

Neue Medikamente beim Multiplen Myelom

Bericht vom Patiententag im Rahmen der Heidelberger Myelomtage

- ein Beitrag von Dr. Annemarie Angerer und Professor Dr. Hartmut Goldschmidt, Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de

Der Patiententag im Rahmen der Heidelberger Myelomtage, der in diesem Jahr am 28. September stattfand, ist eine der größten nationalen Informationsveranstaltungen für Patienten mit der Erkrankung Multiples Myelom. Mehr als 220 Patienten, Angehörige sowie Vertreter von Selbsthilfegruppen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz informierten sich über aktuelle Entwicklungen in der Behandlung und Forschung. Die Vorträge und themenspezifischen Sitzungen zum neuesten Stand der Behandlungsoptionen konnten in persönlichen Gesprächen mit den Experten vertieft werden. Die medizinischen Highlights stehen wieder als Film zur Verfügung. Im Sekretariat der Sektion Multiples Myelom können kostenfrei DVDs bestellt werden (E-Mail: katja.weisert@med.uni-heidelberg.de, Tel.: 06221-565427). Die Vorträge und Präsentationen der Veranstaltung sind zudem im Internet abrufbar unter: www.klinikum.uni-heidelberg.de/Aktuelles.131766.0.html. Im Folgenden wird auf **aktuelle Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie** eingegangen.

Die intensive Erforschung des Multiplen Myeloms hat in den letzten Jahren eine Reihe neuer Wirkstoffe und innovative therapeutische Ansatzpunkte hervorgebracht. Insbesondere konnte durch die Einbindung der neuen Substanzen in die Erstlinien- und Rückfalltherapie eine Verlängerung des Überlebens erzielt werden. Die Prognose konnte insgesamt für junge und ältere Patienten mit Multiplem Myelom verbessert werden.

Als hoffnungsvolle neue Bausteine der Myelomtherapie finden einerseits Nachfolger der Wirkstoffe Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib Einzug in die Therapie. Zum anderen werden neue Substanzen aus verschiedenen anderen Wirkstoffgruppen geprüft, die bisher in der Therapie des Multiplen Myeloms keine Rolle spielten.

Um die sehr erfreulichen Ergebnisse mit den bereits zugelassenen neuen Medikamenten weiter zu verbessern und Patienten auch jenseits dieser Behandlungsmöglichkeiten neue Optionen anbieten zu können, wird am Heidelberger Myelomzentrum die Teilnahme an klinischen Studien empfohlen, die die Wirksamkeit von neuen Medikamenten untersuchen, die sich noch in der klinisch-wissenschaftlichen Erprobung befinden. Entsprechend sind diese Medikamente außerhalb solcher Therapieprotokolle noch nicht verfügbar. Damit möglichst viele Patienten heimatnah in Studien behandelt werden können, haben sich deutschlandweit 35 Zentren für Stammzell-Transplantationen, 80 weitere Kliniken

sowie niedergelassene Onkologen zu einem Studien-Netzwerk, der „German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)“, zusammengeschlossen.

Dr. Marc-Steffen Raab stellte auf dem diesjährigen Patiententag ausgewählte neue Medikamente und Medikamentenkombinationen vor, die in ersten Studien einen verbesserten Wirkungsgrad und weniger Nebenwirkungen aufwiesen.

Histon-Deacetylase-Hemmer

Panobinostat

Als wirksames Medikament für Patienten mit Rückfall oder unzureichendem Ansprechen auf die letzte Therapielinie wurde Panobinostat vorgestellt. Panobinostat kann als Kapsel eingenommen werden und beeinflusst die sogenannte „epigenetische Regulation“ verschiedener Signalwege, die in der Krebsentstehung eine Rolle spielen. Panobinostat zeigte in der PANORAMA-1 Phase III Studie eine gute Wirksamkeit in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten, die eine bis drei Vortherapien erhalten hatten und noch nicht resistent auf Bortezomib waren. Durch Hinzunahme von Panobinostat verlängerte sich die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung von 8,1 auf 12 Monate. Alle Patienten, insbesondere auch solche mit ungünstigen Prognosefaktoren, scheinen von der Therapie zu profitieren. Als sehr erfreulich wurde die Tatsache gewertet, dass nur 4% der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen (Müdigkeit, Durchfälle) abbrechen mussten.

