

# MPe KONFERENZBERICHT

- Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO)  
1. – 5. Juni 2012 in Chicago/U.S.A
- 17.Kongress der Europäischen Hämatologischen Gesellschaft (EHA)  
14. –17. Juni 2012 in Amsterdam/NL



## Einleitung

In den vergangenen Jahren sind einige neue Medikamente als potentielle Therapeutika für das Multiple Myelom auf den Markt gekommen, einschließlich Carfilzomib, Pomalidomid und Bendamustin. Ihre Anwendung in den unterschiedlichsten Kombinationen sowie die neuesten Studienergebnisse, die kürzlich auf den EHA- und ASCO-Kongressen vorgestellt wurden, sind in diesem Bericht enthalten.

## Carfilzomib (Kyprolis®)

Seit der erfolgreichen Einführung von Velcade®, dem ersten Proteasomenhemmer, der zur Behandlung des MM eingesetzt wurde, sind neuere und wirksamere Anti-Myelom-Varianten mit weniger Nebenwirkungen entwickelt worden.

Von diesen hat Carfilzomib (Kyprolis®) den weitesten Entwicklungsstand erreicht und erhielt im Juli 2012 die Zulassung von der amerikanischen FDA als Monotherapie für rückfällige oder resistente Patienten oder für solche, für die es eine letzte Möglichkeit der Behandlung sein könnte. Kyprolis wird seither in unterschiedlichen Krankheitssituationen und Behandlungskombinationen eingesetzt.

### Für neu diagnostizierte Patienten

Die Ergebnisse einer Reihe von Studien zeigten, dass mehrere Kyprolis-Kombinationen bei neu diagnostizierten Patienten wirksam sind. Dies wurde in beiden Konferenzen vorgestellt und diskutiert.

Dr. Andrzej Jakubowiak von der Universität von Chicago stellte die neuesten Ergebnisse einer Studie vor, die die Wirksamkeit der Kombination von Kyprolis mit Revlimid® und einer niedrigen Dosis Dexamethason (d) bei neu diagnostizierten Patienten untersuchte. Die Daten, die er bereits auf früheren Konferenzen präsentierte, hatten bereits eine hoch effektive Wirkung dieser Kombination gezeigt, d.h. es gab schnelle und heftige Therapiereaktionen.

Beim EHA-Kongress präsentierte Dr. Jakubowiak neue Daten, die zeigten, dass die Therapieantwort bei einer erweiterten CRd-Behandlung noch verbessert werden kann.

In einer Gruppe mit 53 Patienten erreichten 41% nach 4 Behandlungszyklen eine sehr gute Teilantwort (VGPR), das entspricht einer 90%igen Reduktion des Paraproteins. 6% erreichten eine komplette Remission, d.h. es konnten weder Myelomzellen im Knochenmark noch Paraproteine oder freie Leichtketten nachgewiesen werden.

Von 36 Patienten, die 8 Zyklen hinter sich hatten und mit einer Crd-Erhaltungstherapie weitermachten, erreichten 72% eine sehr gute Teilremission, wovon 64% eine stringente komplette Remission nach durchschnittlich 13 Behandlungszyklen erreichten. Darüber hinaus waren 97% der Patienten noch nach einem

Jahr und 94% noch nach zwei Jahren in der Remission.

Die Nebenwirkungen der erweiterten Crd-Behandlung umfassten niedrige Werte bei den Leukozyten, Fatigue und in einigen Fällen (11%) eine leichte periphere Neuropathie.

Dr. Jakubowiak faßte es so zusammen: „Wir haben herausgefunden, dass die Crd-Kombination eine hochwirksame Ersttherapie für das MM ist, die bei den betroffenen Patienten schnelle und tiefgreifende Erfolge zeitigt. Die Therapieantworten verfestigen sich mit der Zeit und scheinen dauerhaft zu sein.“ Er fügte hinzu, dass die hier präsentierten Ergebnisse dazu beitragen mögen, Kyprolis® für neu diagnostizierte Patienten weiterzuentwickeln.

Die Ergebnisse einer anderen Kyprolis®-Studie für neu diagnostizierte Patienten wurde von Dr. Joseph Mikhael/ Mayo Clinic, Arizona, bei der ASCO-Konferenz vorgestellt. In dieser Studie, die als CYCLONE bekannt ist, erhielten die Patienten eine Viererkombination von Medikamenten: Kyprolis®, Cyclophosphamid, Thalidomid und Dexamethason als Erstbehandlung anstelle einer Hochdosischemo plus Stammzelltransplantation.

