

Neue Studienergebnisse verstärken die Erwartungen an Selinexor beim Myelom; Antrag auf FDA-Zulassung soll später in diesem Jahr gestellt werden

Vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock
Vom 9. Mai 2018

Neue klinische Studienergebnisse für Selinexor, eine mögliche neue Myelombehandlung, wurden letzte Woche von Karyopharm Therapeutics, dem US-Unternehmen, das das Medikament entwickelt, veröffentlicht.

Die neuen Ergebnisse sind "top line"-Ergebnisse und daher im Umfang begrenzt. Sie stimmen jedoch mit den positiven Ergebnissen überein, die zuvor in Studien mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei stark vorbehandelten Patienten mit multiplem Myelom erzielt wurden. Zusammengenommen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die auf Selinexor basierende Medikamentenkombination eine bemerkenswerte Anti-Myelom-Aktivität aufweist.

Karyopharm (NASDAQ:KPTI) begleitete letzte Woche die Veröffentlichung der neuen Selinexor-Daten mit einem Update seiner Zulassungspläne für das Medikament. Das Unternehmen beabsichtigt, in der zweiten Jahreshälfte einen Zulassungsantrag für Selinexor bei der U.S. amerikanischen Arzneimittelbehörde einzureichen. Karyopharm wird die Zulassung von Selinexor als neue Behandlung für Patienten mit rezidivierendem Myelom beantragen, die auf die meisten derzeit verfügbaren Myelom-Therapien, darunter Revlimid (Lenalidomid), Velcade (Bortezomib), Pomalyst (Pomalidomid / Imnovid), Kyprolis (Carfilzomib) und Darzalex (Daratumumab) resistent sind.

Darüber hinaus plant das Unternehmen, Anfang 2019 einen Zulassungsantrag für Selinexor bei der *Europäischen Arzneimittelbehörde* zu stellen.

Die Zulassungsfristen für Selinexor deuten darauf hin, dass das Medikament bis Mitte 2019 in den USA zugelassen und damit für den Einsatz außerhalb von klinischen Studien verfügbar sein könnte. *Eine europäische Zulassung könnte ebenfalls bis Ende 2019 erfolgen.*

Selinexor, XP01 und Tumor Suppressorproteine

Selinexor ist ein oral verabreichtes Medikament. Es ist derzeit nicht zur Behandlung von Krankheiten zugelassen, wird aber in klinischen Studien zur Behandlung verschiedener Krebsarten, einschließlich des multiplen Myeloms, untersucht.

Selinexor wurde entwickelt, um die Aktivität von XP01, einem "nuklearen Exportprotein", zu hemmen (mehr dazu in Kürze). Krebszellen verteidigen sich mit XP01 gegen so genannte "Tumorsuppressorproteine", die vom Körper zur Krebsbekämpfung eingesetzt werden. Tumorsuppressorproteine dringen in den Zellkern einer Krebszelle ein und unterdrücken entweder deren Fortpflanzungsfähigkeit oder fördern den frühen Zelltod. XP01 stört Tumorsuppressorproteine, indem es sich an diese Proteine bindet und sie aus dem Zellkern der Krebszelle "exportiert" (ausstößt); daher wird XP01 als "nukleares Exportprotein" klassifiziert.

Selinexor bindet an XP01 und stoppt dessen Anstrengungen, Tumorsuppressorproteine zu entfernen. Es sammeln sich die Tumorsuppressoren im Krebszellkern an, wodurch die Fortpflanzungsrate der Zelle verringert wird oder die Zelle stirbt.

Die neuen Selinexor Studienergebnisse

Die in der vergangenen Woche veröffentlichten, neuen Selinexor-Ergebnisse stammen aus dem zweiten Teil der sogenannten "STORM"-Studie des Medikaments. Dieser Teil der einarmigen Phase-2b-Studie umfasste 122 Myelompatienten, die bereits sehr viele Vortherapien erhalten hatten. Insbesondere mussten die Patienten "fünffach-refraktär" sein,

um an der Studie teilnehmen zu können. Das Protokoll für die Studie definiert fünffach-refraktär als zuvor behandelt mit

- mindestens einem Alkylierungsmittel (wie Melphalan oder Cyclophosphamid)
- einem Steroid (wie Dexamethason oder Prednison)
- beiden Immunmodulatoren Revlimid (Lenalidomid) und Pomalyst (Pomalidomid)
- beiden Proteasomeninhibitoren Velcade (Bortezomib) und Kyprolis (Carfilzomib) und
- dem monoklonalen Antikörper Darzalex (Daratumumab).

Jeder Patient im zweiten Teil der STORM-Studie erhielt zweimal wöchentlich 80 mg Selinexor und niedrig dosiertes (20 mg) Dexamethason. Es gab keine behandlungsfreien Wochen.

