

NEWSLETTER 2016/1

*Liebe Patientinnen und Patienten,
liebe Angehörige,
sehr geehrte Damen und Herren,*

*Ende 2015 und Anfang 2016
haben wir auf unserer Homepage be-
reits zwei Berichte vom jährlich größ-
ten Hämatologenkongress ASH ein-
gestellt¹⁾. Ergänzend dazu haben wir
unseren med. Beirat aus der
Schweiz, Prof. Renner gebeten, uns
über den Stand der Rezidivtherapie-
optionen zu informieren. Dafür möch-
ten wir uns herzlich bedanken. -
Ihre AMM-Online*

ASH 2015: Neue Entwicklungen in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms

*Prof. Dr. Christoph Renner,
Onkozentrum Zürich & Hirslanden,
Zürich*

Auf dem Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im Dezember 2015 wurden neue Daten zur Behandlung des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms (MM) vorgestellt. Besonderer Schwerpunkt lag dabei auf der optimalen Therapie im Falle eines Rückfalls der Erkrankung. Insbesondere die Behandlung des sogenannten ersten Rückfalls, d.h. von Patientinnen und Patienten, die nach initialer Therapie einen erneuten Rückfall erleiden, lag im Fokus der Präsentationen. Manchmal wird in dieser Situation bei guter Verträglichkeit und langer Krankheitskontrolle auf die Erstlinientherapie zurückgegriffen (so z.B. eine 2. Transplantation bei jüngeren Patienten). Dies ist aber häufig aufgrund von Nebenwirkungen oder unzureichend langer Wirkung der Erstlinientherapie nicht sinnvoll und damit müssen neue Therapiekonzepte entwickelt werden. In dieser Situation stehen uns aktuell mehrere neue Medi-

kamente zur Verfügung und ein Schwerpunkt des ASH-Kongresses lag auf der Aktualisierung dieser Studiendaten und auch dem Versuch, einen Vergleich der einzelnen Medikamente gegeneinander herzustellen.

Ein neuer **Proteasom-inhibitor der 2. Generation** ist **Karfilzomib** (KYPROLIS). Die Zulassungsstudie (ASPIRE) beinhaltete die Kombination aus Karfilzomib plus Lenalidomid (Revlimid) und Dexamethason (sog. KRd Kombination). Die bereits publizierten Daten zeigten ein durchschnittliches Krankheitsfreies-Überleben (PFS) von 26,3 Monaten für KRd versus 17,6 Monate für den Vergleichsarm aus Revlimid und Dexamethason (Rd). Die jetzt aktualisierten Studiendaten zeigten, dass sowohl Patienten mit genetischem Standardrisiko als auch solche mit zytogenetischer Hochrisikosituation von dem KRd Einsatz profitierten. Damit stellt KRd sicherlich eine attraktive Option in der Zweitlinientherapie dar.

Eine ähnliche Studie ist die ELOQUENT Studie, in der die Kombination des **monoklonalen Antikörpers Elotuzumab** mit Rd (ERd) versus Rd alleine getestet wurde. Die von Prof Dimopoulos (Athen) aktualisierten 3 Jahres PFS Daten bestätigten die bisher publizierten Daten mit einem signifikanten Vorteil für den Einsatz von ERd versus Rd mit einer 26%igen bzw. 18%igen Chance, nach 3 Jahren noch krankheitsfrei zu sein. Das mediane PFS beträgt für den ERd Arm 19,4 Monate versus 14,9 Monate für den Rd Arm. Bezüglich des Gesamtüberlebens liegt bisher nur eine Zwischenanalyse vor und damit kann noch keine abschließende Einschätzung erfolgen. Eine interessante Analyse dieser Studie war die Frage nach dem Zeitpunkt bis zur nächsten Behandlung. Damit sollte überprüft werden, wie und wann die Patienten nach Fortschreiten der Er-