Dr. Mikhael berichtete, dass von 24 Patienten, die mit der Viererkombination behandelt wurden, 96% mindestens eine partielle oder bessere Remission erreichten. 29% davon erreichten eine komplette Remission, 46% eine sehr gute Teilremission, und 21% eine teilweise Remission.

Nebenwirkungen bei dieser Viererkombination waren Fatigue, niedrige Leukozytenwerte, Blutgerinnsel und Muskelschwäche. 29% der Patienten entwickelten eine leichte periphere Neuropathie.

Alle Patienten, die für eine Stammzelltransplantation vorgesehen waren, konnten erfolgreich Stammzellen sammeln und es wurde sogar nach der Transplantation eine bessere Remission erreicht.

In der nachfolgenden Diskussion meinte einer der führenden Myelomexperten, Dr. Robert Orlowski vom M.D. Anderson Krebszentrum in Houston, der nichts mit der Studie zu tun hatte, dass die Ansprechraten bei der Dreier- und der Viererkombination ähnlich seien. Er merkte auch an, dass die Viererkombination nicht

immer effizienzsteigernd sei und schlug vor, Thalidomid aus der Kombination herauszunehmen um zu sehen, wie dann die Ansprechraten seien und ob dann das Risiko der peripheren Neuropathie reduziert werden könne.

In einer anderen Studie zeigte die Kombination von Kyprolis®, Melphalan und Prednison bei neu diagnostizierten älteren Patienten viel versprechende Erfolge. Dr.Philipe Moreau von der Uniklinik in Nantes stellte bei beiden Kongressen die Ergebnisse einer Phase I/II-Studie vor, die bei 34 Patienten mit einem mittleren Alter von 74 Jahren durchgeführt wurde.

Nach etwa acht Behandlungszyklen reagierten 89% der Patienten auf die Kombinationstherapie, davon 3% mit einer Komplettremission, 40% mit einer sehr guten Teilremission und 46% mit einer Teilremission. Nach einer mittleren Erfolgskontrolle von einem Jahr waren noch 81% der Patienten in Remission.

Die häufigste Nebenwirkung der Kyprolis®/Melphalan/Prednison-Kombination waren Infekte, die 15% der Patienten betrafen. Es ist jedoch bemerkenswert, dass nur 3% der Patienten eine periphere Neuropathie entwickelten.

Zusammenfassend sagte Dr.Moreau, dass diese Kombination bei älteren Patienten im Vergleich zu anderen Therapien besser abschneidet. Die Studien werden mit mehr Patienten und längerer Nachbeobachtung fortgeführt.

## Für rückfällige und/oder therapieresistente Patienten

Die Studien für rückfällige oder therapieresistente Patienten werden fortgeführt. Über einige wurde auf beiden Konferenzen berichtet.

Die Ergebnisse einer Studie, die die Effektivität von Kyprolis® als eine Alternative für jene Patienten untersucht, die trotz Velcade®-Behandlung einen Progress hatten, wurde über eine Poster-Präsentation von Dr.James Berenson und seinen Kollegen vom Cedars-Sinai-Medical-Zentrum/ Los Angeles, herausgestellt.

Die Studie, die 27 schwer vorbehandelte Patienten, die im Schnitt 6 verschiedene Vortherapien hatten, umfasste, bewertete die Ansprechraten der Patienten, die mit derselben Kombinationstherapie weiterbehandelt wurden. Allerdings wurde an Stelle von Velcade® Kyprolis® gegeben.

Die Forscher fanden heraus, dass Kyprolis® ein adäquater Ersatz für Velcade® war. 23% der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen, 5% ein sehr gutes Teiansprechen und 23% eine Teilremission. Die mittlere Remissionsdauer betrug 9,8 Monate.

Obwohl die Forschung noch in einem frühen Stadium ist, waren die Forscher der Meinung, dass Kyprolis® eine effektive Behandlung für Patienten ist, die auf Velcade®-haltige Kombinationen nicht ansprechen.

Weitere Ergebnisse der Schlüssel- PX171-003-A1-Phase II-Studie, die die Basis für die Beurteilung durch



die FDA war, wurden sowohl bei ASCO als auch der EHA-Konferenz vorgestellt. Die neueste Analyse erforschte die Ergebnisse von Patienten-Untergruppen, die eine Kyprolis®-Monotherapie machten.

