

Myelom-Höhepunkte von 2015-ASCO, EHA und dem IMWG-Gipfeltreffen

Vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock

Die Jahresversammlungen der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) und der Europäischen Hämatologischen Association (EHA) haben Anfang diesen Monats stattgefunden. Den zwei Sitzungen wohnten zehntausende Ärzte aus der ganzen Welt bei und es gab eine Vielfalt von Vorträgen, Postern und E-Zusammenfassungen, die die Ergebnisse neuer onkologischer und hämatologischer Forschung zusammenfassen.

Unter den auf diesen zwei Treffen präsentierten Forschungsergebnissen waren mehr als 200 Studien, die neue Ergebnisse über das multiple Myelom präsentierten.

Zusätzlich zu den zwei großen Sitzungen zu Beginn diesen Monats hat die internationale Myelom Arbeitsgruppe (IMWG) ihren jährlichen Gipfel 2015 nach der ASCO-Sitzung und kurz vor der EHA-Sitzung abgehalten. Der Gipfel bietet führenden Myelomexperten jedes Jahr die Gelegenheit, Kernfragen zu besprechen, Wege für eine engere Zusammenarbeit zu finden und neue klinische Studien und Laborstudien zu planen.

Myeloma Beacon wird in den nächsten paar Wochen weiterhin von den Forschungsergebnissen, die auf den ASCO- und den EHA-Sitzungen präsentiert wurden, berichten.

Um unseren Lesern einen Anhalt zu geben, welche Forschung über das Myelom, die präsentiert und auf diesen Sitzungen besprochen wurde, besonders wichtig war, hat Myeloma Beacon den Myelomexperten Dr. Ola Landgren kontaktiert. Dr. Landgren ist Chef der Myelomabteilung am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City. Vor seinem Eintritt bei Sloan Kettering im letzten Jahr war Dr. Landgren Chef der Myelomabteilung am National Cancer Institute in Bethesda, Maryland.

In einem Interview mit dem Gründer und Herausgeber von Myeloma Beacon, Boris Simkovich, hat Dr. Landgren seine Gedanken über die wichtigste Forschung über das Myelom, die auf den ASCO, EHA und den IMWG Sitzungen in diesem Monat vorgetragen wurde, geteilt. Das Interview wird im folgenden wiedergegeben; begleitende Zusammenfassungen, Vortragsfolien und Links zu den Postern von den ASCO- und EHA-Sitzungen befinden sich am Ende des Interviews.

Boris Simkovich: Beginnen wir unser Gespräch zunächst mit den ASCO- und die EHA-Sitzungen. Welche Forschungsergebnisse, die auf den zwei Sitzungen präsentiert wurden und das Myelom betreffen, waren für Sie am bedeutendsten?

Dr. Landgren: Ich denke es gab mehrere aufregende neue Entwicklungen über das multiple Myelom. Einige der wichtigsten Resultate sind die folgenden:

Phase 3-Daten für Elotuzumab - Elotuzumab in Kombination mit Revlimid (Lenalidomid) und Dexamethason, gegenüber Revlimid und Dexamethason allein, hat eine signifikante und klinisch bedeutungsvolle Verbesserung im progressionsfreien Überleben gebracht. Wir haben eine neue Klasse von Myelommedikamenten.

Mehr Daten über monoklonale CD38-Antikörper - Diese potenziellen neuen Myelomtherapien umfassen Daratumumab, SAR650984 und MOR202. Ihre Daten sehen vielversprechend aus. Sogar bei schwer vorbehandelten, rezidierten Myelompatienten liefert diese Substanzklasse starke Ergebnisse als Einzelsubstanz-Therapie. Es gab auch einige Daten, die andeuten, dass immunmodulatorische Substanzen (IMiDs) wie Revlimid und Pomalyst (Pomalidomid, Imnovid) die Anzahl der auf der Oberfläche von Myelomzellen gefundenen CD38-Rezeptoren vergrößern können. Es wäre interessant, weitere Kombinationstherapien zu erforschen.

Aktualisierte und neue Daten über Kyprolis - Die ASPIRE-Studienergebnisse wurden aktualisiert und zeigten ein eindrucksvolles, langes, progressionsfreies Überleben für die Kombination von Kyprolis (Carfilzomib), Revlimid und Dexamethason (KRd) beim rezidierten Myelom. Außerdem gab es neue Ergebnisse von der ENDEAVOR-Studie, die Kyprolis und Dexamethason mit Velcade (Bortezomib) und Dexamethason beim rezidierten Myelom vergleicht. Sie zeigten ein signifikant tieferes und längeres Ansprechen auf Kyprolis / Dexamethason. Eine andere Studie zeigte, dass die KRd-Behandlung nach der initialen KRd-Therapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und Stammzelltransplantation, die Remission vertieft.

