

Einschätzung der aktuellen Situation im Bereich der Hämato-Onkologie

Myelom, Lymphom, Leukämie – neue innovative Therapien

Die Therapie des multiplen Myeloms hat in letzter Zeit enorme Fortschritte verzeichnet und es scheint sich vorderhand kein Ende abzuzeichnen. So hat eine Studie der SAKK (SAKK 39/13) grosses internationales Aufsehen erregt. In dieser Studie wurde das HIV-Medikament Nelfinavir eingesetzt, um bei Bortezomib-refraktären, ausgiebig vorbehandelten Myelom-Patienten Remissionen zu induzieren. Die Ansprechrate (PR oder besser) von 65% war in dieser Patientenpopulation bisher unerreicht. Die Studie wurde von Brian Durie, dem Vorsitzenden der internationalen Myelom-Vereinigung, als «most important paper in the myeloma novel therapy-field» bezeichnet und hat auch bei Patientenorganisationen und *social media* für einige Aufmerksamkeit gesorgt: Die Therapie ist im Gegensatz zu allen anderen neu vorgestellten Medikamenten bereits heute auf dem US-Markt als *off label*-Präparat regulär verfügbar, und wird ab 2017 komplett generisch sein – bei monatlichen Kosten für Kombinationstherapien mit neuen Myelom-Medikamenten zwischen 15 000 und 35 000 USD pro Patient. Bei vielen Patienten in den USA, die mindestens einen relevanten Teil der Medikamentenkosten selbst zahlen müssen, ist die Tatsache, dass die Kombination Bortezomib+Nelfinavir zwei Dritteln der Patienten hilft und für ca. 1000 USD pro Monat auf dem Markt zu haben sein wird, ein grosses Thema.

Im Bereich der Hämato-Onkologie sind drei wesentliche Bewegungen festzustellen: Die Immuntherapien schreiten in fast allen Indikationen der Hämato-Onkologie weiter voran und schaffen neue Horizonte. Dabei gibt es aber auch die ersten Relativierungen, dass diese Therapieform mit ihren jetzigen Möglichkeiten doch nicht in allen Situationen wirksam ist. Hier wurde im letzten Jahr viel Erfahrung im Detail gesammelt. An der Spitze dieser Entwicklung stehen, neben einer Vielzahl von Antikörpern, die bereits erfolgte Zulassung von bispezifischen BITE-Antikörpern sowie die erste Zulassungsstudie von CAR-T-Zellen bei ALL sowie die feste Etablierung der Checkpoint-Inhibitoren in der Rezidivtherapie von M. Hodgkin. Daneben hat sich im Bereich der reifen B-Zell-Neoplasien viel ereignet: Einsatzmöglichkeiten der in den letzten Jahren zugelassenen *small molecules* gegen B-Zellen (besonders Ibrutinib und Venetoclax) wurden weiter erforscht und erweitert, und die Frage, ob bzw. wo Rituximab durch seinen Nachfolger Obinotuzumab ersetzt werden kann, hat bei den hochmalignen und den niedrigmalignen Lymphomen entgegengesetzte Ergebnisse erbracht.

Auf dem Gebiet der CML, wo in den letzten Jahren erreicht wurde, dass die Patienten mit optimalem Ansprechen auf TKI eine gegenüber der Normalbevölkerung identische Lebenserwartung haben, zeichnet sich ab, wann und bei wem die TKI abgesetzt werden können bzw. welches das durchschnittliche Ergebnis dieser Intervention ist. Und im Bereich der AML, wo in den vergangenen 30 Jahren



Prof. Dr. med. Christoph Driessen

St. Gallen

vor allem bei den *elderly, unfit* Patienten keine wesentliche Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten angeboten werden konnte, ist nun mit *small molecule* Kombinationen mit 50-70% Ansprechen und einer wieder auferstandenen Antikörpertherapie endlich deutlich Licht am Horizont.