Diese Untergruppen umfassten Patienten, die sowohl gegen Velcade® als auch gegen Revlimid und gegen Thalidomid resistent waren (bezeichnet als doppelt resistente Patienten) oder Patienten, die auf keinerlei MM-Therapie ansprachen, eingeschlossen Chemotherapie und Steroide, immunmodulatorische Inhibitoren (wie Thalidomid oder Revlimid) und Proteasomenhemmer (wie Velcade®).

Dr.David Siegel und sein Team vom John Theurer Krebszentrum in New Jersey, fanden heraus, dass beide analysierte Untergruppen ein ähnliches Ansprechen zeigten wie die gesamte untersuchte Gruppe der Studie.

Insbesondere betrug die Ansprechraten aller Patienten der Studie 23%. Für doppelt refraktäre Patienten war die Gesamtansprechraten 21% und jene, die gegen jegliche Myelombehandlung resistent gewesen waren, 20%. Dieses Ansprechen dauerte für die gesamte Studiengruppe 7,8 Monate und für die gegen alle Therapien Resistenten 7,8 Mon.

Diese letzten Ergebnisse zeigten, dass die Kyprolis®-Monotherapie sogar bei rückfälligen, doppelt resistenten und all-resistenten Patienten effektive und dauerhafte Ansprechraten erzielte.

Die Studien zur Absicherung der positiven Wirkung von Kyprolis® werden fortgeführt. Es ist zu hoffen, dass diese Studien die Bedeutung zeigen, die Anwendung von Kyprolis® zu unterstützen, damit es als Therapie für europäische Myelompatienten in naher Zukunft zugelassen wird.

Neben der Entwicklung neuer Medikamente erkunden die Forscher auch die Anwendung bereits vorhandener Arzneien, die in der Behandlung anderer Krebsarten eingesetzt werden. Eine davon ist Bendamustin, das kürzlich für eine kleine Untergruppe von Myelompatienten zugelassen wurde. Nun ist es Gegenstand eines sehr viel breiteren Forschungsprogramms für Patienten in allen Stadien des Myeloms.

## Bendamustine

Bendamustin ist ein Chemotherapeutikum, das im früheren Ostdeutschland vor über 50 Jahren entwickelt wurde. In den letzten Jahren gab es ein starkes Interesse für Bendamustin als potentielle Myelombehandlung. Dadurch wurden zahlreiche Forschungsprogramme angestoßen, speziell für rückfällige oder behandlungsresistente Konstellationen.

Dr.Philippe Rodon vom Allgemeinen Krankenhaus in Blois/Frankreich, stellte Ergebnisse einer Phase II-Studie vor, die untersuchte, wie Bendamustin in Kombination mit Velcade® und Dexamethason bei älteren oder weniger fitten Patienten, die nicht in der Lage sind, sich einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation zu unterziehen, wirkt.

Die Studie umfasste 73 Patienten, die im Rezidiv waren oder deren Erstlinienbehandlung nicht angeschlagen hatte.

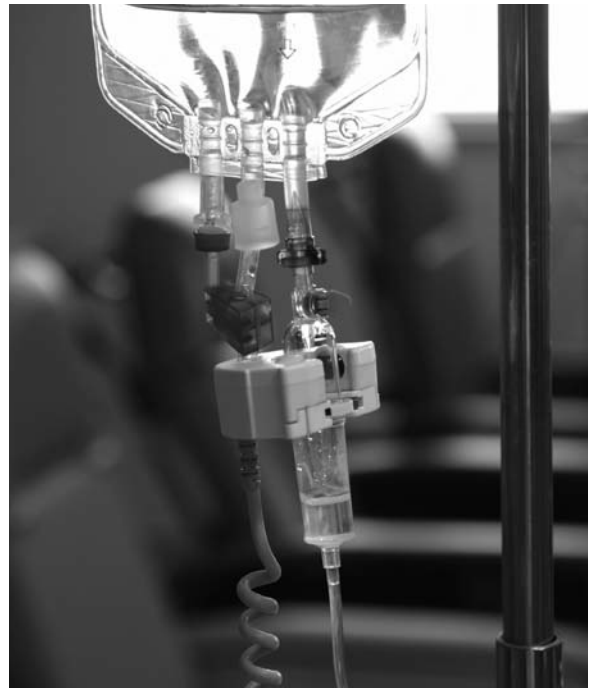
Dr.Rodon berichtete, dass 57% der Patienten reagierten. Davon erreichten 11% ein komplettes Ansprechen, 12% ein sehr gutes Teilansprechen und 34% eine Teilremission.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren niedrige Leukozytenwerte, niedrige Thrombozytenwerte und Durchfall.