Proteasom-Hemmer

Carfilzomib

Hoffnung gibt weiterhin die Gruppe der Proteasom-Hemmer. Carfilzomib gehört zur zweiten Generation dieser Wirkstoffklasse, die vor allem durch Bortezomib bekannt wurde. Carfilzomib ist Bortezomib bezüglich der Nebenwirkungen überlegen. In den USA ist Carfilzomib zugelassen für Patienten mit einem Rückfall nach mindestens zwei Vortherapien, einschließlich Bortezomib und einem Immunmodulator [siehe Tabelle], sowie bei unzureichendem Ansprechen auf die letzte Therapielinie. Selbst als Monotherapie kann Carfilzomib bei bereits stark vorbehandelten Patienten noch hohe Ansprechraten erzielen. Etwa ein Viertel bis zu einem Drittel der Patienten mit Resistenz auf Bortezo-

Histon-Deacetylase-Hemmer Panobinostat	Immunmodulatoren Pomalidomid Lenalidomid Thalidomid	Kinesin-Spindelprotein-Hemmer Filanesib
Proteasom-Hemmer Carfilzomib Ixazomib Bortezomib	Antikörper Elotuzumab Daratumumab MOR03087 Siltuximab	Signalweg-Hemmer LGH447 BYL719

Übersicht über neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Die grün markierten Substanzen sind in Deutschland bereits für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen (Bortezomib [Velcade®] seit April 2004, Lenalidomid [Revlimid®] seit Juni 2007, Thalidomid [Thalidomid Celgene] seit April 2008, Pomalidomid [Imnovid®] seit Aug. 2013). Siltuximab [Sylvant®] verfügt seit Mai 2014 über eine Zulassung, jedoch nicht speziell für die Behandlung des Multiplen Myeloms.

mib haben durch Carfilzomib wieder ein Ansprechen. Die Gesamtansprechrate nimmt aber ab, je stärker die Patienten vorbehandelt sind. Als Nebenwirkungen der Therapie sind Anämie, Fatigue [ausgeprägte Erschöpfung] und ein Mangel an Blutplättchen zu nennen. In Einzelfällen kann Carfilzomib eine akute Herzschwäche hervorrufen. Insbesondere zeichnet sich Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib durch weniger nervenschädigende Nebenwirkungen aus.

Werden neu diagnostizierte Myelompatienten mit Carfilzomib in Kombination mit anderen Substanzen behandelt, zeigen erste Studienergebnisse eine Gesamtansprechrate von 98%. Bei 33 von 50 Patienten konnte nach Gabe einer Kombinationstherapie mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason die Tumoraktivität bis zur Nachweisgrenze zurückgedrängt werden. Diese sehr beeindruckenden Ergebnisse müssen in weiteren Studien und an einer größeren Patientenzahl bestätigt werden. Möglicherweise stellt diese Kombination aber in einigen Jahren eine neue, interessante Therapieform für die Erstbehandlung von Myelompatienten dar. In Deutschland ist Carfilzomib bisher nicht zugelassen, kann aber auf Antrag bei den Krankenkassen, der in der Regel positiv entschieden wird, angewendet werden.

Ixazomib

Der in Tablettenform vorliegende Proteasom-Hemmer Ixazomib ist ebenfalls vielversprechend und wird möglicherweise in einigen Jahren Bortezomib, das als Spritze verabreicht werden muss, ablösen. Ixazomib wirkt auch dann noch, wenn die Krebszellen gegenüber gängigen Medikamenten resistent geworden sind. Ixazomib ist aufgrund der Verabreichungsform sehr gut geeignet, um in der Erhaltungstherapie eingesetzt zu werden. In einer placebokontrollierten Phase I/II Studie für neu diagnostizierte Myelompatienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren, war Ixazomib sehr gut verträglich. Ixazomib verursachte kaum Nervenschädigungen, führte seltener zu Durchfall und ist Bortezomib vermutlich im Hinblick auf die Nebenwirkungen überlegen. Eine Bestätigung der positiven Ergebnisse durch große Studien muss abgewartet werden.