krankung weiter behandelt werden. Nicht alle Patienten, die einen Rückfall erleiden, werden sofort behandelt. Dies ist zum einen dadurch zu erklären, dass ein Rückfall nicht immer zwangsläufig auch mit Symptomen einhergeht, sondern ein rein auf Blutparametern bestehender Rückfall vorliegen kann. Zum anderen ist der Rückfall auch nicht immer direkt so ausgeprägt, dass eine sofortige Therapie indiziert ist. In dieser Analyse zeigte sich nun ein deutlicher Vorteil für die ERd Kombination mit 33 Monaten versus 21 Monaten für den Rd Arm. Es ist letztendlich nicht geklärt, warum sich beide Arme im PFS geringer unterscheiden, dann aber im Zeitpunkt bis zur nächsten Behandlung ein deutlicher Unterschied von zwölf Monaten auftritt. Dies könnte damit zu begründen sein, dass sich die Rezidive nach ERd Therapie recht langsam entwickeln und damit keine sofortige Behandlungsbedürftigkeit vorliegt. Dies ist aber Spekulation und bedarf der weiterführenden Analyse.

Die dritte neue Substanz, die auch bald in der Schweiz²⁾ verfügbar sein wird ist der orale **Proteasominhibitor Ixazomib** (I). In der Zulassungsstudie (TOURMALINE-1) wurde IRd erneut gegen den Standard Rd plus Placebo getestet. Das mediane PFS betrug 20,6 Monate im IRd Arm und 14,7 Monate im Placebo-Rd Arm. Etwas ungewöhnlich an dieser Studie ist, dass sich bis zum Zeitraum von ca. acht Monaten kein Unterschied in beiden Behandlungsarmen ergibt und sich erst dann im weiteren Verlauf ein Vorteil für IRd zeigt.

Zusammengefasst stehen damit nun drei neue Substanzen für eine Dreifach-Behandlungstherapie in der Schweiz²⁾ zur Verfügung. Das bereits zugelassene Karfilzomib (KYPROLIS), der monoklonale Antikörper Elotuzumab und demnächst auch Ixazomib. Damit können Myelom-Patienten eine dieser drei Sub-

Unterstützen Sie unsere Arbeit, über jede Spende freuen wir uns.

stanzen in Kombination mit Rd erhalten. Die spannendste und wahrscheinlich sehr kontrovers diskutierte Frage lautet nun, welche Kombination die jeweils Beste ist und kann nicht pauschal beantwortet werden. Vergleichsstudien wurden nicht durchgeführt und es spielen sicherlich mehrere Faktoren (Alter, Vortherapien, sonstige Erkrankungen etc.) eine Rolle. Auch der Patientenkomfort bzw. Reisemöglichkeiten könnten Berücksichtigung finden, da IRd z.B. eine komplett orale Therapie ist. Die KRd Kombination ist eine Mischung aus Tablettentherapie (Rd) mit Infusion (Karfilzomib). Damit ist KRd ein aufwändigeres Therapieschema, weist aber rein aufgrund der Ansprechzahlen als auch Ansprechdauer vielleicht die höchste Wirksamkeit auf. Diese Aussage muss aber mit Vorsicht geäußert werden, da Vergleichsstudien wie bereits erwähnt nicht durchgeführt wurden.

Sind die **Patienten älter als 75 Jahre respektive comorbid**, d.h. weisen zusätzliche Erkrankungen (des Herzens, der Lungen, Nieren oder des endokrinen Systems (u.a. Diabetes mellitus) auf), so sollten keine dreifach sondern zweifach Kombinationen eingesetzt werden. Dabei stehen uns bisher die üblichen Substanzen wie Bortezomib (VELCADE), Lenalidomid (REVLIMID) und Pomalidomid (IMNOVID) zur Verfügung. Die vielleicht besten Ansprechraten scheinen aufgrund der END-EAVOR Studie mit Karfilzomib plus Dexamethason (Kd) erzielt zu werden. Karfilzomib wird dabei 2 mal pro Woche als Infusion appliziert. Eine Reduktion der Infusion auf einmal pro Woche mit Erhöhung der Karfilzomibdosis (von 56 auf mind. 70 mg/m²) wurde in der CHAMPION Studie getestet. Für die Dosis von 70 mg/m² pro Woche zeigte sich eine erfreulich hohe Gesamtansprechrate von 77%. Dieses Ansprechen war unabhängig davon, ob die Patienten ei-

ne VELCADE Vorbehandlung erhalten oder sog. naiv waren. Somit ist diese Kombination sicherlich ein attraktives Behandlungskonzept für gerade ältere Patienten, die nicht für eine Dreifachkombination in Frage kommen.