Therapie der malignen Lymphome mit den neuen Checkpoint-Inhibitoren

Beim M. Hodgkin ist im Rezidiv und nach Ausschöpfung der Option zur Hochdosistherapie und Versagen von Brentuximab-Vedotin die Checkpoint-Inhibition spätestens jetzt medizinischer Standard (KEYNOTE-02-Studie) mit einem Therapieansprechen von ca. zwei Dritteln der Patienten und der Induktion von ca. einem Drittel kompletter Remissionen. Man sollte jedoch nicht vergessen, dass diese Patienten dadurch sehr wahrscheinlich nicht geheilt sind, und bei Einsatz der Checkpoint-Blockade in dieser Situation die Möglichkeit einer potentiellen Kuration mittels «mini»-allogener Transplantation aktiv ausgelotet werden sollte.

Erfüllte und nicht erfüllte Erwartungen

Bei den hochmalignen Lymphomen hat sich in der Frontline kein Vorteil von DA-R-EPOCH gegenüber R-CHOP gezeigt, man hat scheinbar lediglich mehr Toxizität produziert. Möglicherweise kann man hier mit Subgruppenanalysen noch etwas dazulernen. Und der Versuch, Rituximab durch seinen kommerziellen Nachfolger Obinotuzumab zu ersetzen zusammen mit CHOP in der Frontline, ist gescheitert – keinerlei Unterschied in PFS, und dies, obwohl der «neue» Antikörper wesentlich häufiger und mit höherer Dosis (und wahrscheinlich auch besserer *target*-Sättigung) gegeben wurde.

Tyrosinkinase-Inhibitoren bei CML

Die EURO-SKY-Studie, an der auch Schweizer Zentren innerhalb der SAKK beteiligt waren, zeigten in einem alltagstauglichen *Setting*, dass TKI mit guter Sicherheit gestoppt werden können, wenn mindestens ein Jahr lang eine MR4 bestanden hat. Dies wird aber

sicher immer eine individuelle Entscheidung bleiben, weil die Abwägung von Risiken eben auch eine sehr persönliche Sache ist. Letztlich gibt es keine Daten die nahelegen, dass man TKI absetzen sollte, um z. B. Langzeittoxizität einzusparen.

Resistenzentwicklung bei den «innovativen Medikamenten»

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Mechanismen der Resistenzentwicklung und Krankheits-Charakteristika sowie der Unterschiede der Wirkungsmechanismen von immunologisch und nicht immunologisch wirksamen innovativen Medikamenten lässt sich zur Resistenzentwicklung kaum etwas Allgemeingültiges sagen. Der sicherste Weg, eine Resistenz zu vermeiden, ist es, eine Erkrankung primär zu heilen. Dazu müssen alle verfügbaren unterschiedlichen medikamentösen Werkzeuge in der bestmöglichen Weise in der Erstlinie eingesetzt werden, zumindest bei den Erkrankungen, die für den Patienten eine Verkürzung der statistischen Lebenserwartung bedeuten.

Zukunftspotential der CAR-T-Zellen

Bei der Therapie mittels CAR-T-Zellen werden alle Zellen, die ein bestimmtes Antigen exprimieren, mit einer zielgerichteten antigen-spezifischen Immuntherapie aus dem Körper eliminiert. Am besten funktioniert dies am Beispiel der CD19 CAR-Ts bei der kindlichen ALL, wo derzeit die erste Registrierungsstudie aktiv ist. Die Herausforderung ist hier weniger das Therapieansprechen, welches sicher sehr hoch sein wird, sondern Logistik und Sicherheit. Die Zellen müssen in einem sehr aufwendigen Prozess aus Patientenblut hergestellt und dann wieder in den Patienten infundiert werden. Um dies in GMP-Qualität zu erreichen sind viele Hürden zu nehmen, es wird nur wenige Produktionsstätten weltweit geben. Meine Meinung dazu ist, dass die CAR-Ts, wie wir sie heute haben, deshalb keine breite Zukunft haben werden. Wenn man es schafft, die Herstellung von CAR-Ts vom individuellen Patienten zu lösen (also beispielsweise CAR-Ts aus Zellen von Blutspendern herzustellen und dann jedem beliebigen Patienten geben zu können), hat es eine Zukunft.