Wird Ixazomib mit Lenalidomid kombiniert, können sehr gute Ansprechraten bis hin zum vollständigen Zu-

rückdrängen der Erkrankung (100% Rückgang des M-Proteins) erreicht werden. Dieses Ziel erreicht etwa die Hälfte der Patienten (48%). Ixazomib ist zurzeit als Medikament nur in Studien erhältlich. In Heidelberg wird Ixazomib im Rahmen der placebokontrollierten Ixazomib-Studie (C16019) als Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie eingesetzt.

Immunmodulatoren

Pomalidomid

Bei Pomalidomid handelt es sich um einen Vertreter der immunmodulatorischen Substanzen, die durch Thalidomid und Lenalidomid bekannt geworden sind. Pomalidomid ist in Deutschland zugelassen für Patienten mit Lenalidomid und Bortezomib in der Vorbehandlung und für Patienten, die auf die letzte Therapie nicht angesprochen haben. Insbesondere ist Pomalidomid mit einem Ansprechen von ca. 30% auch wirksam bei Patienten, die nicht (mehr) auf Lenalidomid und/oder Bortezomib ansprechen. Pomalidomid ist damit eine sehr wirksame Substanz, deren Potential insbesondere in einem breiten Wirkspektrum durch Modulation der Immunantwort gesehen wird. Pomalidomid ist ein wichtiger Kombinationspartner und wird in Studien gemeinsam mit Proteasom-Hemmern wie Carfilzomib - eine aktuelle Studie läuft derzeit in Nordamerika - aber auch in Kombination mit Antikörpern eingesetzt.

Am Universitätsklinikum Heidelberg (Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg) wird Pomalidomid unter anderem im Rahmen der PERSPECTIVE Phase II Studie eingesetzt. Pomalidomid wird Myelompatienten mit Rückfall oder unzureichendem Ansprechen auf die letzte Therapielinie in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (Dexamethason 40mg wöchentlich bei Patienten ≤ 75 Jahre; 20mg wöchentlich bei Patienten > 75 Jahre) verabreicht. Patienten, die nach dem 3. Zyklus nicht mindestens ein teilweises Ansprechen erreicht haben oder deren Erkrankung in den ersten 3 Zyklen fortgeschritten ist, erhalten zusätzlich Cyclophosphamid intravenös (i.v.). In der Studie wird untersucht, wie sich die Therapie auf die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung auswirkt.

Auch die Immunmodulatoren Lenalidomid und Thalidomid können in der Myelomtherapie entsprechend der Zulassung eingesetzt werden.

Antikörper

Elotuzumab

Antikörper sind gegen bestimmte Oberflächenmarker auf Krebszellen gerichtet. Die Entwicklung innovativer Antikörper-basierter Medikamente ist eine sehr vielversprechende Option in der Myelomtherapie. Auch bei anderen Krebserkrankungen sind Antikörper in der Therapie bereits fest verankert.

Der Antikörper Elotuzumab richtet sich gegen den Oberflächenmarker SLAMF7 auf der Oberfläche von Myelomzellen. Der Wirkmechanismus basiert auf einer durch natürliche Killerzellen vermittelten Zellschädigung. In einer Phase II Studie mit 73 Patienten, die alle mindestens eine Vortherapie hatten (im Mittel drei), ist es gelungen, mit der Kombination Elotuzumab/Lenalidomid bei nahezu allen Patienten einen Rückgang der Erkrankung um mindestens 50% zu erreichen. Dabei war von besonderer Bedeutung, dass bei diesen Patienten eine besonders lange krankheitsfreie oder krankheitsstabile Zeit von im Mittel 35 Monaten beobachtet werden konnte. Ein solch langer Krankheitsstillstand wird sonst nur bei Patienten in der Erstlinientherapie berichtet. Mit großem Interesse werden die Ergebnisse von zwei großen aktuell laufenden Studien, in denen eine Therapie mit Elotuzumab und Lenalidomid mit einer Lenalidomid-Monotherapie verglichen wird, erwartet.