Von den 122 Studienteilnehmern sprachen 31 auf die Behandlung an, was einer Gesamtansprechrate von 25,4 Prozent entspricht. Zwei der 31 Remissionen waren stringente, komplette Remissionen, und einer der Patienten, der eine stringente komplette Remission erreichte, war ebenso MRD negativ (ohne minimale Resterkrankung). Die mediane Ansprechzeit betrug 4,4 Monate bei den Patienten, die auf die Behandlung ansprachen. Es gibt 17 Studienteilnehmer, die sich noch in Behandlung befinden, darunter auch die beiden Patienten, die eine stringente Remission erzielt haben. Karyopharm geht daher davon aus, dass die mittlere Ansprechzeit etwas ansteigen wird, bevor sie ihren endgültigen Wert erreicht.

Die Ansprechrate in Teil 2 der STORM-Studie und die damit verbundene Remissionsdauer wird vielen Beacon-Lesern sehr begrenzt erscheinen. Bei der Beurteilung sollten die Leser jedoch bedenken, dass die Patienten in der STORM-Studie bereits mit vielen verschiedenen zugelassenen Therapien vorbehandelt wurden und nicht mehr darauf ansprachen. Ihr Myelom war so weit fortgeschritten, dass es sehr schwer zu behandeln ist. Karyopharm berichtete auch, dass die im zweiten Teil der STORM-Studie beobachteten Nebenwirkungen meist mild bis mäßig waren und mit denen aus früheren Studien übereinstimmten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Die häufigsten blutbedingten Nebenwirkungen waren mäßige bis schwere niedrige Blutkörperchenzahlen.

Während einer Telefonkonferenz mit Finanzanalysten zu den neuen Ergebnissen der Selinexor-Studie betonte das Management von Karyopharm, dass die jüngsten Ergebnisse keine neuen Sicherheits-bedenken aufwerfen.

Vergleich mit früheren Selinexor-Ergebnissen

Die neu veröffentlichten Ergebnisse der Selinexor-Studie entsprechen denen, die bereits für Teil 1 der STORM-Studie veröffentlicht wurden, und sie stimmen auch mit den Ergebnissen der Phase-1-Studie überein, die zunächst die Sicherheit und Wirksamkeit von Selinexor und Selinexor in Kombination mit Dexamethason untersuchte.

Teil 1 der STORM-Studie

Der Teil 1 der STORM-Studie umfasste sowohl Patienten mit fünffach-refraktärem als auch mit vierfach-refraktärem Myelom. Letztere sind Patienten, die die gleichen Vortherapien wie fünffach-refraktäre Patienten erhalten haben, ausser dass die vierfach-refraktären Patienten keine vorherige Behandlung mit Darzalex hatten.

Die Gesamtansprechrate bei Patienten mit fünffach- und vierfachrefraktärem Myelom in Teil 1 der STORM-Studie betrug 20 Prozent bzw. 21 Prozent (verwandter Fachzeitschriftenartikel; auf Englisch).

Diese Raten sind etwas niedriger als in den Ergebnissen der Teil 2-Studie, die letzte Woche veröffentlicht wurden. Einige der Patienten in Teil 1 der Selinexor und Dexamethason-Studie

nahmen die Medikamente jedoch an drei von vier Wochen und nicht jede Woche, wie in Teil 2 der Studie, ein.

Außerdem konnten Patienten offenbar von der Teilnahme an Teil 2 der Studie ausgeschlossen werden, wenn ihr Hämoglobinspiegel zu niedrig war. Teil 1 der Studie hatte kein solches Ausschlusskriterium. Daher sind die Teilnehmer an Teil 2 der Studie wahrscheinlich insgesamt gesünder als die Teilnehmer an Teil 1.

Sowohl die Dosierungsdifferenz als auch die Veränderung des Hämoglobinspiegels würden dazu führen, dass die in Teil 2 der Studie beobachtete Ansprechrate höher ist als in Teil 1, was genau das ist, was beobachtet wurde.

Phase 1 Studie von Selinexor und Selinexor + Dexamethason

Eine Phase-1-Studie mit Selinexor umfasste 81 Patienten mit multiplen Myelom und drei Patienten mit Waldenströms Makroglobulinämie (verwandter Zeitschriftenartikel). Obwohl diese Patienten im Schnitt sechs Vortherapien erhalten hatten, waren nur 23 (27 Prozent) mit Revlimid, Velcade, Pomalyst und Kyprolis behandelt worden und nur zwei dieser 23 Patienten waren auch mit Darzalex behandelt worden. Diese Patienten waren also nicht so stark vorbehandelt wie in der STORM-Studie.

In der Phase-1-Studie wurden verschiedene Selinexor-Dosen und Dosierungsschemata untersucht. Die Mehrheit der Patienten in der Studie erhielt jedoch Selinexor in vergleichbaren Dosen wie in der STORM-Studie. Die Patienten wurden entweder mit Selinexor (57 Patienten) oder Selinexor und niedrig dosiertem Dexamethason (27 Patienten) behandelt.