Neue Einblicke in die Krankheitsbiologie - Eine molekulare Studie verwendete das „Whole exome sequencing“^{xx} und die Analyse mit SNP-Arrays^{xx} sowohl bei monoklonaler Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS) als auch beim Myelom. Sie konnte zeigen, dass MGUS genetisch hoch anomal ist. Vielleicht ist die Entwicklung vom MGUS zum Myelom auf Modifizierungen von umliegenden Zellen im Knochenmark zurückzuführen, und nicht auf Veränderungen der Plasmazellen selbst? Zukünftige Studien werden uns mehr erzählen.

Weitere Studien wurden präsentiert. Die oben angeführten sind diejenigen, die ich als besonders wichtig erachte.

Gehen wir zu den Elotuzumab-Resultaten zurück. Das progressionsfreie Überleben, das für die Elotuzumab-Revlimid-Dexamethason Kombination gesehen wurde, war höher als das für Revlimid und Dexamethason allein. Jedoch war das Überleben, das mit der Drei-Substanz-Kombination gesehen wurde und auf den ASCO- und EHA-Meetings vorgestellt wurde, nicht so bedeutend wie in einer früheren Studie der Phase 2, die die Kombination in einer ähnlichen Patientengruppe geprüft hat.

Wie sehr beeinflusst das, wie Sie und andere Myelomexperten die Elotuzumab-Ergebnisse sehen? Ist das enttäuschend? Oder finden Sie, dass es gerade wirklich wichtig ist, dass wir jetzt eine vergleichbare Studie haben, die einen klaren Vorteil für die Kombination Elotuzumab mit Revlimid und Dexamethason zeigt?

Jede Studie ist anders. Vergleiche zwischen Studien müssen mit Vorsicht gezogen werden, da Patienten in Bezug auf die Krankheitsbiologie, Komorbiditäten usw. verschieden sein können. Außerdem haben Einzelzentrumsstudien der Phase 2 das Potenzial, einseitig zu sein, zum Beispiel, wenn das Zentrum bei der Behandlung einer bestimmten Krankheit sehr gut ist.

Deshalb besteht der Goldstandard für die Medikamentenentwicklung aus mehreren Schritten in verschiedenen Studienphasen: Phase 1, um die optimale Dosis in Bezug auf die

Sicherheit zu definieren; Phase 2, um die Wirksamkeit zu bewerten, und die randomisierte Phase 3, um die neue Therapie mit einer etablierten Therapie zu vergleichen (die als Kontrolle dient). Das ist Standard.

Hinsichtlich Elotuzumab hat die randomisierte Phase 3-Studie signifikante und klinisch bedeutsame, progressionsfreie Überlebensvorteile gezeigt, als sie Elotuzumab + Revlimid / Dexamethason mit Revlimid / Dexamethason verglichen hat. Ich denke, dass die Ergebnisse solide sind.

Beim Myelom haben wir noch keine etablierte heilende Therapie, die wir unseren Patienten anbieten können. Klar ist, dass Elotuzumab eine wichtige Ergänzung zu dem ist, was wir bereits haben (Revlimid / Dexamethason). Das ist für Patienten wichtig, die ein rezidiertes Myelom haben und eine Therapie brauchen. Als Ärzte brauchen wir viele Optionen zur Auswahl.

Ich denke, dass die Daten für Elotuzumab solide sind und sie die Tatsache unterstützen, dass Elotuzumab eine weitere Therapiemöglichkeit sein könnte.

Was die monoklonalen CD38Antikörper-Therapien angeht, gab es bei den letzten Daratumumab-Ergebnissen irgendetwas, das Sie überrascht hat? Außerdem haben die beiden letzten Sitzungen erste Einblicke in die potentielle Wirksamkeit von MOR202 gegeben, einem anderen monoklonalen CD38-Antikörper. Wie sind Ihre Eindrücke von dieser Substanz? Sieht es so aus, als ob MOR202 diesselbe Anti-Myelomwirksamkeit haben wird wie zum Beispiel Daratumumab?

Es gab nichts, was mich negativ bezüglich Daratumumab überrascht hat. Die Studien zeigen weiterhin eindrucksvolle Ergebnisse.

MOR202 sieht auch interessant aus. Bis jetzt haben wir Daten über die Dosierung und die Nebenwirkungen gesehen. Es ist zu früh, um über den Einfluss dieser Substanz bei Patienten sprechen und ob es einen Unterschied zwischen Daratumumab und MOR202 gibt. Wir brauchen mehr Daten!

