

Neue Medikamente beim multiplen Myelom

Wann soll man welches einsetzen?

Fortschritte in der Behandlung des multiplen Myeloms haben das Durchschnittsüberleben deutlich verlängert. Neben den etablierten Standardoptionen sind jetzt mit Carfilzomib, Elotuzumab und Panobinostat für die Rezidivtherapie drei neue hochaktive Substanzen für die Rezidivtherapie von der Swissmedic zugelassen. Im Folgenden soll ein Überblick über die Möglichkeiten und Grenzen der damit verbundenen neuen Optionen sowie zukünftige Entwicklungen gegeben werden.

CHRISTOPH DRIESSEN

SZO 2016; 4: 20-26.



Christoph
Driessen

Das multiple Myelom ist mit zirka 2000 Patienten in der Schweiz derzeit die häufigste hämatoonkologische Entität. Nach einer langen Zeit der therapeutischen Stagnation und Therapie mit Melphalan und Prednison in den Fünfziger- bis Achtzigerjahren kam es durch die Einführung der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in den Neunzigerjahren und kurz darauf durch die Einführung der sogenannten «novel agents» um die Jahrtausendwende (Proteasom-Inhibitor Bortezomib [Velcade®], immunmodulatorische Substanzen [IMiD] Lenalidomid [Revlimid®] und Thalidomid sowie später Pomalidomid [Imnovid®]) zu erheblichen Fortschritten in der Therapie von Myelompatienten. Diese Fortschritte haben auch in der Schweiz deren Durchschnittsüberleben deutlich verlängert. In den vergangenen zwei Jahren haben neue Next-generation-Myelommedikamente die klinische Entwicklung erfolgreich durch-

laufen, von denen die ersten bereits in der Schweiz zugelassen sind, während einige weitere vermutlich in den kommenden Jahren erhältlich sein werden.

Die Behandlungsstrategie beim multiplen Myelom ist nach wie vor auf Krankheitskontrolle, Gesamtüberleben und Vermeidung von Komplikationen ausgerichtet. Allerdings wird in der Zeit hochaktiver Therapiekombinationen ein kleiner, aber relevanter Anteil von Myelompatienten langfristig auch rezidiv- und progressionsfrei bleiben, sodass bei einzelnen Patienten sogar von Heilung gesprochen werden kann. Zurzeit hängt die Behandlungsstrategie von verschiedenen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten, Fitness des Patienten und natürlich der Verfügbarkeit verschiedener Medikamente oder Therapieoptionen ab. Initial ist eine Induktionstherapie, danach eine Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Das gilt für Patienten im Alter unter 70 bis 75 Jahren ohne wesentliche Komorbiditäten. Diese primäre Hochdosistherapie bietet ein längeres Gesamtüberleben als etwa eine später durchgeführte Hochdosistherapie im Rezidiv oder als eine konventionelle Therapie mit neuen Medikamenten und danach einer Erhaltungstherapie.

Zwei unabhängige Metaanalysen von jeweils drei randomisierten Phase-III-Studien zeigen, dass im Anschluss an die Hochdosistherapie eine Lenalidomidbasierte Erhaltungstherapie nicht nur das progressionsfreie Überleben um etwa den Faktor 2 verlängert, sondern auch mit einem klaren Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens vergesellschaftet ist. Diesem Gewinn steht zwar ein formal erhöhtes Risiko für Zweitmalignome unter der Lenalidomid-Erhaltungstherapie gegenüber, jedoch fällt die Gewichtung zwischen diesen beiden Faktoren klar zugun-

ABSTRACT

New drugs for multiple myeloma

Current advances in the drug treatment of multiple myeloma (MM) allow delivering active therapy to the majority of MM patients. However, despite a consistently increasing proportion of patients with high quality remissions after first line therapy, most MM patients ultimately relapse and require subsequent treatments for relapsed and refractory MM. The recent swissmedic approval of next generation myeloma drugs like carfilzomib, panobinostat, and elotuzumab have led to an unprecedented complexity of therapeutic options in this setting, and the approvals of ixazomib and daratumumab by EMA suggest that complexity will similarly increase in Switzerland in the near future. We here briefly review the mechanisms of action and key clinical data that resulted in swissmedic approval of carfilzomib, elotuzumab and panobinostat. We further summarize the clinical status of the development of ixazomib and daratumumab in this population. Based on this, we attempt to rationally position the currently approved options for drug therapy of r/r MM with regard to sequence, patient as well as disease characteristics.

