



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

## ASH 2011 Multiples Myelom Update - Tag Drei: Neue Therapien

Vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock

Gestern war der dritte Tag der diesjährigen Tagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) in San Diego, und er war vollgepackt mit Vorträgen über das multiple Myelom. Die Vorträge begannen früh morgens und gingen im Laufe des Nachmittags weiter.

Die morgendlichen Vorträge über potenzielle neue Myelomtherapien werden in dieser Aktualisierung abgedeckt, die Vorträge vom Rest des Tages werden in zusätzlichen Berichterstattungen besprochen.

### MLN9708

Während des ersten Vortrages des Tages präsentierte Dr. Paul Richardson vom Dana-Farber Cancer-Institut in Boston Ergebnisse einer Phase 1-Studie mit MLN9708 bei Patienten mit vorbehandeltem Myelom. MLN9708 gehört derselben Substanzklasse an wie Velcade (Bortezomib); jedoch kann MLN9708 oral eingenommen werden.

Die Absicht der Studie war, die beste Dosierung für MLN9708 zu bestimmen. Die Studie schloss 62 Patienten ein, die eine mittlere Anzahl von vier Vortherapien erhalten hatten.

Unter den Patienten, für die bis jetzt Daten verfügbar sind, haben 13 Prozent auf die Behandlung angesprochen, einschließlich eines Patienten, der eine komplette Remission erreichte.

Ungefähr 60 Prozent der Patienten haben die Therapie hauptsächlich wegen eines Krankheitsfortschritts unterbrochen.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erschöpfung, niedrige Thrombozytenzahlen und gastrointestinale Probleme wie Brechreiz, Durchfall und Erbrechen. Nur 8 Prozent der Studienteilnehmer hatten eine periphere Neuropathie und keine der Neuropathiefälle wurde als schwerwiegend klassifiziert.

Insgesamt sagte Dr. Richardson, dass MLN9708 eine gute Wirksamkeit bei schwer vorbehandelten Patienten zeigte, dass es ein "ausgezeichnetes Verträglichkeitsprofil" hat, und dass die Substanz weiterentwickelt werden wird. Dazu sind Studien von MLN9708 in Kombinationen mit anderen Substanzen geplant, sowie Studien bei anderen Erkrankungen außer Myelom.

Später am Morgen hielt Dr. Jesus Berdeja vom Sarah Cannon Research Institut in Nashville, Tennessee auch einen Vortrag über MLN9708. Er präsentierte Ergebnisse einer Phase 1/2-Studie, die MLN9708 in Kombination mit Revlimid (Lenalidomid) und Dexamethason bei unvorbehandelten Myelompatienten untersucht.

Das Ziel der Studie besteht darin, neben der besten Dosierung von MLN9708 die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikamentes zu bestimmen.

Bis jetzt hat die Studie 10 Patienten eingeschlossen. Die mittlere Behandlungsdauer beträgt drei Zyklen; sechs Patienten sind noch in Behandlung. Studienteilnehmer, die eine

Stammzelltransplantation möchten, können diese nach sechs Zyklen der Kombinationstherapie durchführen lassen.

Die Ergebnisse zeigen bis jetzt, dass alle neun Patienten, für die Ansprechdaten vorliegen, eine teilweise Remission oder besser erreicht haben, einschließlich einer kompletten Remission und drei sehr gute teilweisen Remissionen. Außerdem erzielten alle Patienten eine 50-prozentige- oder größere Abnahme des monoklonalen (M) - Proteins am Ende des ersten Zyklus und erreichten das beste Ansprechen am Ende des vierten Zyklus.

Bis heute hat keiner der Patienten einen Progress; ein Patient mit einer sehr guten teilweisen Remission unterbrach die Behandlung für eine Stammzelltransplantation.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautausschlag(40 Prozent der Patienten), Erbrechen (30 Prozent), Erschöpfung (30 Prozent), Durchfall (20 Prozent), Verstopfung (20 Prozent) und Übelkeit (20 Prozent). Ein Patient (10 Prozent) meldete eine leichte peripherische Neuropathie. Die einzige schwerwiegende, dem Medikament zugeschriebene Nebenwirkung war Ohnmacht (10 Prozent).

Laut Dr. Berdeja scheint MLN9708 in der Kombination mit Revlimid und Dexamethason in vorher unbehandelten Myelompatienten gut vertragen zu werden.

#### Marizomib

Dr. Richardson hielt einen weiteren Vortrag über Marizomib (NPI-0052), welches auch in derselben Substanzklasse wie Velcade ist. Dr. Richardson präsentierte kombinierte Daten von amerikanischen und australischen Phase 1-Studien mit Marizomib. Die Absicht beider Studien war, die beste Dosierung und das beste Dosierungsschema zu bestimmen.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse hatten 44 Patienten an der US-Studie und 25 Patienten an der australischen Studie teilgenommen. Die Teilnehmer hatten eine mittlere Anzahl von sechs Vortherapien erhalten.

