

27. Oktober 2015

Großes Potential der Histondeacetylase-Inhibitoren

15th International Myeloma Workshop (IMW) 2015

Histondeacetylase-Inhibitoren (HDACi) wirken synergistisch mit Proteasom-Inhibitoren und erzielen bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom (rrMM) hohe Ansprechraten. Der Pan-HDACi Panobinostat (Farydak®) ist inzwischen auf Grundlage einer präspezifizierten Subgruppenanalyse der PANORAMA-1-Studie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben. Der Erfolg der PANORAMA-1-Studie ebnet den Weg für weitere Kombinationen mit Proteasom-Inhibitoren der 2. Generation, immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) und monoklonalen Antikörpern, wie die Referenten auf dem 15th International Myeloma Workshop in Rom berichteten.

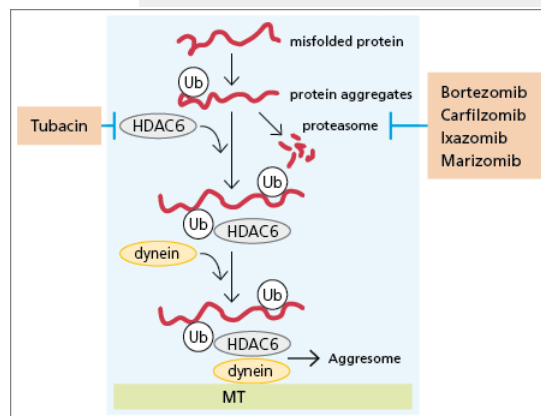
In der Pathophysiologie des Multiplen Myeloms spielen epigenetische Mechanismen eine Schlüsselrolle. Eine wesentliche epigenetische Modifikation beruht auf der Veränderung des Chromatins durch Histondeacetylasen (HDACs). Sie modifizieren Histonproteine, beeinflussen die Nucleosomenstruktur und verändern so die Gentranskription – bestimmte Genabschnitte werden stillgelegt oder aktiviert. Eine Überexpression bestimmter HDACs ist assoziiert mit lokal fortgeschrittenen, entdifferenzierten und proliferierenden Tumoren verschiedener Entitäten (1, 2), erklärte Prof. Andrew Spencer, Melbourne, Australien. Beim Multiplen Myelom ist eine Überexpression von HDACs der Klasse 1 ein relativ frühes Ereignis in der Tumorgenese und korreliert mit einer schlechteren Prognose. Inhibitoren der HDACs können die Prognose verbessern. Als Beispiel nannte Spencer eine Studie von Kalff et al. (3), in der Patienten, die den Pan-HDACi Panobinostat nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) erhalten hatten, ein tieferes Ansprechen zeigten, das sich mit der Therapiedauer weiter verbesserte.

Synergistische Wirkung von HDACi und Proteasom-Inhibitoren

Einige HDACs verändern aber auch Nicht-Histonproteine und das macht die HDACi besonders interessant für die Therapie des Multiplen Myeloms. Denn Myelomzellen befinden sich im Dauerstress. Sie synthetisieren eine große Menge an Immunglobulinen und dabei entstehen auch viele falsch gefaltete Proteine. Wird dieser „zelluläre Müll“ nicht möglichst schnell wieder abgebaut, geht die Zelle daran zugrunde. Ein Abbauweg läuft über das Proteasomsystem, das von den Proteasom-Inhibitoren gehemmt wird und die damit die Myelomzelle schneller in den Zelltod treiben.

Daneben existiert aber noch ein alternativer Abbauweg über das lysosomale System. Hier kommen nun die HDACi mit ins Spiel, die genau diesen Abbauweg unterbrechen können. Sie hemmen die HDAC6, welche markierte (polyubiquitinierte) falsch gefaltete Proteine zu den Dynein-Motorproteinen bringt, die sie zum Aggresom transportieren, wo sie schließlich abgebaut werden. Die HDACi und Proteasom-Inhibitoren wirken somit synergistisch (Abb. 1).

Abb. 1: Synergistische Aktivität von HDACi und Proteasom-Inhibitoren: der Aggresom-Signalweg, nach (9).



Die PANORAMA-2-Studie (4) lieferte den „proof of principle“ für die synergistische Wirkung und damit die Kombination beider Substanzklassen beim Multiplen Myelom, sagte Prof. Jamie D. Cavenagh, London, England. Eingeschlossen wurden in diese Phase-II-Studie 55 Patienten mit Multiplen Myelom, die wenigstens 2 Therapielinien inklusive eines Immunmodulators (Thalidomid oder Lenalidomid) und median 2 Bortezomib-haltige Protokolle erhalten hatten. Alle waren gegen Bortezomib refraktär, so Cavenagh. Sie erhielten noch einmal i.v. Bortezomib und orales Dexamethason, diesmal kombiniert mit oralem Panobinostat. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR). Diese lag bei 34,5% (32,7% PR, 3% CR). Die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) betrug im Median 5,4 Monate und die Gesamtüberlebenszeit (OS) 17,5 Monate.