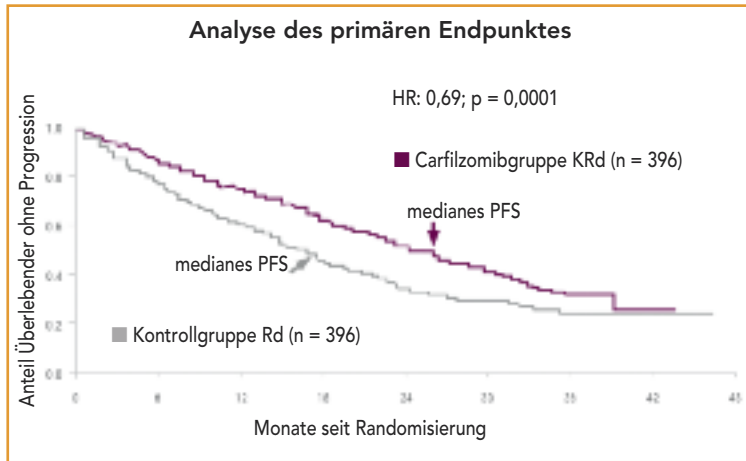


Abbildung 1: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag unter der Therapie mit Carfilzomib bei median 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten unter Rd.

Quelle: nach Stewart et al., *N Engl J Med* 2015; 372: 142–152.

ten der Erhaltungstherapie aus. Somit ist eine Lenalidomid-basierte Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie derzeit ebenfalls als Standard zu betrachten. Bisher besteht hierfür jedoch keine formale Medikamentenzulassung.

In der Primärtherapie von Patienten, die nicht mit einer Hochdosistherapie behandelt werden können, stehen uns in der Schweiz sowohl die rein orale Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason als auch die Therapie nach dem VISTA-Standard (Bortezomib/Melphalan/Prednison) zur Verfügung. Das Therapieziel nach der Initialtherapie ist die möglichst komplette Remission des Myeloms oder eine Remission mit möglichst nicht mehr detektierbarer minimaler Resterkrankung.

Neue Substanzen für die Rezidivtherapie des multiplen Myeloms

Auch wenn die Initialtherapie des multiplen Myeloms mit Ansprechraten in der Grössenordnung von 80 bis 90% sehr erfolgreich ist, erleidet nach wie vor die Mehrzahl der Patienten ein Rezidiv. Wenn dieses Rezidiv innerhalb von 18 bis 24 Monaten nach Hochdosistherapie auftritt, soll möglichst eine erneute Hochdosistherapie angestrebt werden, sofern Fitness und Komorbiditäten des Patienten dies zulassen. Andernfalls sollte eine Rezidivtherapie mit konventioneller Myelomtherapie erfolgen. Für diese konventionelle Therapiesituation stehen bis anhin verschiedene Wirkstoffe und Kombinationen zur Verfügung, wie zum Beispiel Bortezomib plus Dexamethason, Lenalidomid plus Dexamethason oder Bortezomib plus liposomales Doxorubicin sowie ab der 3. Therapielinie das Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Bendamustin ist ebenfalls aktiv, in dieser Indikation jedoch nicht von Swissmedic zugelassen. In der Praxis hat sich gezeigt, dass die Wirk-

samkeit dieser genannten Kombinationen durch die Zugabe von Cyclophosphamid (Endoxan®) noch gesteigert werden kann. Dies wurde im Fall von Pomalidomid in einer randomisierten Studie eindrücklich gezeigt, wo die Therapie unter Zugabe von Cyclophosphamid zur Zweierkombination Pomalidomid/Dexamethason zu einer fast doppelt so hohen Remissionsrate bei kaum gesteigerter klinischer Toxizität führte.

Seit Ende 2015 sind in der Schweiz drei Substanzen neu für die Rezidivtherapie des Myeloms zugelassen worden:

- ▲ der Zweitgenerations-Proteasom-Inhibitor Carfilzomib
- ▲ der erste Antikörper für die Myelomtherapie, Elotuzumab (beide ab der 2. Therapielinie) und
- ▲ der Histondeacetylase-Inhibitor Panobinostat (ab der 3. Therapielinie).