Die meisten Studienteilnehmer erhielten Dexamethason zusätzlich zu Marizomib.

Insgesamt sprachen 19 Prozent der Teilnehmer auf die Behandlung an.

Während der Prüfung von verschiedenen Marizomib-Dosen waren die Dosis-beschränkenden Nebenwirkungen Halluzinationen, kognitive Veränderungen und Verlust des Gleichgewichtes, die alle reversibel waren. Andere Nebenwirkungen schlossen Erschöpfung, Brechreiz, Erbrechen, Schwindel, Kopfweh, Durchfall, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Gewichtsabnahme und Atemnot ein. Die Patienten hatten keine niedrige Erythrozyten-, Leukozyten- oder Thrombozytenzahlen oder eine periphere Neuropathie.

Auf der Grundlage der Studienergebnisse stellte Dr. Richardson fest, dass die Gabe von 0,5 mg/m<sup>2</sup> Marizomib zweimal wöchentlich weiter untersucht werden sollte, als Einzelsubstanz oder in der Kombination mit Dexamethason oder Revlimid.

#### Elotuzumab

Dr. Sagar Lonial vom Winship Cancer-Institut an der Emory School of Medicine in Atlanta hielt den nächsten Vortrag. Er fasste Ergebnisse einer Phase 2-Studie über Elotuzumab zusammen, welches mit Revlimid und niedrig dosiertem Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom gegeben wurde.

Die Studie schloss 73 Myelompatienten ein, die mindestens eine, aber nicht mehr als drei Vortherapien erhalten hatten. Die Patienten in der Studie hatten eine mittlere Zeit seit Diagnosestellung von 4,5 Jahren und niemand war vorher mit Revlimid behandelt worden.

Die Patienten erhielten entweder 10 mg/ m<sup>2</sup> oder 20 mg/ m<sup>2</sup> Elotuzumab per Infusion. Die Patienten wurden auch mit Revlimid und Dexamethason behandelt.

Die Gesamtansprechrates waren in der (10 mg/m<sup>2</sup>) Gruppe mit der niedrigeren Dosis höher als in der (20 mg/m<sup>2</sup>) Gruppe mit der höheren Dosis, mit 92 Prozent beziehungsweise 73 Prozent. Die mittlere Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,0 Monat.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1,4 Monaten hatten 22 Prozent der Patienten einen Krankheitsprogress in der Dosis-Gruppe von 10 mg/ m<sup>2</sup> und 30 Prozent in der Dosis-Gruppe von 20 mg/ m<sup>2</sup>.

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren niedrige Lymphozytenzahlen (ein Typ der Leukozyten) bei 16 Prozent der Patienten, niedrige Thrombozytenzahlen (16 Prozent der Patienten), niedrige Leukozytenzahlen (15 Prozent der Patienten) und niedrige rote Blutzellen (11 Prozent der Patienten).

Außerdem hatten 63 Prozent der Patienten trotz vorbeugender Behandlung Infusionsreaktionen. Die häufigsten Infusionsreaktionen waren Brechreiz (18 Prozent), Kopfschmerz (14 Prozent), Fieber (14 Prozent) und Schwindel (12 Prozent).

Die niedrigere, 10mg/ m<sup>2</sup> Dosis von Elotuzumab wird weiter in der Kombination mit Revlimid und Dexamethason in zwei großen Phase 3-Studien geprüft (auch in Deutschland, Start Beginn 2012, siehe Studienseite). Eine bei neu diagnostizierten Myelompatienten; die andere bei rezidivierten/refraktären Patienten.

## Treanda

Dr. Suzanne Lentzsch von der Universität of Pittsburgh School of Medicine präsentierte Ergebnisse einer Phase 1/2-Studie mit Treanda (Bendamustin) in Kombination mit Revlimid und Dexamethason bei rezidivierten/refraktären Myelompatienten.

Treanda ist eine alkylierende Substanz, eine Substanzklasse, die Myelommedikamente wie Melphalan (Alkeran) und Cyclophosphamid (Cytosan) einschließt. Es ist zurzeit von der amerikanischen Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln (FDA) als eine Behandlung für bestimmte Typen der Leukämie und Lymphom zugelassen, und es ist in einigen europäischen Ländern zur Behandlung des Myeloms zugelassen.

Ziel der Studie war, die maximale tolerierte Dosis der Treanda-Revlimid-Dexamethason-Kombination sowie die Wirkung dieser maximalen tolerierten Dosis zu überprüfen.

Die Studie schloss 36 Patienten ein, die eine mittlere Anzahl von drei Vortherapien erhalten hatten. Unter 25 bisher ausgewerteten Patienten betrug die Gesamtansprechrates 52 Prozent, 24 Prozent erreichten eine sehr gute teilweise Remission.

Die Forscher schätzten das mittlere progressionsfreie Überleben auf 6,1 Monate und die Gesamtüberlebensrate ein Jahr nach Beginn der Therapie auf 93 Prozent.