In der Phase-III-Studie PANORAMA-1 (5) wurde dann die Kombination Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason randomisiert gegen Placebo, Bortezomib und Dexamethason geprüft. Primärer Endpunkt war diesmal das PFS. Eingeschlossen waren 768 Patienten, 147 Patienten hatten mindestens 2 Vortherapien mit Bortezomib und einem IMiD erhalten. Der primäre Endpunkt wurde erreicht mit einer signifikanten Verlängerung des PFS um 3,9 Monate (12,0 vs. 8,1 Monate; HR=0,63, 95%-KI: 0,52-0,76; $p < 0,0001$).

Die Europäische Kommission hat am 28. August 2015 die Zulassung von Panobinostat (Farydak®) in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten erteilt, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien – darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz (IMiD) – erhalten haben.

Grundlage dieser EU-Zulassung waren die Ergebnisse einer präspezifizierten Subgruppenanalyse, der 147 der Patienten aus der PANORAMA-1-Studie mit mindestens 2 Vortherapien einschließlich Bortezomib und einem IMiD. Bei ihnen verlängerte sich das mediane PFS unter der Panobinostat-Kombination um 7,8 Monate im Vergleich zur

Bortezomib-Dexamethason-Gruppe (12,5 Monate (n=73) vs. 4,7 Monate (n=74); HR=0,47; 95%-KI: 0,31-0,72).

Zahlreiche neue Kombinationen in Aussicht

Die vielversprechenden Ergebnisse der PANORAMA-1-Studie und anderer Kombinationsstudien ebnen den Weg für weitere neue Panobinostat-Kombinationen, sagte Prof. Hermann Einsele, Würzburg. Untersucht werden aktuell Kombinationen mit Carfilzomib oder Pomalidomid sowie weitere Panobinostat-Kombinationen in der Erstlinien- oder Erhaltungstherapie.

Eine Phase-I/II-Studie mit Carfilzomib als Kombinationspartner wurde auf dem ASCO vorgestellt (6). Eingeschlossen waren Patienten mit rrMM. Im Dosisescalationsteil der Studie wurden verschiedene Dosisstufen getestet. Weitergeführt wurde die Studie mit 20 mg Panobinostat (d1,3,5,15,17,19) und Carfilzomib i.v. (20/56 mg/m² an d1,2,8,9,15,16) jeweils in einem 28-tägigen Zyklus. Patienten mit stabiler Erkrankung (SD) oder besser nach 4 Zyklen konnten die Behandlung bis zur Progression oder nicht tolerabler Toxizität fortführen. Alle Patienten hatten bereits einen Proteasom-Inhibitor erhalten und die meisten (81%) auch ein IMiD, 47% waren Proteasom-Inhibitor-refraktär und 50% waren refraktär gegen ein IMiD. Trotz der starken Vorbehandlung erreichten 75% eine ORR (3% CR, 29% VGPR, 45% PR). Die Toxizitäten von Grad 3 und 4 waren hauptsächlich hämatologischer Art (Thrombozytopenie 47%, Neutropenie 8%). Häufige AEs (adverse events) nicht-hämatologischer Art von Grad 3 und 4 waren Fatigue (11%) und Diarrhoe.

Ebenfalls als vielversprechend erwies sich die Kombination von Panobinostat mit Lenalidomid – sogar bei Lenalidomid-refraktären Patienten –, was auf das Potential der HDACi, die Lenalidomid-Sensitivität durch genetische Modulation wieder herzustellen, hinweist (7).

Der Erfolg der HDACi-Kombinationen in der rezidierten bzw. in der rezidierten/refraktären Situation führte auch zur Untersuchung im Frontline-Setting. Eine Phase-I/II-Studie von Shah J. et al. (8) untersuchte Panobinostat + RVD (Lenalidomid + Bortezomib + Dexamethason) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom. Dabei wurde subkutanes Bortezomib eingesetzt. Erzielt wurde nach 4 Zyklen eine ORR von 95% (50% CR oder nCR, 27% VGPR, 18% PR und 5% SD). Es waren relativ wenig AEs von Grad 3-4 aufgetreten (Konstipation 6%, Diarrhoe 6%, Fatigue 3%, Anämie 13%, Neutropenie 13%, Thrombozytopenie 29%).

Sogar monoklonale Antikörper sind potentielle Kombinationspartner für die epigenetischen Therapien, so Einsele. Denn HDACi modulieren unter anderem die Antitumor-Immunantwort. Es gibt die Hypothese, dass Panobinostat die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC=Antigen dependent Cellular Cytotoxicity) erhöht und damit die Effektivität von Daratumumab während der Induktion und insbesondere während der Konsolidierung und Maintenance steigert.

(as)

Quelle: Symposium „Understanding the Role of Epigenetics in the Pathogenesis and Treatment of Multiple Myeloma“. 15th International Myeloma Workshop, Rom, 23.09.2015; Veranstalter: Novartis Oncology

Literatur:

(1) Weichert W et al. Cancer Lett 2009; 280:168-176.

- (2) Mithraprabhu S et al. Epigenetics 2014; 9: 1511-1520.
- (3) Kalff A et al. IMW 2015; PO 093.
- (4) Richardson PG et al. Blood 2013; 122:2331-2337.
- (5) Einsele H et al. EHA 2015, Abstract #3303 und Oral Presentation.
- (6) Berdeja J et al. ASCO 2015; Abstract 8513.
- (7) Chari A. ASCO 2015; Abstract #8528.
- (8) Shah J et al. ASH 2014; Abstract #33.
- (9) Hideshima T et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2005; 102:8567-8572.