Von der FDA beziehungsweise der EMA sind ferner der orale Proteasominhibitor Ixazomib sowie der CD38-Antikörper Daratumumab für die Rezidivtherapie zugelassen (Ixazomib in der Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason ab der 2. Linie sowie Daratumumab in der Kombination mit Dexamethason nach mehreren vorausgegangenen Therapien). Im Folgenden sollen die wesentlichen Charakteristika der drei bereits jetzt in der Schweiz neu zugelassenen Myelommedikamente Carfilzomib, Elotuzumab und Panobinostat zusammengefasst werden.

Carfilzomib

Carfilzomib (Kyprolis®) ist ein Proteasominhibitor der zweiten Generation. Im Unterschied zu Bortezomib ist Carfilzomib ein irreversibler Inhibitor, der kaum neurotoxisches Potenzial hat. In der ASPIRE-Studie wurde bei Myelompatienten mit 1 bis 3 vorausgegangenen Therapielinien der Standard Lenalidomid/Dexamethason (Rd) mit der Dreierkombination Lenalidomid, Dexamethason plus Carfilzomib (KRd) verglichen. Es zeigte sich dabei eine signifikante Verlängerung des medianen PFS um 8,7 Monate (26,3 versus 17,6 Monate, HR: 0,69; p = 0,0001; s. *Abbildung 1*). Beim Gesamtüberleben wurde bisher kein statistisch signifikanter Vorteil gesehen, es zeigte sich jedoch ein Trend zugunsten von Carfilzomib in einer Interimanalyse. Die Applikation von Carfilzomib in dieser von Swissmedic zugelassenen Indikation erfolgt in einer Dosis von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2, danach (Tage 8, 9, 15, 16 des ersten 28-tägigen Zyklus und alle darauffolgenden Zyklen) in der Dosis von 27 mg/m² als i.v.-Bolus. Lenalidomid wird in der vollen Dosierung (25 mg/m², Tage 1–21) und Dexamethason 40 mg einmal wöchentlich gegeben. In der Studie wurden Patienten durchschnittlich 88 Wochen mit der Dreierkombination KRd behandelt. Ab dem 13. und bis zum 18. Behandlungszyklus wurde die Behandlung mit Carfilzomib nur jede 2. Woche durchge-

führt, und nach dem 18. Behandlungszyklus wurde darauf verzichtet.

Die durch die zusätzliche Gabe von Carfilzomib auftretenden Nebenwirkungen sind im Wesentlichen vergleichbar mit denen unter der Lenalidomid/Dexamethason-(Rd-)Zweierkombination. Von den häufigen Nebenwirkungen > Grad 3 trat unter Carfilzomib lediglich die Hypokaliämie häufiger auf als im

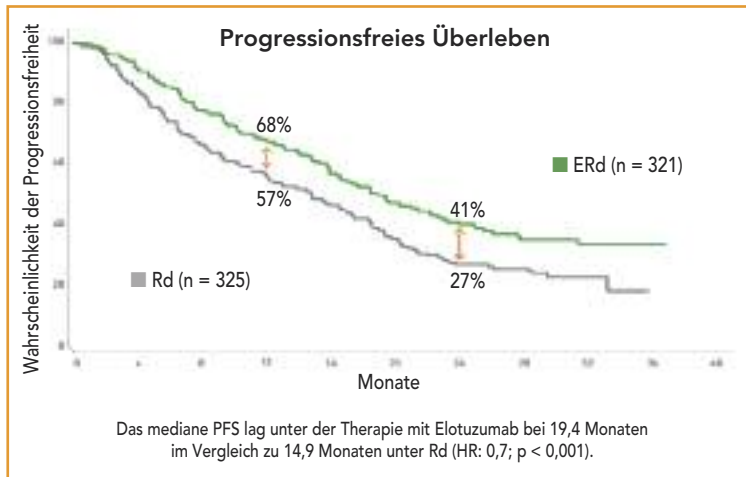


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben im Langzeitverlauf.
Quelle: nach Lonial et al., *N Engl J Med* 2015; 373: 621–631.