Fragt man sich, welche neuen Substanzen in näherer Zukunft den größten Einfluss auf die Myelomtherapie haben werden, so sind sicherlich neue **monoklonale Antikörper** und hier insbesondere CD38 spezifische Antikörper zu nennen. Diese haben in der Regel eine recht gute Verträglichkeit mit nur geringen Infusionsreaktionen. Am weitesten in der Entwicklung vorangeschritten ist der CD38 Antikörper **Daratumumab**, der als Einzelsubstanz bei MM Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung Ansprechraten von mehr als 30% aufweist. Patienten mit Ansprechen der Erkrankung weisen mit 11-12 Monaten ein deutlich verlängertes PFS auf und erreichen ein Gesamtüberleben von mehr als 2 Jahren ab Behandlungsbeginn. Aber auch Patienten, die nur eine Stabilisierung der Erkrankung oder sogenanntes minimales Ansprechen (MR) auf Antikörpertherapie erreichen, haben immer noch ein durchschnittliches Überleben von 17,5 Monaten. Damit ist die Aktivität des Antikörpers als sogenannte Einzelsubstanz, d.h. Monotherapie, eindrucksvoll belegt. Wie bei allen neuen Medikamenten stellt sich immer sofort die Frage, ob diese Substanz nicht mit anderen Substanzen, vornehmlich Rd, kombiniert werden sollte. Die Gesamtansprechrate für Daratumumab plus Rd betrug 81% in einem Patientenkollektiv mit fortgeschrittener Erkrankung. Zudem war wiederum ein deutlich verlängertes PFS zu beobachten.

Bzgl. Nebenwirkungen muss bei Daratumumab beachtet werden, dass eine Reaktion mit roten Blutzellen eintreten kann. Patienten sollten vor der ersten Daratumumabgabe ei-

ne Blutgruppenbestimmung erhalten und einen entsprechenden Therapiepass mit sich tragen. Sollten sie dann während oder nach der Antikörpertherapie Bluttransfusionen benötigen, so müssen diese mit entsprechender Vorsicht appliziert werden. Die Herstellerfirma wird einen Patientenpass erstellen und Schulungen in der Schweiz vornehmen.

Als Fazit des Kongresses und der aktuellen Studiensituation kann festgehalten werden, dass in der Behandlung des Multiplen Myeloms erneut neue Medikamente den Weg in die Klinik gefunden haben beziehungsweise kurz vor dem Eintritt in die Klinik stehen. Diese Medikamente können bei akzeptabler Verträglichkeit zum Teil beeindruckende Ansprechraten erzielen und damit uns hoffentlich dem Ziel einer möglichst langen Behandlung bei guter Lebensqualität und vielleicht sogar einer Heilung näherbringen. Weitere Studiendaten sind daher mit Spannung zu erwarten und werden wahrscheinlich schon im Sommer diesen Jahres zur Verfügung stehen.

1) <http://www.myelom.org/therapien/neues-aus-wissenschaft-und-forschung/>

2) *Nach der generellen Zulassung in Europa beschließen noch die nationalen Gesundheitsorganisationen, wann das jeweilige Medikament in den einzelnen europ. Ländern auch außerhalb von Studien eingesetzt werden können. Zum Stand der Zulassung in Deutschland siehe unseren Newsletter 2015-4 auf unserer Homepage unter <http://www.myelom.org/therapien/newsletterarc-hiv.html>*

Termine von Patientenveranstaltungen:

28.01. Köln

18.02. Wien

16.04. Aachen

23.04. Düsseldorf

Detailed information find on our website under

<http://www.myelom.org/veranstaltungen.html>