Ich finde, dass die Zusammenfassung über den Einfluss von immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) auf die Anzahl von CD38-Rezeptoren auf der Oberfläche von Plasmazellen eine interessante Studie war. Gibt es einen klinischen Vorteil, wenn IMiDs und monoklonale CD38- Antikörper zusammen verwendet werden? Das müsste für alle monoklonalen CD38 -Antikörper untersucht werden.

Können wir ein bisschen mehr über die Ergebnisse über MGUS und Myelom, basierend auf ausführlichen genetischen Analysen? Sie haben erwähnt, dass die Studie zeigte, dass MGUS "genetisch hoch anomal ist." Können Sie ein bisschen mehr beschreiben, was Sie damit meinen und warum es Sie dazu bringt, sich zum Beispiel zu fragen, ob "die Entwicklung vom MGUS zum Myelom auf Modifizierungen der umliegenden Zellen im Knochenmark beruhen könnte"?

Die Studie von Gareth Morgas Gruppe hat sowohl „whole exome sequencing“^{xx} als auch SNP-Arrays^{xx} benutzt. Sie untersuchte sowohl MGUS- als auch Myelomproben. Anfang letzten Jahres hat eine in der Zeitschrift „Cancer Cell“ veröffentlichte Studie Ergebnisse vom whole

exome sequencing von mehr als 200 Myelomzellproben gemeldet. Die Forscher fanden eine massive genetische Heterogenität, was darauf hindeutet, dass jeder neu diagnostizierte Myelompatient 5 bis 10 (oder mehr) verschiedene Myelome gleichzeitig hat. Diese parallelen Myelome haben unterschiedliche Sensibilitäten für eine gegebene Therapie. Einige sprechen gut darauf an, andere nicht.

Was die neue Studie von Morgan und seinen Kollegen, die auf der EHA-Sitzung präsentiert wurde, zeigt ist, dass MGUS eine ähnliche genetische Heterogenität hat, wie sie in der im letzten Jahr veröffentlichten Studie für das multiple Myeloma beobachtet wurde. Die EHA-Studie ist die erste, die MGUS auf diese Art und Weise analysiert hat.

Im allgemeinen brauchen wir mehr als eine Studie über eine Sache, bevor wir etwas Endgültiges daraus schließen können. Diese Studie weist darauf hin, dass die Transformation von MGUS zum Myelom nicht aufgrund einer einzelnen genetischen Abnormalität verursacht wird. Weil die Zellen bereits während der MGUS-Phase massiv genetisch verändert sind, ergibt sich die Möglichkeit, dass es etwas außerhalb der Tumorzellen gibt, das ihr Schicksal kontrolliert. Vielleicht erzeugen umliegende Zellen im Knochenmark Faktoren, die die MGUS-Zellen von einer Progression zurückhalten. Vielleicht gibt es Faktoren, die plötzlich erzeugt werden und die MGUS-Zellen stimulieren, ein symptomatisches Myelom zu werden. Vielleicht gibt es andere Mechanismen oder eine Reihe oder Kombination von Mechanismen.

Zu diesen neuen Daten müssen repliziert werden. Wenn das passiert ist, müssen zukünftige Studien auch die tumorfreien Zellen beobachten. Das sind brandneue Information. Dr. Morgan hat viele gute Ideen und Daten über die Biologie vom multiplen Myelom. Ich respektiere ihn sehr. Wir sind dabei, neue Kollaborationen zu entwickeln.

Zwei Themen, die zurzeit von großem Interesse für Myelompatienten sind, ist die Rolle der Transplantation in der Erstlinientherapie für neu diagnostizierte Patienten und die Rolle der Erhaltungstherapie nach der Erstlinientherapie. Gab es irgendwelche neuen Ergebnisse bei den ASCO- oder EHA-Sitzungen, von denen Sie denken, dass sie Entscheidungen bei diesen Themen beeinflussen können?

Es gab keine neuen Informationen, die uns in neue Richtungen bezüglich dieser zwei Themen führen.

Wenn man jedoch das Gesamtbild betrachtet, denke ich, dass sich das Feld insgesamt in die Richtung auf die kontinuierliche Therapie (Erhaltungstherapie) zubewegt, um ein Rezidiv zu verhindern.

Außerdem denke ich, dass es einen Trend in Richtung Erzielung tieferer Remissionen, einschließlich negativer minimaler Resterkrankung (MRD), mit dem Einsatz neuerer Medikamente gibt. Das gilt sowohl für diagnostizierte als auch rezidierten Patienten, und es gibt ein großes Interesse am Einsatz von Vier-Substanz-Kombinationen, wie z. B. Kyprolis, Revlimid, Cyclophosphamid und Dexamethason, für die erste Ergebnisse von der UK Myeloma XI-Studie auf der EHA-Sitzung präsentiert wurden.