Vergleichsarm (9,4 versus 4,9%), daneben waren die Neutropenie- und die Thrombopenieraten leicht höher als in den Kontrollen. Ein besonderes Augenmerk ist auf die mögliche kardiale und mikrovaskuläre Toxizität zu richten. Im KRd-Arm fanden sich über 7% Grad-3- und höhere kardiale Ereignisse, verglichen mit knapp 4% im Standardarm. Die Qualität des Therapieansprechens unter der Dreierkombination mit Carfilzomib war konsistent besser als im Rd-Kontrollarm; so wurden mit der Dreierkombination über 30% stringente Komplettremissionen versus knapp 10% im Kontrollarm erreicht.

Carfilzomib wurde auch direkt randomisiert mit Bortezomib verglichen (ENDEAVOR-Studie). Hier zeigte sich unter Carfilzomib ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben sowie ein Vorteil in der Qualität des Therapieansprechens gegenüber dem Bortezomib-Standardarm mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,6 Monaten im Vd-Standardarm versus 18,7 Monate im Kd-experimentellen Arm (HR: 0,53; p < 0,0001). Die Neurotoxizitätsrate unter Carfilzomib in dieser Therapieform lag bei insgesamt 9% für alle Grade, verglichen mit 27% mit Bortezomib. Zu beachten ist, dass hier Carfilzomib jeweils in einer Dosierung von 56 mg/m² als 30-minütige Infusion gegeben wurde, also mit gut der doppelten Dosis und längerer Infusionszeit als in der Dreierkombination mit KRd. In dieser hohen Dosierung und Kombination ist Carfilzomib zwar von der EMA, bis anhin jedoch nicht von der Swissmedic zu-

gelassen. Jüngste Daten aus Phase-I/II-Studien legen den Schluss nahe, dass eine einmal wöchentliche Dosierung mit Carfilzomib in höheren Dosen, zum Beispiel bis 70 mg/m², gut verträglich ist, wenn die Infusionszeit 30 Minuten beträgt. Unter diesen Bedingungen scheint die Substanz besonders aktiv zu sein, und es werden in diesem Setting jetzt mehrere Kombinationsregime getestet.

Die Therapie mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist eine Option der Rezidivtherapie mit sehr guter Wirksamkeit und moderater Toxizität. Sie eignet sich für die Mehrzahl der Myelompatienten in den frühen Rezidivsituationen (1–3 vorausgegangene Therapielinien), für die auf Kosten höherer Therapieintensität und häufiger (2x wöchentlicher) Applikation ein Vorteil im PFS erreicht werden soll. Derzeit besteht noch keine Limitation, und es muss eine individuelle Kostengutsprache eingeholt werden. Bei Patienten mit kardialen Risiken, insbesondere mit Anthrazyklinvorbehandlung oder Myokardschädigung, ist Vorsicht geboten. Auch bei Patienten mit Nierenversagen oder mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist aufgrund der möglichen Nephrotoxizität von Carfilzomib Vorsicht angezeigt. Die lange Therapiedauer in den klinischen Studien von im Durchschnitt 1½ Jahren unterscheidet sich deutlich vom in der klinischen Praxis geübten Standard der derzeitigen Rezidivtherapie beim Myelom mit einer Therapiedauer in der Grössenordnung von 6 bis 8 Monaten. Es bleibt abzuwarten, ob ausserhalb von klinischen Studien ähnlich lange progressionsfreie Intervalle zu erwarten sind und ob die Zunahme der Therapiekosten von KRd im Vergleich zu Rd auch in der klinischen Praxis durch eine wesentlich bessere Krankheitskontrolle aufgewogen wird.

Elotuzumab

Mit dem monoklonalen Antikörper Elotuzumab (Empliciti®) ist endlich der erste myelomspezifische Antikörper durch die Swissmedic in der Schweiz zugelassen. Elotuzumab ist ein humanisierter Antikörper, der sich gegen das SLAMF7-Molekül richtet, welches fast ausschliesslich auf Myelomzellen exprimiert ist. Der Antikörper wirkt hauptsächlich über die Zytotoxizität von NK-Zellen und hat in der Monotherapie nur eine sehr geringe Aktivität. Durch die Zugabe von immunmodulatorischen Substanzen wie Lenalidomid oder Pomalidomid kommt es jedoch zur Aktivierung der NK-Zellen, wodurch Elotuzumab eine substanzielle Antimyelomaktivität entwickelt. Elotuzumab ist zur Rezidivtherapie in Kombination mit einer Lenalidomid/Dexamethason-Standardtherapie zugelassen (E-Rd). In der Zulassungsstudie waren 650 Patienten mit multiplem Myelom mit 1 bis 3 vorausgegangenen Therapielinien mit dem Standard Lenalidomid/Dexamethason mit oder ohne Zusatz von Elotuzumab mit unbeschränkter Therapiedauer behandelt worden.

