

*Rezidiertes multiples Myelom/Panobinostat*

## **Innovative Substanz bewirkt verlängertes PFS**

Eine innovative Therapie mit dem investigativen Deacetylase-Hemmer Panobinostat, kombiniert mit Bortezomib/Dexamethason, konnte bei rezidiertem respektive rezidiertem/refraktärem multiple Myelom ein signifikant verlängertes progressions-freies Überleben erreichen. Das ergab eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, welche in einer «Oral Abstract Session» vorgestellt wurde.

Panobinostat ist ein oraler, selektiver Hemmer der Histon- und Nichthiston-Deacetylase-Enzyme der Klassen 1, 2 und 4 (HDAC/DAC) und führt in vitro sowie in vivo via multiple Signalwege zur Apoptose maligner Zellen. Die Substanz zeigte bereits in frühen klinischen Studien synergistische Wirkung in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei multiple Myelom (MM) und bewirkte bei rezidiertem/refraktärem MM ein dauerhaftes Ansprechen.

### **Randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie mit 768 Patienten**

Für die PANORAMA-1-Studie wurden Patienten rekrutiert, welche nach 1 bis 3 vorgängigen Behandlungsregimen ein Rezidiv oder auch eine rezidierte/refraktäre Krankheit erlitten hatten (ausgeschlossen waren Bortezomib-MM und primär refraktäres MM).

Die Patienten erhielten entweder:

- ▲ orales Panobinostat (20 mg) oder
  - ▲ Plazebo – jeweils dreimal wöchentlich –
- plus in jedem Studienarm:
- ▲ i.v. Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>; Tage 1, 4, 8, 11)

- ▲ während der Wochen 1 bis 2 mit oralem Dexamethason (20 mg) in der Bortezomib-Therapiephase I.

Insgesamt wurden bis zu acht 3-Wochen-Zyklen verabreicht. Patienten, die einen Benefit im ersten Behandlungszyklus zeigten, konnten die Therapiephase II mit der gleichen Panobinostat-Dosis und einer verminderten Bortezomib/Dexamethason-Gabe durchlaufen.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS); die Ansprechraten wurden mit modifizierten EBMT-Kriterien ermittelt. Andere Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die Gesamtansprechrate (ORR), die fast komplette und die komplette Ansprechrate (nCR/CR), die Ansprehdauer (DOR) und die Sicherheit. PFS und ORR wurden von einem unabhängigen Reviewkomitee bestätigt.

### **Signifikant verlängertes PFS bei stark vorbehandelten Patienten**

Gesamthaft wurden 768 Patienten randomisiert (387 mit Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason, 381 mit Plazebo/Bortezomib/Dexamethason). Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre (42% ≥ 65 J.).

48% hatten ≥ 2 Vortherapien, welche Bortezomid (43%), Thalidomid (51%), Lenalidomid (20%) und Bortezomid plus Immunmodulatoren (IMiD) (25%) einschlossen.

- ▲ Das PFS betrug im Studienarm 12 Monate gegenüber 8,1 Monate in der Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ; HR: 0,63; 95%-KI: 0,52, 0,76).

- ▲ Die ORR betrug 61 versus 55%.

- ▲ Die nCR/CR betrug 28 versus 16% mit einer DOR von 13,1 versus 10,9 Monaten.

Die Daten für das Gesamtüberleben waren zum Publikationszeitpunkt noch nicht reif.

Im Studienarm führten Nebenwirkungen bei 36% der Patienten zum Therapieabbruch, im Kontrollarm war das bei 20% der Fall. Zu den häufigen Grad-3- und -4-Nebenwirkungen gehörten Thrombozytopenie (67 vs. 31%), Neutropenie (35 vs. 11%) und Diarrhö (26 vs. 8%); diese waren aber mit Dosisreduktion und/oder Supportivtherapien beherrschbar. Todesfälle unter der Therapie ereigneten sich bei 8% respektive bei 5% in den beiden Kollektiven.

Die Studienleiter schlossen, dass mit Panobinostat eine vielversprechende Substanz vorliegt, die bei stark vorbehandelten MM-Patienten das Überleben signifikant zu verlängern vermag. ■

hir

Quelle:

Richardson PG et al.: Panorama 1: A randomized, double-blind, phase 3 study of panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. 2014 ASCO Annual Meeting; oral abstract session Abstract 8510.