Ansonsten halte ich *T-cell-engaging*-Antikörper (z.B. die BITE-Technologie, die ja bereits zugelassen ist für CD19) für wesentlich aussichtsreicher und logistisch einfacher zu handhaben. Vor allem wenn man das Problem der schlechten Pharmakokinetik einmal gelöst hat – das wird in 2–3 Jahren sicher der Fall sein.

Aber auch hier sieht man, dass die Bäume nicht in den Himmel wachsen: Bei beispielsweise CD19-positiven Lymphomen sind die

CAR-Ts weit weniger wirksam (im Sinne von kompletten Remissionen) als bei der kindlichen ALL, die klonal gesehen eine sehr wenig komplexe Krebsart darstellt. Die spezifische Immuntherapie bringt uns einen grossen Schritt weiter, Krebsarten, die wir schon heute mit Medikamenten behandeln können, besser zu heilen.

Bereiche mit grossem Forschungsbedarf

Tumorimmunologie und Immuntherapie sind weite Forschungsfelder und mögliche *targets* und molekulare *pathways* der genetisch immer heterogener werdenden Tumorzellpopulationen nehmen einen immer grösser und wichtiger werdenden Platz ein. Aber die Entwicklung aller neuen Therapien hat das fundamental gleiche Problem: Im Moment dauert es oft 5–10 Jahre oder länger, bis ein Therapieeffekt anhand des OS abschliessend beurteilt werden kann. Mit solchen Zeithorizonten wird man nie in der Lage sein, *best use* aus den Medikamenten zu machen, denn wenn ein altes Medikament halbwegs verstanden ist, sind bereits drei neue verfügbar. Diese Medikamentenwelle überrollt uns schlicht, und wir sind kaum in der Lage, dies alles bestmöglich zum Nutzen der Patienten anzuwenden. Wenn ich also einen Bereich zu nennen hätte, der strategisch entscheidend sein wird und auf den wir zu wenig fokussieren, so wäre das die Möglichkeit, die Therapieeffekte im Detail besser messen zu können. Da sind wir mit der Messung von Tumorgrosse und Stoffwechsel mittels CT oder PET-CT noch immer in der Steinzeit. Nur wenn wir hier sehr fein und gleichzeitig robust messen können, wie die einzelnen beteiligten Zellen wirklich reagieren, werden wir in der Lage sein, die Wirkungen unserer Medikamente tatsächlich zu verstehen. Und vor allem würden wir verstehen, welche Messsignale bei welcher Tumorbiologie und welcher Immunkonstellation zur Heilung führen. Mit solchem Wissen könnten wir neue Endpunkte für klinische Studien definieren, die zeitlich sehr nah an der Behandlung sind. Wir haben sehr viele und sehr gute Medikamente, aber unsere Werkzeuge zur Definition, wie diese Medikamente bei Patienten am besten eingesetzt werden sollten, sind viel weniger stark entwickelt und im Moment, meiner Meinung nach, das schwächste Glied in der Forschungskette.

Prof. Dr. med. Christoph Driessen

Fachbereich Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen
christoph.driessen@kssg.ch

Der designierte Chefarzt der Klinik für Onkologie/Hämatologie am Kantonsspital St. Gallen, **Prof. Dr. med. Christoph Driessen** nimmt Stellung zu den neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Hämato-Onkologie. Prof. Driessen tritt am 1. Mai die Nachfolge von **Prof. Dr. med. Thomas Cerny**, an.

«**info@onkologie**» wünscht ihm viel Erfolg und Spass bei seiner neuen Herausforderung.