Die Zugabe des Antikörpers führte zu einer leichten Steigerung des Gesamtansprechens von 66 auf 79%. Die Antikörpertherapie scheint vor allem das progressionsfreie Überleben zu verlängern und somit das Auftreten von Rezidiven markant zu verzögern. Die mittlere Zeit bis zur nächsten Behandlung lag in der Studie mit Elotuzumab bei 33 Monaten versus 21 Monaten im Kontrollarm. Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeichnete sich ein Vorteil zugunsten von Elotuzumab ab, und dieser Vorteil scheint mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer weiter zu wachsen. Die Toxizität beschränkt sich auf infusionsbedingte Reaktionen fast ausschliesslich bei Erstgabe und betrifft weniger als 10% der Patienten. Elotuzumab als Zugabe zur Standardtherapie mit Lenalidomid/Dexamethason bietet sich damit für Patienten an, die 1 bis 3 vorausgegangene Therapielinien erhalten haben. Ein besonderer Vorteil ist die geringe bis fehlende chronische Toxizität bei deutlicher Verlängerung des PFS (s. *Abbildung 2*). Bisher gibt es keine aussagefähigen Subgruppenanalysen, mit denen die Behandlung auf einzelne Patientengruppen fokussiert werden kann. Im indirekten Vergleich mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (KRd) deutet sich an, dass mit KRd ein grosser Anteil an Komplettremissionen oder stringente Komplettremissionen erreicht werden können, was unter Lenalidomid/Dexamethason in Kombination mit Elotuzumab (E-Rd) weniger der Fall war. Für beide Kombinationen sind sehr lange progressionsfreie Überlebenszeiten berichtet worden. Die Gabe von Elotuzumab, die in den ersten zwei Zyklen wöchentlich und danach alle zwei Wochen erfolgt, ermöglicht dem Patienten dabei erheblich mehr Freiraum als die zweimal wöchentliche Carfilzomibgabe.

Panobinostat

Der Histondeacetylase-Inhibitor (HDACi) Panobinostat (Farydak®) ist seit November 2015 in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien zugelassen, jedoch besteht auch hier keine Spezialitätenliste. Der Wirkmechanismus ist komplex und umfasst Einflüsse auf die epigenetische Genregulation, den Proteinabbau, den Zellzyklus sowie andere zelluläre Prozesse. Panobinostat wird in der Standarddosierung als 20-mg-Tablette an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 in einem 21-tägigen Zyklus mit einer Bortezomib/Dexamethason-Standardtherapie kombiniert. Die Zulassung der Substanz erfolgte hauptsächlich auf dem Boden einer prospektiven Subgruppenanalyse der Panorama-1-Studie. Diese Phase-III-Studie verglich bei Patienten mit 1 bis 3 vorausgegangenen Therapielinien des multiplen Myeloms die Gabe von Placebo versus Panobinostat zusätzlich zur