Die Trend in Richtung Erzielung tieferer Remissionen unterstreicht wiederum, dass die zukünftige Rolle der autologen Transplantation beim Myelom - früher gegenüber

verzögertem Einsatz und für wen- besser definiert werden muss. Kleine Teile in vielen der Studien, die auf den ASCO- und EHA- Sitzungen präsentiert wurden, bestätigen, dass diese wichtigen Fragen auf dem Tisch sind.

Der jährliche Gipfel der Internationalen Myelom Arbeitsgruppe fand in Wien zwischen den ASCO- und EHA-Sitzungen statt. Wenn Sie auf den diesjährigen Gipfel zurückblicken, welche Diskussionen und Entscheidungen, die auf diesem Gipfel getroffen, werden Ihrer Meinung nach den größten Einfluss auf die Myelomgemeinschaft in den nächsten Jahren haben?

Es gab viele Diskussionen während des Gipfels. Meiner Meinung nach waren die folgenden Themen Schlüsselthemen:

Molekulares Profil - Wir lernen immer mehr darüber, wie das "molekulare Profil" einer Krankheit eines Patienten, seine ausführliche Genetik und Biomarker – aussehen und wie die Krankheit auf die Behandlung anspricht. Und wir haben auf dem Gipfel mehrere wichtige, mit diesem Thema verbundene Fragen besprochen: Was sollte die Rolle des molekularen Profils sein? Wann sollte es gemacht werden... und wie?

Ich denke, dass das Endergebnis darin bestand, dass es viele neue Technologien für das molekulare Profil gibt, die entweder jetzt schon verfügbar sind oder in allernächster Zukunft verfügbar sein werden. Ich denke auch, dass man sich einig war, dass man bei neuen Studien Knochenmarkproben sammelt. Diskussionen und Entscheidungen darüber, welche Methoden zur Erstellung eines molekularen Profils am besten sind, werden in der nahen Zukunft stattfinden. Mehr Diskussionen darüber sind erforderlich.

Studiendesigns – Je mehr neue Myelommedikamente zugelassen werden, desto schwerer wird es für Substanzen, die noch in der Entwicklung sind, statistisch zu beweisen, dass sie einen Gesamtüberlebensvorteil bieten. Viele Zulassungsbehörden auf der ganzen Welt verlangen jedoch statistische Beweise eines Gesamtüberlebensvorteils, bevor sie ein neues Myelommedikament genehmigen. So brauchen wir Strategien, um Dinge voran zu treiben. Es gab Diskussionen darüber, wie solche Strategien entwickelt werden sollten und wie Studien entworfen werden können, um diese Strategien widerzuspiegeln. Das ist wichtig, weil es dazu dient, die Pipeline von neuen Medikamenten, die für das Myelom entwickelt werden, zu sichern. Bis wir ein etabliertes, heilendes Mittel für das Myelom entwickelt haben, werden wir neue Medikamente brauchen.

Minimale Resterkrankung - Dieses Thema war erneut in der Diskussion. Es war klar, dass jeder MRD als einen Endpunkt in den Ansprechkriterien, zum Beispiel während klinischer Studien, haben möchte. Die Diskussionen während des Gipfels konzentrierten sich darauf, wie dieses Ziel umgesetzt werden kann.

Es scheint zwei gedankliche Ansätze für dieses Thema zu geben. Eine besteht darin, dass MRD auf Grundlage eines bestimmten Tests definiert wird, d. h.: "Mit der Methode X ist MRD-Negativität erfüllt." Die andere besteht darin, dass MRD auf Grundlage der Empfindlichkeit definiert wird, d. h.: "Mit der Methode X - oder mit anderen Methoden, die eine gleiche oder bessere Empfindlichkeit haben - ist MRD-Negativität erfüllt."

Ich stimme damit überein, dass es wichtig ist, eine Methode als Referenz zu haben. Meiner Meinung nach müssen wir jedoch immer daran arbeiten, Dinge zu verbessern. Bis wir einen Test haben, der eine Heilung garantiert, müssen wir hart arbeiten und neue und bessere Tests entwickeln. Deshalb bevorzuge ich die Empfindlichkeitslösung. Sie wird es uns allen ermöglichen, neue Strategien zu entwickeln.

Arzneimittelkosten - Mit mehr und besseren Medikamenten werden die Kosten der Behandlung ein noch heißeres Thema. Neue Medikamente sind teuer. Wie bestimmen wir, welche Medikamente am besten sind und wie rechtfertigen wir - finanziell – die Kombination einer neuen, teuren Therapie mit anderen Medikamenten?