In der Sektion Multiples Myelom der Med. Klinik V und des NCT in Heidelberg wird eine Studie angeboten, die die Kombination Pomalidomid/Dexamethason mit Pomalidomid/Dexamethason/Elotuzumab vergleicht. Innerhalb der neuen großen multizentrischen Phase III Studie HD6 der GMMG-Studiengruppe zur Primärtherapie des Multiplen Myeloms wird der monoklonale Antikörper Elotuzumab vor und nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation für Patienten bis zu 70 Jahren geprüft. Die HD6-Studie startet Anfang 2015.

Daratumumab

Daratumumab ist ein weiterer Antikörper, der sich gegen Tumorzellen mit dem Oberflächenmarker CD38 richtet. Von besonderem Interesse ist Daratumumab, weil der Antikörper bereits als Monotherapie das Potential besitzt, einen erheblichen Rückgang der Myelomkrankung zu bewirken. In Heidelberg werden Studien mit Daratumumab angeboten, in denen unter anderem die Kombination Lenalidomid, Dexamethason und Daratumumab untersucht wird. Diese Kombination wird mit der Standardtherapie Lenalidomid/Dexamethason verglichen.

Siltuximab

Siltuximab, ein weiterer Antikörper, bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Wachstumsfaktor Inter-

leukin-6 (IL-6). Interleukin-6 gehört zur Gruppe der Zytokine und stellt eine Signalsubstanz des Immunsystems dar. Siltuximab bindet IL-6 spezifisch und kann auf diese Weise die Vermehrung der Myelomzellen verhindern. In Heidelberg wird Siltuximab bei Patienten in der Frühphase der Myelomkrankung [Hochrisiko-Smoldering Myelom; to smolder (engl.) = schwelen] eingesetzt. Konkret wird untersucht, ob die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung zum symptomatischen Myelom durch die Gabe von Siltuximab verlängert werden kann. Aktuell zielen mehrere prospektive Studien darauf ab, neue Therapiestrategien für diese Patienten zu entwickeln, die standardmäßig nicht therapiert werden. Siltuximab ist als Monotherapie gut verträglich.

MOR03087

In einer weiteren in Heidelberg laufenden Studie wird ein anderer Antikörper gegen CD38-exprimierende Tumorzellen eingesetzt. MOR03087 wird Patienten mit Rückfall oder unzureichendem Ansprechen auf die letzte Therapielinie angeboten, die in mindestens zwei Vortherapien Bortezomib und Thalidomid/Lenalidomid erhalten haben. In zahlreichen präklinischen Untersuchungen hat MOR03087 bisher eine vielversprechende Wirksamkeit und synergistische Effekte mit Wirkstoffen aus der Klasse der Proteasom-Hemmer und dem Immunmodulator Lenalidomid gezeigt.

Kinesin-Spindelprotein-Hemmer

Filanesib (ARRY-520)

Eine weitere sehr interessante und Erfolg versprechende Substanz ist Filanesib (ARRY-520), ein Kinesin-Spindelprotein-Hemmer. ARRY-520 erreichte in Kombination mit Dexamethason bei sehr intensiv vorbehandelten Patienten (bis zu 10 verschiedene Vortherapien), eine relativ beachtliche Ansprechrate von 22%. Bei dieser extrem schwer zu behandelnden Patientengruppe war es also möglich, bei ca. einem Viertel der Patienten die Erkrankung zu stabilisieren. In Heidelberg wird demnächst für stark vorbehandelte Myelompatienten eine Studie angeboten, in der die Kombination Filanesib/Carfilzomib geprüft wird.

Signalweg-Hemmer

LGH447

Die Substanz LGH447 hemmt die Zellteilung von Myelomzellen und reicht bereits als Monotherapie aus, um bei einem Teil der vorbehandelten Myelompatienten die Erkrankung stabil zu halten, bei vielen sogar für ein bis zwei Jahre. Das Medikament wird als Kapsel eingenommen. Auch in Heidelberg wurden bereits Patienten mit LGH447 behandelt. In Kürze wird für noch stärker vorbehandelte Myelompatienten eine Studie zu einer Kombinationstherapie mit einem weiteren Signalweghemmer (BYL719) geöffnet.