Standardtherapie Bortezomib/Dexamethason. Beim primären Endpunkt (Progression Free Survival, PFS) zeigte sich ein Vorteil für die Panobinostat-haltige Therapie (8,1 versus 12 Monate, HR: 0,63; $p < 0,0001$). Die vordefinierte Subgruppenanalyse der Patienten mit mindestens 2 Therapielinien, welche bereits Bortezomib und ein immunmodulatorisches Medikament erhalten hatten, zeigte, dass in dieser Population der Benefit durch den Zusatz von Panobinostat noch grösser war als in der Gesamtpopulation. Das progressionsfreie Überleben betrug im Mittel 12,5 Monate mit Panobinostat versus 4,7 Monate mit Placebo (HR: 0,74). Im Unterschied zu den meisten anderen Therapiekombinationen in der Rezidivsituation, welche derzeit getestet werden, und die alle eine kontinuierliche Therapie bis zum Progress vorsehen, konnte dieses Ergebnis mit Panobinostat nach nur durchschnittlich 5 Therapiezyklen erreicht werden, worauf im Durchschnitt eine 7-monatige therapiefreie Pause bei stabiler Erkrankung folgte. Das Gesamtansprechen lag bei 58% in der Dreierkombination versus 39% mit Placebo (CR-Rate 21 versus 8%). Panobinostat geht allerdings mit klinisch relevanter Hämatotoxizität einher, daneben kam es bei einem relevanten Anteil der Patienten zu klinisch bedeutsamer Diarrhö, Fatigue und QTc-Verlängerung. Panobinostat ist ein sehr potentes und damit attraktives zusätzliches Medikament für die Therapie weiter fortgeschrittener Myelome, welche möglicherweise bereits aggressivere biologische Stigmata zeigen. Es verfügt über einen neuen Wirkmechanismus, was bei vortherafierten Patienten ein Vorteil sein kann. Panobinostat scheint besonders gut bei Myelompatienten mit einer bereits fortgeschrittenen oder aggressiven Erkrankung zu wirken. Es bietet sich für Patienten an, die in der 3. Therapielinie sind und sowohl eine ausreichende Knochenmarkreserve wie auch einen guten Performancestatus haben, sodass etwaige Nebenwirkungen nicht im Vordergrund stehen. Für diese Patienten stellt Panobinostat eine gute zusätzliche Therapieoption dar, die nach 6 Therapiezyklen eine noch einmal gute Aussicht auf ein relevantes Therapieansprechen und therapiefreies Intervall bietet.

Weitere Substanzen in der klinischen Prüfung

Der orale Proteasominhibitor Ixazomib hat in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (I-Rd) in der Tourmaline-MM1-Studie im Vergleich zu Rd ebenfalls eine deutliche Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens gezeigt (20 versus 14 Monate, HR: 0,7; $p = 0,01$). Die Substanz ist aufgrund dieser Daten von der FDA zur Rezidivtherapie nach 1 bis 3 vorausgegangenen Therapielinien zugelassen worden, wobei der primäre Studienendpunkt auf Basis einer geplanten Interimanalyse definiert war. Ixazomib steht in der Schweiz in einem Early-Access-

Programm in der gleichen Kombination zur Verfügung. Diese Kombination bietet den Vorteil einer rein oralen Therapie. Neben diesem Convenience-Aspekt ist allerdings noch nicht klar, für welche Patientenpopulation die Therapie allenfalls einen besonderen Vorteil bringt, insbesondere da der PFS-Vorteil bei der finalen Analyse nach Abschluss der Tourmaline-Studie keine statistische Signifikanz mehr hatte. Als weiterer monoklonaler Antikörper ist Daratumumab (ein CD38-Antikörper) auf dem europäischen Markt und von der FDA zugelassen. Es wirkt über verschiedene Mechanismen (NK-Zellen, antikörpervermittelte Zytotoxizität, Elimination regulatorischer T-Zellen) und hat 30% klinische Monoaktivität in Kombination mit Dexamethason bei ausgiebig vorbehandelten Myelompatienten, unabhängig von der Art oder Anzahl der vorausgegangenen Therapien. In dieser Indikation und Anwendung ist Daratumumab von der EMA zugelassen. In der Patientenpopulation mit 1 bis 3 vorausgegangenen Therapielinien wurde es in Kombination mit Lenalidomid in der POLLUX-Studie und in Kombination mit Bortezomib in der CASTOR-Studie (jeweils in Kombination mit Dexamethason) geprüft. In der CASTOR-Studie wurden 498 Patienten mit Bortezomib/Dexamethason mit beziehungsweise ohne Zusatz von Daratumumab behandelt (D-Vd). Nach einem medianen Follow-up von 7,4 Monaten wurde die Studie vom Datenmonitoring-Komitee gestoppt, weil sich ein klarer Vorteil im progressionsfreien Überleben für den Daratumu-

