ASH 2011 Multiple Myeloma Update – Tag 3 Nachmittag: Andere neue Therapien

Vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock, APMM

Am dritten Tag der 2011-Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) konnten die Anwesenden auf eine Tagesordnung zurückblicken, die Vorträge eine Reihe potenzieller neuer Myelommedikamente beinhaltete.

Die Nachmittagssitzungen konzentrierten sich auf Vorträge über potenzielle Myelomtherapien.

Die vorgehende ASH-Zusammenfassung von Myeloma Beacon deckte die Nachmittagsvorträge über Carfilzomib und Pomalidomid ab, zwei potentielle Myelomtherapien, die sich in den fortgeschrittenen Stadien der Entwicklung befinden.

Dieser Artikel beinhaltet Vorträge des Nachmittags von Tag 3 über vier andere potenzielle neue Myelomtherapien - MLN9708, Panobinostat, Perifosin und Zolinza.

MLN9708

Während der Nachmittagssitzungen präsentierte Dr. Shaji Kumar von der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota, Studienergebnisse für die experimentelle Substanz MLN9708.

Genauer gesagt präsentierte er Studienergebnisse einer Phase1-Studie von MLN9708 bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom.

MLN 9708 gehört derselben Substanzklasse wie Velcade (Bortezomib) an. MLN 9708 kann im Gegensatz zu Velcade oral eingenommen werden.

Das primäre Ziel der von Dr. Kumar präsentierten Studie war die Bestimmung der maximal vertragenen Dosis und die Sicherheit von MLN9708, wenn es einmal pro Woche verabreicht wird.

Die Studie schloss 32 Patienten mit einem mittleren Alter von 64 Jahren ein. Die Patienten hatten eine mittlere Anzahl von sechs Vortherapien erhalten.

Während der Studie erhielten die Patienten eine mittlere Anzahl von zwei Behandlungszyklen. Drei Patienten setzen zurzeit die Behandlung fort; alle anderen haben die Behandlung hauptsächlich wegen eines Krankheitsprogresses (69 Prozent) abgebrochen.

Von den 18 Patienten, die bisher auf ihr Ansprechen auf die Substanz bewertet werden konnten, erreichte einer eine sehr gute teilweise Remission und einer erreichte eine teilweise Remisison, das bedeutet eine Gesamtansprechrate von 11 Prozent.

Die Mehrheit der Patienten (72 Prozent) hatte Nebenwirkungen, die auf die Behandlung zurückzuführen waren.

Jedoch meldeten nur neun Prozent der Patienten eine periphere Neuropathie, ein Zustand, der durch Schmerzen und Mißempfindungen in den Extremitäten charakterisiert ist. Keiner der berichteten Fälle war schwerwiegend.

(Für eine komplette Berichterstatung über die MLN9708-zusammenhängenden Vorträge auf der ASH-Sitzung in englisch, siehe die Nachrichten bei Myeloma Beacon.)

Panobinostat

Auch während der Nachmittagssitzungen berichtete Dr. Paul Richardson vom Dana-Faber Cancer Institute in Boston über Studienergebnisse der Phase 2 für die experimentelle Substanz Panobinostat in der Kombination mit Velcade (Zusammenfassung, die Präsentation ist freundlicherweise von Dr. Richardson als pdf-Datei für Beacon-Leser zur Verfügung gestellt worden).

Panobinostat ist eine orale Substanz, die von Novartis als eine potenzielle Behandlung für eine Reihe von verschiedenen Krebserkrankungen einschließlich dem multiplem Myelom entwickelt wird. Es gehört derselben Substanzklasse wie Zolinza an, bekannt als "HDAC-Hemmstoffe". Zolinza ist ein anderes potenzielles neues Myelommedikament, welches später in diesem Artikel besprochen wird.

Laborstudien haben gezeigt, dass die Kombination von Panobinostat und Velcade eine anti-Myelomwirkung haben kann, die stärker ist als die anti-Myelomwirkung jeder Substanz für sich alleine.

Außerdem erreichten 65 Prozent der rezidivierten / refraktären Patienten in einer Phase 1-Studie mit der Kombination mindestens eine teilweise Remission.

Die von Dr. Richardson vorgetragene Phase 2-Studie schloss 55 Myelompatienten mit einem mittleren Alter von 61 Jahren ein. Alle Patienten waren auf Velcade refraktär und hatten eine mittlere Anzahl von vier Vortherapien. Fast 70 Prozent der Patienten hatten eine Stammzelltransplantation erhalten.

Mit der Behandlung erreichten insgesamt 29 Prozent der Studienteilnehmer mindestens eine teilweise Remission; 4 Prozent erreichten eine nahezu komplette Remission, und 25 Prozent erreichten eine teilweise Remission.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren niedrige Thrombozytenzahlen (Thrombozytopenie), Erschöpfung, Durchfall, Anämie und Brechreiz. Mehr als Hälfte der Studienteilnehmer hatten eine Thrombozytopenie mit schwerem oder lebensbedrohlichem Ausmaß.

Dr. Richardson erklärte jedoch, dass die meisten Nebenwirkungen durch Dosisminderungen oder Absetzen der Therapie gesteuert werden konnten.

Eine periphere Neuropathie wurde in 24 Prozent der Patienten beobachtet, aber alle Fälle wurden als mild klassifiziert.

Dr. Richardson schlussfolgerte, dass die Kombination von Panobinostat und Velcade als eine viel versprechende Behandlung für Patienten mit Velcade-refraktärem Myelom betrachtet werden kann.