Die Gesamtansprechrate bei den mit Selinexor und Dexamethason behandelten Patienten in der Phase-1-Studie betrug 22 Prozent. Die Ansprechrate betrug jedoch nur 4 Prozent für diejenigen Patienten in der Studie, die mit der Einzelsubstanz Selinexor behandelt wurden. Die klinische Nutzenquote, die sowohl das Ansprechen als auch minimales Ansprechen beinhaltet, lag bei 21 Prozent.

Vergleich mit Ergebnissen anderer Myelom-Therapien

Um die Antimyelom-Aktivität von Selinexor zu relativieren, erwähnt Karyopharm häufig Ansprechraten für die derzeit verfügbaren Myelom-Behandlungsschemata, wenn sie bei "doppelten refraktären" Patienten (d.h. Patienten, die mit mindestens einem immunmodulatorischen Mittel und mindestens einem Proteasomennhibitor behandelt wurden) getestet wurden. Diese Ansprechraten betragen

- 28 Prozent für die Kombination von Pomalyst (Pomalidomid) und Dexamethason
- 23 Prozent für die Einzelsubstanz Kyprolis (Carfilzomib)
- 29 Prozent (ungefähr) für die Einzelsubstanz Darzalex (Daratumumab)

Im Vergleich dazu hatten Selinexor und Dexamethason eine Ansprechrate zwischen 20 und 25 Prozent bei Patienten, die stärker vorbehandelt waren.

In Gesprächen mit Myelom-Spezialisten über Selinexor wurden Fragen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments aufgeworfen. In Bezug auf die Wirksamkeit des Medikaments, wirft dessen begrenzte Einzelsubstanz-Aktivität (eine Ansprechrate von 4 Prozent bei Patienten mit doppelter Refraktärität) einige Fragen auf, und die Behandlung der Nebenwirkungen des Medikaments erfordert offenbar erheblichen Aufwand.

Es gibt jedoch Unterstützung für Selinexor bei einer Reihe von Myelom-Spezialisten. Dr. Paul Richardson vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston zum Beispiel hat bei vielen Gelegenheiten positiv über Selinexor gesprochen, unter anderem während der Telefonkonferenz, die Karyopharm letzte Woche organisierte, um die neuen Ergebnisse der STORM-Studie zu diskutieren.

Auch von *Dr. Edward Libby*, einem Myelom-Spezialisten der Seattle Cancer Care Alliance, erhielt Myeloma Beacon sehr positives Feedback über Selinexor. Als Antwort auf eine Anfrage nach seiner Meinung über die neuesten Ergebnisse der STORM-Studie schrieb er:

"Jeder, der sich um Patienten mit multiplen Myelom kümmert, begrüßt diese Nachricht über ein neuartiges Medikament, das bei stark vorbehandelten Patienten signifikante Ansprechrate hervorrufen kann. In dieser Phase 2b-Studie, in der rezidivierende / refraktäre Patienten das aktive Medikament Selinexor plus Dexamethason erhielten, sind die Ergebnisse provokativ. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Daratumumab beobachtet, als es bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium untersucht wurde. Die Ergebnisse der STORM-Studie entsprechen daher dem, was man bei einer stärker vorbehandelten Studiengruppe erwarten würde.

Das Erreichen einer kompletten Remission bei zwei Patienten ist aus meiner Ansicht nach besonders überzeugend über die potentielle Wirksamkeit von Selinexor. Eine orale Option für Patienten mit einem tolerierbaren Nebenwirkungsprofil ist ein weiteres Plus. Es gibt immer mehr Patienten, die in die vierfach- und fünffach-Refraktärkategorie fallen, deshalb brauchen wir dringend neue Medikamente mit neuartigen Wirkmechanismen zur Überwindung von Resistenzen.

Sinnvolle Kombinationen von Selinexor mit anderen Medikamenten werden der nächste Schritt sein, um sein volles Potenzial zu testen. Die Nebenwirkungen von Selinexor scheinen akzeptabel und überschaubar zu sein und waren für die meisten Patienten niedrig genug, um auf dem Medikament zu bleiben. Basierend auf dem, was wir bis jetzt wissen, ist die Aktivität von Selinexor vergleichbar mit der von Daratumumab bei stark vorbehandelten Patienten mit multiplen Myelom. Deshalb sollten wir schnell vorankommen, um sein Potenzial in der Kombinationstherapie zu testen."

Weitere Informationen finden Sie in der [Karyopharm-Pressemitteilung](#) über die neuesten Ergebnisse der STORM-Studie. Informationen über **klinische Studien (in den USA)**, die Selinexor bei Myelom-Patienten testen, finden Sie in dieser Liste der derzeit offenen und rekrutierenden Studien unter clinicaltrials.gov. Es gibt auch einige Diskussionen im Beacon Forum über Selinexor und Erfahrungen mit dem Medikament.

Englisches Original: [New Trial Results Reinforce Expectations For Selinexor In Myeloma: Application For FDA Approval To Be Filed Later This Year](#)

©2018 Light Knowledge Resources LLC