Vierundzwanzig Prozent der Patienten hatten während des Verlaufs der Studie sehr niedrige Leukozytenzahlen und 7 Prozent sehr niedrige Thrombozytenzahlen. Infolgedessen glaubt Dr. Lentzsch, dass Patienten eine unterstützende Behandlung mit Neupogen (Filgrastim) oder Neulasta (Pegfilgrastim) erhalten sollten, um solche Nebenwirkungen zu verhindern.

Davon abgesehen sagte Dr. Lentzsch, dass die Drei-Substanz-Kombination "sicher und" bei rezidierten/refraktären Myelompatienten bis zu 80 Jahren gut vertragen wurde. Sie fügte hinzu, dass das während der Studie beobachtete Ansprechen schnell war und dass die Kombination sogar bei Patienten wirksam war, die vorher mit Revlimid behandelt worden waren.

#### BT-062

Dr. Sundar Jagannath von Mount Sinai Medical Center in New York City präsentierte dann Ergebnisse von einer Phase 1-Studie mit BT-062 bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiplen Myelom.

BT-062 verbindet einen Antikörper und ein Medikament, welches Krebszellen abtötet. Der Antikörper identifiziert die Krebszellen, verbindet das Medikament mit ihnen und kann so hocheffektiv wirksam sein, und er alarmiert das Immunsystem, dass sich so gegen die Krebszellen verteidigen kann.

Ziel der BT-062 Studie war es, die Sicherheit und Wirkung von BT-062 zu untersuchen und die maximal tolerierte Dosierung zu finden.

Die Studie schloss 32 Patienten ein, bei denen eine Behandlung mit einer Substanz derselben Klasse wie Revlimid und Thalidomid nicht gewirkt hatte und Patienten, bei denen eine Behandlung mit einer Substanz wie Velcade fehlgeschlagen war. Vor Beginn der Studie hatten die Teilnehmer eine mittlere Anzahl von sieben anti-Myelom Vortherapien hinter sich und befanden sich im Mittel sechs Jahre nach Diagnosestellung mit multiplen Myelom.

Bei den 28 Patienten, deren Ansprechen auf die Behandlung bewertet werden konnte, betrug die Gesamtansprechrates 4 Prozent (ein Patient erreichte eine teilweise Remission). Zusätzliche 8 Prozent hatten eine geringe Remission und 38 Prozent hatten eine stabile Krankheit.

Die Nebenwirkungen schlossen eine entzündete Mundschleimhaut, Hand-Fußsyndrom, Sehstörungen und trockene Augen ein, die letzten zwei Nebenwirkungen wurden in erster Linie bei sehr hohen Dosierungen berichtet. Die meisten Patienten beendeten die Studie wegen eines Fortschreitens der Krankheit, nicht wegen der Nebenwirkungen.

Laut Dr. Jagannath zeigen die Ergebnisse der Studie, dass BT-062 sicher ist und es Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit gibt. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse ist eine Phase 1/2-Studie bei Myelompatienten begonnen worden, um die Sicherheit und Wirkung von BT-062 weiter zu untersuchen. Jedoch wird ein Dosierungsschema mit häufigeren Gaben verwendet, was sich auf Ergebnisse einer anderen klinischen Studie stützt.

#### Zolinza

Dr. David Siegel vom Hackensack University Medical Center in New Jersey präsentierte Ergebnisse einer Phase 3-Studie mit Zolinza (Vorinostat) in Kombination mit Velcade in rezidierten/refraktären Myelompatienten. Dexamethason konnte, wenn erforderlich, hinzugefügt werden.

Zolinza, welches bereits für das kutane T-Zell-Lymphom zugelassen ist, ist ein Histon Deacetylase (HDAC) Hemmstoff. Diese Substanzklasse vergrößert die Produktion von Proteinen, die die Zellteilung

verlangsamen, DNA-Fehler reparieren und den Zelltod kontrollieren. Die Forscher hoffen, dass das dem Körper helfen kann, Zellen davon abzuhalten, sich unkontrolliert zu teilen und zu Krebszellen zu werden.

Die Studie schloss 143 Patienten ein, die eine mittlere Anzahl von vier Vortherapien erhalten hatten.

Von 142 Patienten, die bis jetzt behandelt worden sind, haben 17 Prozent auf die Behandlung angesprochen. Das mittlere Gesamtüberleben beträgt 11,2 Monate mit einer zweijährigen Gesamtüberlebensrate von 32 Prozent.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren größtenteils hämatologische und gastrointestinale Probleme; die periphere Neuropathie kam selten vor; 2 Prozent der Patienten erlitten eine schwerere periphere Neuropathie.

Laut Dr. Siegel kann diese Kombination eine neue Behandlungsoption für stark vorbehandelte Myelompatienten bieten.

Für eine detailliertere Berichterstattung auf englisch über die gestrigen Vorträge und Forschungen über das multiple Myelom auf der aktuellen ASH-Sitzung, siehe das ASH 2011-Tag 3 Diskussionsforum auf Myeloma Beacon.

© [Light Knowledge Resources](#)