Perifosin

Dr. Paul Richardson präsentierte auch die Endresultate einer Phase 1/2-Studie mit Perifosin plus Velcade und Dexamethason bei Myelompatienten, die rezidiviert sind und/oder auf Velcade refraktär waren (Zusammenfassung, die Präsentation ist freundlicherweise von Dr. Richardson als pdf-Datei für Beacon-Leser zur Verfügung gestellt worden).

Perifosin ist eine oral eingenommene Substanz, die von Keryx Biopharmaceuticals und Aeterna Zentaris entwickelt wird. Sie gehört einer neuen Klasse von Antikrebs-Substanzen an, die als "Akt-Hemmstoffe" bekannt sind. Akt ist ein Protein, von dem angenommen wird, dass es eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Ausbreitung von Krebszellen spielt.

In die von Dr. Richardson besprochenen Phase 1 Studie sind 18 Patienten eingeschlossen. Für den Phase 2-Teil der Studie wurden zusätzlich 66 Patienten rekrutiert, d.h. es nehmen derzeit ingesamt 84 Patienten an der Studie teil. Das mittlere Patientenalter betrug 63 Jahre, und die Patienten hatten eine mittlere Anzahl von fünf Vortherapien erhalten.

Von den 73 Patienten, die hinsichtlich ihres Ansprechens auf die Behandlung auswertbar waren, erreichten 22 Prozent eine teilweise Remission oder besser. Weitere 19 Prozent erreichten eine geringgradige Remission, und 41 Prozent der Patienten hatten seit mindestens drei Monaten eine stabile Erkrankung.

Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 6,4 Monate. Das mittlere Gesamtüberleben für alle auswertbaren Patienten betrug 25 Monate.

Schwerere Nebenwirkungen schlossen niedrige Thrombozytenzahlen, niedrige Leukozytenzahlen, Anämie, Lungenentzündung und Muskel- oder Knochenschmerzen ein. Diese kamen jedoch in weniger als 20 Prozent der Patienten in der Studie vor.

29 Prozent der Studienpatienten hatten eine periphere Neuropathie jeden Schweregrades.

Dr. Richardson schlussfolgerte, dass Perifosin in der Kombination mit Velcade und Dexamethason eine deutliche Wirksamkeit demonstriert hat, sowohl bei schwer Velcade-refraktären als auch in Velcade vorbehandelten und dann rezidivierten Patienten mit steuerbaren Nebenwirkungen. Er fügte hinzu, dass zurzeit eine internationale Phase 3-Studie läuft, um die Wirkung dieser Kombinationstherapie zu bestätigen.

Zolinza

Der letzte in dieser Zusammenfassung abzudeckende Vortrag wurde von Dr. Meletios Dimopoulos von der Universität Athen gehalten.

Er präsentierte die Ergebnisse einer großen Phase 3-Studie, die Zolinza (Vorinostat) in der Kombination mit Velcade mit Velcade plus Placebo bei rezidivierten/refraktären Myelompatienten vergleicht.

Zolinza ist eine oral einzunehmende Substanz, die bereits von der amerikanischen Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln (FDA) als ein Medikament für einen bestimmten Lymphomtyp zugelassen worden ist. Sie wird von der Pharmafirma Merck auf den Markt gebracht. Die Substanz ist ebenfalls für eine ähnliche Anwendung in Kanada und Australien, aber nicht in Europa genehmigt.

Zolinza gehört der gleichen Substanzklasse(HDAC-Hemmstoffe) an wie die potentiellen Myelommedikamente Panobinostat und Istodax (Romidepsin) an. Diese Medikamente hemmen die Ausbreitung von Krebszellen durch ihren Einfluss auf Zellteilungsrate, der Reparatur von DNA-Fehlern und das Timing des Zelltodes.

Die Zolinza-Phase 3-Studie 3 schloss 637 Patienten von 174 Behandlungszentren in 33 Ländern ein. Die Patienten hatten eine mittlere Anzahl von zwei Vortherapien erhalten. Das mittlere Patientenalter betrug 62 Jahre.

Unter den Patienten, die Velcade in der Kombination mit Zolinza erhielten, erreichten 56 Prozent eine teilweise Remission oder besser. Im Gegensatz dazu erreichten nur 41 Prozent der Patienten, die Velcade plus Placebo erhielten, eine teilweise Remission oder besser.

Außerdem war das progressionsfreie Überleben bei Patienten länger, die Velcade und Zolinza erhielten (7,6 Monate), als bei Patienten, die mit Velcade plus Placebo erhielten (6,8 Monate).

Obwohl der 25-tägige Unterschied bei diesen Zeitspannen statistisch signifikant ist, war es vielen Ärzten, die dem Vortrag beiwohnten, nicht klar, ob dieser Unterschied auch klinisch signifikant ist.

Außerdem ist der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den zwei Patientengruppen in der Studie nicht statistisch signifikant. Dr. Dimopoulos bemerkte jedoch, dass es eine Tendenz zu einem Überlebensvorteil für die Velcade-Zolinza Kombination gibt.

Nebenwirkungen wurden öfter bei den Patienten beobachtet, die die Zolinza-Velcade Kombination erhalten. Ungefähr die Hälfte der Patienten, die die Kombination erhielten, musste ihre Dosis reduzieren oder die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Nur ein Viertel der Patienten, die Velcade plus Placebo erhielten, musste ihre Dosis reduzieren oder die Behandlung abbrechen.

© Light Knowledge Resources