In einer ähnlichen Studie erkundete Prof.Dr.Ludwig vom Zentrum für Onkologie und Hämatologie am Wilhelminenspital in Wien, die Effektivität von Bendamustin, Velcade® und Dexamethason bei rückfälligen oder resistenten Patienten, die davor mit Velcade® oder Revlimid® behandelt worden waren.

Nach der Analyse aller 71 Patienten war die Ansprechrate 58,5%. Dabei erreichten 16,9% eine komplette Remission, 15,4% eine sehr gute Teilremission und 26,2% eine Teilremission. Genauer gesagt, sprachen 56% der zuvor mit Velcade® und 47% der zuvor mit Revlimid® behandelten Patienten auf diese Kombitherapie an.

Interessanterweise gab es in der Remissionsdauer keinen Unterschied zwischen Patienten, die vorher mit Velcade® behandelt wurden und solchen, die nicht damit behandelt wurden. Patienten, die zuvor mit Revlimid® behandelt wurden, hatten eine signifikant kürzere Remissionszeit.



Zusammenfassend erklärte Dr.Ludwig, eine Behandlung mit Bendamustin, Velcade® und Dexamethason erscheint für Myelompatienten erfolgversprechend; speziell für jene, die zuvor Velcade® bekamen.

Eine dritte Studie untersuchte Bendamustin in Kombination mit Revlimid® und Prednison bei Patienten, die zuvor Revlimid® bekommen hatten und inzwischen nach ein oder zwei Therapien rückfällig wurden. Die Patienten erhielten bis zu acht Behandlungszyklen und jene, die auf die Behandlung ansprachen oder sich nicht verschlechterten, bekamen eine Revlimid®-Erhaltungstherapie.

Wie auf der EHA-Konferenz berichtet, zeigte sich bei den 21 Patienten dieser Phase I-Studie, dass 76% auf die Bendamustin/Revlimid®/Prednison-Behandlung ansprachen.

Davon erreichten 9% eine komplette Remission, 19% eine sehr gute Teilremission und 48% eine Teilremission.

Die meist beobachtete Nebenwirkung bei dieser Behandlung war ein Rückgang der Blutzellen, was 19% der Patienten betraf.

Die Forscher schlossen daraus, dass Bendamustin/Revlimid®/Prednison eine vielversprechende Kombination für rückfällige oder resistente Patienten sei. Weitere Studien mit mehr Patienten sollen ermöglichen, diese Behandlung besser zu beurteilen.



Pomalidomid, ein potentes Derivat von Thalidomid und Revlimid ist das neueste Immunmodulatorische Medikament, das zur Zulassung für die Behandlung von Myelompatienten vorgesehen ist, sorgte auf beiden Konferenzen für reichlich Diskussion. Dieses Kapitel hebt einige der laufenden Schlüsselstudien von Pomalidomid hervor.

## Pomalidomide

Pomalidomid, das dritte immunmodulatorische Medikament nach Thalidomid und Revlimid, das für das MM getestet wird, verspricht ebenfalls, als Behandlung bei rückfälligen oder resistenten Patienten geeignet zu sein. Die neuesten Ergebnisse zweier Schlüsselstudien wurden auf dem ASCO-Kongress berichtet.

Dr. Ravi Vij von der Washington Medizinischen Universität in St. Louis, stellte aktualisierte Ergebnisse einer Phase II-Studie vor, die die Wirksamkeit von Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason an Patienten untersuchte, die resistent gegen Velcade® oder Revlimid® oder beide waren.

Die Studie schloss 221 rückfällige oder resistente Patienten ein, die durchschnittlich fünf unterschiedliche Vorbehandlungen hatten. Davon waren 37% resistent gegen Velcade®, 37% gegen Revlimid® und 21% gegen beide Medikamente.

113 durch Zufall ausgewählte Patienten erhielten Pomalidomid plus Dexamethason und 108 Patienten erhielten nur Pomalidomid.