mab-behandelten Therapiearm gezeigt hatte (7,1 Monate PFS versus unerreichtes PFS, HR: 0,39; $p < 0,0001$). Ähnlich führte auch die Hinzunahme von Daratumumab zum Rd-Therapiestandard (D-Rd) zu einem signifikant verbesserten PFS (18 Monate versus nicht erreicht, HR: 0,37; $p < 0,0001$). Auch diese Studie wurde frühzeitig entblindet. Daratumumab führt bei zirka 10% der Patienten zu Infusionsreaktionen Grad 3/4, wobei insbesondere auch die Bronchialschleimhäute betroffen sind. Die Substanz darf daher bei Asthma oder chronischen Bronchialleiden nicht oder nur vorsichtig angewendet werden. In der Schweiz ist ebenfalls ein Early-access-Programm für Daratumumab analog der EMA-Zulassung aktiv.

Fazit

Neben den bekannten Standardoptionen basierend auf Bortezomib und Lenalidomid sowie Pomalidomid stehen mit den Dreierkombinationen Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason, Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason sowie Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason drei hochaktive neue Dreierkombinationen für die Rezidivtherapie des multiplen Myeloms insbesondere für Patienten nach wenigen (1–3) vorausgegangenen Therapielinien zur Verfügung. Die Wahl der richtigen oder für einen gegebenen Patienten besten Kombination lässt sich anhand der prospektiven Studiendaten nicht eindeutig treffen. Die Wahl wird sich nach dem Toxizitätsprofil, den Co-Medikationen und Komorbiditäten, den logistischen Anforderungen, dem angestrebten therapiefreien Intervall sowie den Rahmenbedingungen von Zulassung und Kostenerstattung durch die Krankenkasse richten. Die derzeit in Zulassungsprozessen und Entwicklung befindlichen weiteren Substanzen werden die Komplexität weiter erhöhen. Die Tatsache, dass alle international zugelassenen, wirksamen und sicheren Next-generation-Medikamente für die Therapie des rezidierten multiplen Myeloms in der Schweiz zwar zugelassen, jedoch nicht kassenpflichtig sind, schränkt den Zugang unserer Patienten zu diesen Fortschritten in der derzeitigen Praxis stark ein. ▲

Prof. Dr. med. Christoph Driessen

Leitender Arzt Fachbereich Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: christoph.driessen@kssg.ch

Literatur beim Verfasser.

Interessenkonflikte: Advisor: Celgene, Amgen, Janssen Cilag, Takeda, Bristol-Meyers Squibb, Novartis.
Research collaboration: Novartis, Mundipharma, Amgen, Celgene.

Merkmale

- ▲ **Zulassung Carfilzomib in Kombination mit Rd** nach mindestens 1 vorausgegangenen Therapielinie. Carfilzomib wird 2x wöchentlich i.v. gegeben, hat mässige zusätzliche Toxizität und verlängert markant PFS und Responsequalität. Es besitzt bis anhin in der Schweiz keine Limitatio, die Kostenübernahme durch die Krankenkasse muss also vorher beantragt werden.
- ▲ **Zulassung für Elotuzumab in Kombination mit Rd** ebenfalls nach einer vorausgegangenen Therapielinie. Elotuzumab wird anfangs wöchentlich, später 14-tägig beziehungsweise monatlich zusätzlich zum Rd-Standardregime als Infusion gegeben. Es führt kaum zu zusätzlicher Toxizität, verbessert die Remissionstiefe und Ansprechwahrscheinlichkeit kaum, verlängert jedoch ebenfalls markant das progressionsfreie Überleben. Elotuzumab ist ebenfalls derzeit nicht mit Limitatio in der Spezialitätenliste des BAG gelistet.
- ▲ **Panobinostat ist in der Schweiz zugelassen in Kombination** mit Bortezomib/Dexamethason nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapielinien, die ein IMiD und Bortezomib enthalten haben, bei Myelompatienten, die nicht Bortezomib-refraktär sind. Panobinostat führt zu relevanter zusätzlicher Toxizität insbesondere hämatologisch, gastrointestinal und in Form von Fatigue. Es bietet einen neuen Wirkmechanismus mit relativ hoher klinischer Aktivität insbesondere für Patienten mit weiter fortgeschrittener oder aggressiverer Erkrankung, die noch in klinisch guter Verfassung sind. Panobinostat ist ebenfalls nicht kassenpflichtig.