Da gibt es eine harte Nuss zu knacken. Ist es am besten, die Behandlung mit teuren Medikamenten zu strecken und sie sequentiell zu geben? Oder ist es besser, sie zu kombinieren und sie alle zusammen zu geben? Oder beides? Oder keine? Es werden sicherlich weitere Diskussionen über diese Fragen erforderlich sein.

Neue Substanzklassen - Es gab auch Diskussionen während des Gipfels über neuartige Klassen von Myelommedikamenten. Damit meine ich Medikamente in Substanzklassen, die sich von den bereits etablierten Myelomtherapien und denjenigen, die derzeit in der Entwicklung sind, unterscheiden.

Wir sprachen zum Beispiel über Checkpoint-Hemmstoffe, allein und in Kombination mit immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs). Es gab auch Diskussionen über Selinexor, einen Kernexport-Hemmstoff; CAR-T-Zelltherapie, die in der frühen klinischen Entwicklung für das Myelom ist (hier könnten wir eine neue Strategie haben) und über einen neuen 19S-Proteasomenhemmstoff.

Andere Medikamente wurden ebenfalls diskutiert. Das Endergebnis ist, dass es viele neue Medikamente gibt, die gerade entwickelt werden. Es sieht sehr viel versprechend aus.

Vielen Dank, dass Sie mit Ihrer Zeit so großzügig waren und Ihre Gedanken über die Sitzungen mit den Lesern von Myeloma Beacon geteilt haben. Ihre Ansichten sind immer sehr nützlich und werden sehr geschätzt.

Vielen Dank für diese Gelegenheit. Ich teile meine Ansichten gerne um sicherzustellen, dass Patienten Zugang zu neuen, wichtigen Informationen bekommen. Das Myelomfeld kommt schneller voran als jemals vorher. Alle sechs Monate gibt es neue Informationen, die klinische Implikationen haben. Es ist eine aufregende Zeit mit einem Strom von neuen und besseren Behandlungsmöglichkeiten. Die Zukunft sieht sehr vielversprechend aus!



Zugehörige Zusammenfassungen, Präsentation, Poster und weitere Links

Elotuzumab – ASCO [Zusammenfassung](#) 8508 and zugehörige [Präsentation](#), mit freundlicher Genehmigung von Dr. Sagar Lonial; EHA [Zusammenfassung](#) S471; zugehöriger [Fachartikel](#); ASCO 2013 [Zusammenfassung](#) 8542 mit Ergebnissen einer ähnlichen Phase 1/2-Studie und zugehöriges [Poster](#), ebenfalls mit freundlicher Genehmigung von Dr. Lonial (alle auf Englisch)

Daratumumab – ASCO [Zusammenfassung](#) LB8512 und zugehörige [Präsentation](#), mit freundlicher Genehmigung von Dr. Lonial; EHA [Zusammenfassung](#) S430 (alle auf Englisch).

MOR202 – ASCO [Zusammenfassung](#) 8574 und zugehöriges [Poster](#), mit freundlicher Genehmigung von Dr. Marc Raab; EHA [Zusammenfassung](#) S789 (alle auf Englisch).

Immunmodulatorische Substanzen und CD38 – ASCO [Zusammenfassung](#) 8588; EHA [Zusammenfassung](#) P636 (beide auf Englisch).

Kyprolis (ASPIRE) – ASCO [Zusammenfassung](#) 8525; EHA [Zusammenfassung](#) S427 (beide auf Englisch).

Kyprolis (ENDEAVOR) – ASCO [Zusammenfassung](#) 8509; EHA [Zusammenfassung](#) LB2071 (beide auf Englisch).

MGUS und multiple Myelom - Genetik – EHA [Zusammenfassung](#) S476 und zugehörige [Präsentation](#), mit freundlicher Genehmigung von Frau Aneta Mikulasova (beide auf Englisch).

Kyprolis, Cyclophosphamid, Revlimid, und Dexamethason – EHA [Zusammenfassung](#) S428 (auf Englisch).

* Beim “whole exome sequencing” wird die komplette Sequenz von DNA-Molekülen in Genen einer Zelle bestimmt

** “SNP Arrays” sind Tests, um zu bestimmen, ob Gene einer Zelle im voraus spezifizierte DNA-Folgen an spezifischen Positionen auf den Genen haben.

Englisches Original: [“Multiple Myeloma Highlights From The 2015 ASCO, EHA, And IMWG Annual Summit Meetings”](#)

© 2015 [Light Knowledge Resources](#)