Insgesamt betrug die Ansprechrate 20% nach zwei Monaten. Vergleicht man beide Gruppen, so betrug die Ansprechrate bei den Patienten, die Pomalidomid plus Dexamethason bekommen hatten, 30% im Vergleich zu 9% bei der Gruppe, die ausschließlich Pomalidomid erhalten hatte.

Jedoch spielte die jeweilige Vorbehandlung keine Rolle für das Ansprechen. Patienten, die rezidiert waren nachdem sie entweder Revlimid®, Velcade® oder beides erhalten hatten oder noch zusätzlich eine Hochdosistherapie plus Stammzelltransplantation hatten ähnliche Ansprechraten (25%, 29%, 28%, 34%).

Dr. Vij berichtete auch, dass Patienten, die Pomalidomid plus Dexamethason erhalten hatten, eine längere Remission zeigten (3,8 Monate), obwohl sich das Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen kaum unterschied.

Die häufigsten Nebenwirkungen, von denen berichtet wurde, waren niedrige Leukozytenwerte (38%), niedrige Hb-Werte (19%) und niedrige Thrombozytenwerte (19%).

Außerdem klagten 9% der Patienten über Fatigue.

In der Diskussion sagte Dr. Irene Ghobrial, die nicht in die Studie eingebunden war, vom DanaFaber-Krebszentrum in Boston, dass die Pomalidomid-Monotherapie nicht so wirksam erscheint. Aber in der Kombination mit Dexamethason gibt es schon Anzeichen, dass es bei rückfälligen und resistenten Patienten wirksam sein kann.

Dr. Vij meinte „die Daten sind ermutigend für schwer vorbehandelte Patienten, egal gegen welche Vortherapie sie resistent waren. Das legt nahe, dass es keine Resistenz-Beziehungen zwischen Pomalidomid und Revlimid® gibt.

Eine andere Studie hob den potentiellen Nutzen von Pomalidomid in Kombination mit Clarithromycin und Dexamethason hervor. Clarithromycin, ein Antibiotikum, das normalerweise bei bakteriellen Infektionen eingesetzt wird, wurde in der Vergangenheit auch in der Myelombehandlung verwendet.

Dabei fragten sich Forscher von der Weill Cornell Medizinhochschule in New York, ob Clarithromycin die Antimyelomwirkung von Pomalidomid und Dexamethason verstärken kann, wenn man es bei resistenten oder rückfälligen Patienten anwendet.

Die Phase II-Studie umfasste 73 Patienten, die rückfällig oder resistent gegen ihre letzte Behandlung waren und mindestens drei Vorbehandlungen hatten, von denen eine Revlimid® enthielt.

Dr. Arianna Rossi, Forschungsleiterin dieser Studie berichtete, dass die Patienten durchschnittlich sechs Behandlungszyklen bekamen. Die Datenauswertung zeigte ein Gesamtansprechen von 56%. Davon erreichten 5% der Patienten eine komplette Remission, 18% eine sehr gute Teilremission und 33% eine Teilremission. Patienten, die gegen Velcade® und Revlimid® gleichermaßen resistent waren, erreichten ähnliche Ansprechraten wie die anderen (58%). Nach weiteren 12 Monaten Beobachtung waren noch 42% der Patienten in Remission.

Nebenwirkungen dieser Dreierkombination waren niedrige Leukozyten (43%), niedrige Thrombozytenwerte (23%) und niedrige Hb-Werte (16%).

Dr. Rossi meinte, dass dies ermutigende Ergebnisse für Hochrisikopatienten seien. Weitere Studien mit mehr Patienten laufen, um diese Erkenntnisse zu festigen.

## Andere Forschungs-Highlights zeigten erste Ergebnisse in weiteren neuen Myelombehandlungen, z.B.

- **Elotuzumab**, ein monoklonaler Antikörper, der an das CS-1-Protein anbindet, das auf der Oberfläche von Myelomzellen gefunden wurde. Er befähigt das Immunsystem, es gezielt zu zerstören. Die neuesten Auswertungen einer Elotuzumab-Phase II-Studie in Kombination mit Revlimid® und niedrig dosiertem Dexamethason für rückfällige oder resistente Patienten zeigten weiterhin eine sehr gute Wirkung. 92% der Patienten sprachen auf die Behandlung an mit sehr geringen Nebenwirkungen. Die mittlere Remissionszeit liegt mittlerweile bei 17,2 Monaten. Eine laufende große Phase III-Studie soll diese Ergebnisse bestätigen.
- **Daratumumab**, ein monoklonaler Antikörper, der an das Oberflächen-Protein CD38 von Myelomzellen

anbindet. Erste Daten aus einer Phase I/II-Studie, die Daratumumab in Verbindung mit Dexamethason bei rückfälligen Patienten, die mindestens zwei Vortherapien hatten, erkundet, zeigen, dass 24% der Patienten mindestens eine Teilremission hatten. Die Forscher folgerten, dass höhere Dosen bessere Ansprechraten erzielen könnten und dass man eine Kombination mit anderen Medikamenten wie Revlimid® oder Velcade® versuchen könnte.

