherweise von Dr. Richardson als pdf-Datei für Beacon-Leser zur Verfügung gestellt worden).

Im Phase 1-Teil der Studie wurden 4 mg / Tag als die Zieldosis für den Phase 2-Teil der Studie identifiziert.

Im Phase 2-Teil erhielten alle Patienten täglich 4 mg Pomalidomid an den Tagen 1 bis 21 von 28-tägigen Behandlungszyklen. Außerdem erhielt die Hälfte der Patienten wöchentlich 40 mg Dexamethason.

Insgesamt 221 Patienten wurden in den Phase 2-Teil der Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten eine mittlere Anzahl von fünf Vortherapien, und die Mehrheit der Patienten war sowohl mit Revlimid als auch Velcade vorbehandelt worden und hatte nicht mehr angesprochen.

Die Ergebnisse zeigen, dass 34 Prozent der Patienten in der Pomalidomid plus Dexamethason- Gruppe mindestens eine teilweise Remission auf die Behandlung hatten, im Vergleich zu 13 Prozent der Patienten, die nur Pomalidomid erhielten. Die Rate kompletter Remissionen war dieselbe in beiden Behandlungsgruppen (1 Prozent).

Die mittlere Ansprechdauer betrug 7,7 Monate mit Pomalidomid plus Dexamethason und 8,3 Monate mit Pomalidomid allein.

Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 4,7 Monate und 2,7 Monate für die zwei Behandlungen. Das mittlere Gesamtüberleben betrug 16,9 Monate und 14 Monate.

Die häufigste schwere Nebenwirkung in beiden Armen des Phase 2-Teils der Studie waren niedrige Leukozytenzahlen.

Laut Dr. Richardson zeigen die Ergebnisse, dass beide Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem multiplem Myelom wirksam und gut verträglich sind. Er bemerkte auch, dass Pomalidomid plus Dexamethason wirksamer zu sein scheint als Pomalidomid allein, ohne dabei zu einer Zunahme an Nebenwirkungen zu führen.

Dr. Mark Tomer vom Weill Cornell Medical College in New York City präsentierte die Ergebnisse einer Phase 2-Studie mit Clarithromycin, Pomalidomid und Dexamethason bei rezidivierten und refraktären Myelompatienten.

Dr. Tomer begann seinen Vortrag mit der Bemerkung, dass die bisherige Forschung gezeigt hat, dass Clarithromycin die Anti-Myelomwirksamkeit von Revlimid und Dexamethason bei der Erstbehandlung des Myeloms erhöht. Er und seine Kollegen stellten deshalb die Hypothese auf, dass Clarithromycin die Wirksamkeit von Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Myelom nach vorhergehender Revlimid-Therapie ähnlich erhöhen könnte.

Zweiundfünfzig Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten eine mittlere Anzahl von fünf vorhergehenden Therapien, von denen eine Revlimid sein musste.

Daten von 46 Patienten waren auswertbar. Die Patienten erhielten eine mittlere Anzahl von sechs Behandlungszyklen.

Sechzig Prozent der Patienten erreichten mindestens eine teilweise Remission mit der Kombinationstherapie, wovon 7 Prozent Patienten eine stringente komplette Remission und weitere 20 Prozent eine sehr gute teilweise Remission erreichten.

Dr. Tomer wies darauf hin, dass die Ansprechzeit der Patienten schnell war, die Patienten erreichten eine teilweise Remission innerhalb von 1,5 Behandlungszyklen.

Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug 8,2 Monate.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,4 Monaten lebten 85 Prozent der Patienten noch.

Dr. Tomer schlussfolgerte, dass diese Kombination eine hoch wirksame Kombination für schwer vorbehandelte Myelompatienten ist, besonders für Patienten, die nach Revlimid progredient waren.

Der letzte Vortrag über Pomalidomid wurde von Dr. Xavier Leleu vom Universitätskrankenhaus in Lille gehalten.

Dr. Leleu präsentierte die Endresultate einer Phase 2-Studie mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason bei rezidierten/refraktären Myelompatienten, die vorher mit Velcade und Revlimid behandelt wurden.

Die Studie schloss 84 Patienten mit einem mittleren Alter von 60 Jahren ein. Die mittlere Zahl von Vortherapien war fünf. Alle Patienten hatten vorher Velcade und Revlimid erhalten.

Dreiundvierzig Patienten in der Studie erhielten 4 mg Pomalidomid täglich an den Tagen 1-21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus, und weitere 41 Patienten erhielten 4 mg Pomalidomid täglich an allen Tagen eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Außerdem erhielten alle Patienten 40 mg an oralem Dexamethason pro Woche.

Der Anteil von Patienten, die eine teilweise Remission oder besser erreichten, betrug 35 Prozent im 21/28 Behandlungsarm und 34 Prozent im 28/28 Behandlungsarm.

Die mittlere Ansprechdauer betrug 11,4 Monate und 7,9 Monate im 21/28 und den 28/28 Armen der Studie. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 6,3 Monate in beiden Armen.

Dr. Leleu schlussfolgerte, dass Pomalidomid bei schwer vorbehandelten Myelompatienten in der Kombination mit Dexamethason wirksam ist und gut vertragen wird.

© [Light Knowledge Resources](#)