- **MLN 9708**, der erste orale (Tabletten) Proteasomenhemmer, der entwickelt wird. Zwei Phase I-Studien untersuchen jeweils die einmalige und die zweimalige Behandlung pro Woche mit MLN 9708 für rückfällige oder resistente Patienten. Es gibt bereits ermutigende Ansprechraten von Patienten, die zuvor Velcade®, Revlimid®, Thalidomid und Carfilzomib bekommen hatten. Zusätzlich wurde herausgefunden, dass MLN9708 mit deutlich weniger peripherer Neuropathie einher geht als bei einer Vergleichsgruppe, die mit Velcade® behandelt wird. MLN 9708 wird auch in einer Phase III-Studie an neu erkrankten Patienten in Kombination mit Revlimid® und Dexamethason untersucht. Erste vorgestellte Ergebnisse waren vielversprechend. Sie zeigten eine Gesamtansprechrate von 98% bei bislang 46 beobachteten Patienten.

- Sie erreichen die deutsche Myelomgruppe auf der website [www.myelom.org](http://www.myelom.org) oder per e-mail [reimann@myelom.org](mailto:reimann@myelom.org) oder [kolbe-geipert@myelom.org](mailto:kolbe-geipert@myelom.org)
- Die österreichischen Myelomgruppen erreichen Sie unter [www.multiplesmyelom.at](http://www.multiplesmyelom.at) oder [www.myelom-lymphom.at](http://www.myelom-lymphom.at)
- Die Schweizer Myelomgruppe erreichen Sie unter [www.knochenmark.ch](http://www.knochenmark.ch)

## Der neue Vorstand der deutschen Myelomgruppen (APMM)



Von links nach rechts:  
Wiltrud Hinrichs,  
Christa Kolbe-Geipert,  
Armin Klephan,  
Albrecht Reißmann,  
Astrid Ernst-Wolff,  
Brigitte Reimann,  
Andreas Dirksen.

*Alle Vorstandsmitglieder sind Patienten.*



“Es ist großartig zu sehen, dass so viele neue Behandlungsmöglichkeiten für Myelompatienten auf dem Weg sind. Die große Herausforderung für die MPE und ihre Mitglieder ist, den Zugang zu diesen Therapien in ganz Europa zu ermöglichen.”

Dr Sarper Diler  
Vorsitzender  
Myelompatienten Europas

#### Definitionen

Behandlungstyp	Wie sie funktioniert	Beispiele
Chemotherapie	Durch diese Behandlung sollen Krebszellen abgetötet werden, i.d.R. indem man die DNA in den Zellen beeinflusst oder die Zellteilung verhindert	Bendamustin Melphalan Cyclophosphamid
Proteasomenhemmer	Verhindern die Beseitigung, die Teilung und die Erneuerung unerwünschter Proteine durch das Proteasom, das die Myelomzellen sterben lässt	Velcade® Kyprolis® MLN 9708
Immunmodulatoren	Funktioniert so, dass es das Immunsystem verändert	Thalidomid Revlimid® Pomalidomid
Monoklonale Antikörper	Ein spezielles Protein, das an die Myelomzelle andockt um sie für das Immunsystem besser angreifbar und zerstörbar zu machen.	Elotuzumab Daratumumab

Wenn Sie irgendwelche Fragen oder Anfragen zu diesem Bericht haben, wenden Sie sich bitte entweder an

- Sarper Diler            sarper.diler@myelomapatientseurope.org    oder
- Eric Low                eric.low@myelomapatientseurope.org

## IM NÄCHSTEN KONFERENZBERICHT...



Neues und Aktuelles vom:  
jährlichen ASH-Kongress 2012 vom 8. – 11.  
Dezember in Atlanta



[www.myelomapatientseurope.org](http://www.myelomapatientseurope.org)