

Multiples Myelom

Therapiefortschritte durch eine aktive Studienlandschaft

Hans Salwender und Jakob von Herder berichten vom Kongress der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) in San Diego im Dezember 2023. Im Mittelpunkt stehen Therapieentwicklungen für das Multiple Myelom.

Dr. med. Hans Salwender

Dr. med. Jakob von Herder

■ Während in den vergangenen 1–2 Jahren der Schwerpunkt der Vorträge und Beiträge beim multiplen Myelom eher die neuen Immuntherapien betraf, mit bispezifischen Antikörpern und verschiedenen CAR-T-Zellprodukten, gab es dieses Mal zwei etwas andere Schwerpunkte.

Zahlreiche Studienupdates

Zum einen berichteten viele Beiträge über sogenannte Updates von bereits bekannten Studien oder sogenannte Real World-Analysen von Therapiekonzepten, die zuvor in Studien präsentiert wurden. Zum anderen lag dieses Jahr aber auch ein besonderer Schwerpunkt auf Studien zur Erstbehandlung jüngerer Patienten, die für eine Hochdosisbehandlung mit Melphalan und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Das Auffallende war unseres Erachtens nach, dass es sich hierbei ganz überwiegend um Studi-

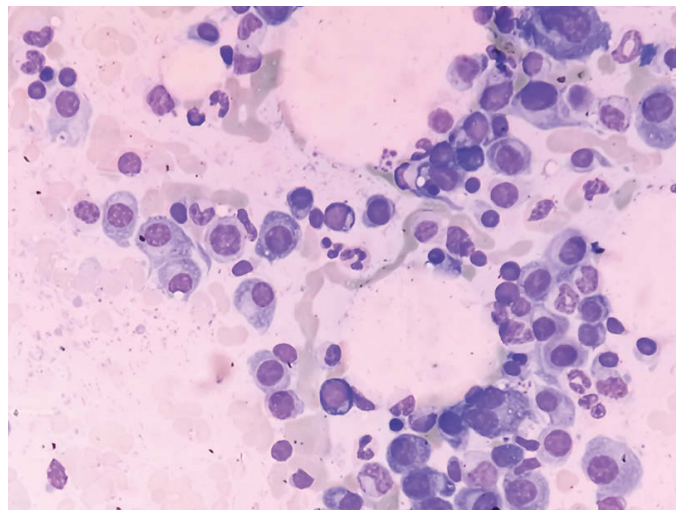


Abb. 1: Multiples Myelom, Mikroskopische Aufnahme von Knochenmark

© Saiful53 – stock.adobe.com

en handelte, in denen bereits lange bekannte Therapien eingesetzt wurden. Einige dieser Studien waren Phase-III-Studien mit mehreren 100 Patienten, die vergleichbare Konzepte aus kleineren Phase-II-Studien nachbildeten.

PERSEUS-Studie

Als erstes sei hierbei der Abstract von Sonneveld et al. zur PERSEUS-Studie genannt, der als „late-breaking abstract“ präsentiert wurde (ASH 2023, Sonneveld P et al. LBA #1). Aufgrund der Wich-

tigkeit dieser Daten erschien diese Studie zeitgleich im NEJM [1]. In dieser Studie wurden 709 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Die Patienten waren 18–70 Jahre alt. Alle Patienten erhielten eine Induktion mit 4 Zyklen Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd), sowie nach Transplantation eine Konsolidierung mit 2 Zyklen VRd, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Randomisiert erhielt die Hälfte der Patienten zu Induktion und Konsolidierung sowie monatlich in der Erhaltung Daratumumab.

GRIFFIN-Studie

Die Phase-II-Vorläuferstudie (GRIFFIN-Studie) wurde bereits 2 Jahre früher mit 207 Patienten präsentiert (ASH 2021, Laubach JP et al. Abstr. #79). Auch hierbei erhielten die Patienten VRd bzw. RVD als Induktion und Konsolidierung, sowie eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie, und die Hälfte der Patienten hier-

zu randomisiert den CD38-Antikörper Daratumumab. Das Lenalidomid-haltige Regime ist bisher in Deutschland nicht zugelassen, obwohl viele Kollegen den Einsatz von Lenalidomid aufgrund des geringeren Risikos für Polyneuropathie dem (zugelassenen) Thalidomid vorziehen würden [2, 3].

CASSIOPEIA-Studie

Die in Deutschland zugelassene Kombination besteht aus Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (basierend auf den Ergebnissen der CASSIOPEIA-Studie von 2019, [4]).

Vergleich PERSEUS mit GRIFFIN

Ein Unterschied in der nun präsentierten PERSEUS-Studie gegenüber der GRIFFIN-Vorläuferstudie besteht darin, dass in der aktuellen Studie die VRd-Zyklen alle 28 Tage wiederholt werden und nicht mehr wie zuvor alle 21 Tage. Hierdurch kommt es zu einer Reduktion der Dosisdichte des Bortezomibs (4 Injektionen pro 4 statt 3 Wochen), wodurch das Polyneuropathierisiko weiter reduziert wird. Eine Besonderheit der Studie war, dass die Patienten im D-VRd-Arm die Erhaltungstherapie, eine Kombination aus Daratumumab und Lenalidomid, MRD-gesteuert (*minimal residual disease*, MRD) erhielten. Patienten die MRD positiv blieben, erhielten eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid bis zum Progress. Bei Patienten, die MRD negativ wurden,

konnte, wenn die MRD-Negativität über 12 Monate bestand, und die Patienten eine komplette Remission erreicht hatten, nach 24 Monaten das Daratumumab abgesetzt werden. Dieses wurde bei Verlust der kompletten Remission ohne Progress der Erkrankung oder Wiederauftreten der minimalen Resterkrankung wieder gestartet. Zwei Drittel der Patienten in der D-VRd Gruppe haben nach Protokoll das Daratumumab in der Erhaltungstherapie entsprechend beendet. Das progressionsfreie Überleben im D-VRd-Arm betrug nach 48 Monaten 84,3 % gegenüber 67,7 % im VRd-Arm. Der Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) bestand in nahezu allen Subgruppen, insbesondere auch bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik und ISS 3. Als Nebeneffekt der Hinzunahme von Daratumumab zeigte sich eine reduzierte Stammzellausbeute nach Mobilisation. Ein höherer Anteil der Patienten mit Daratumumab erhielt eine Mobilisation unter Hinzunahme von Plerixafor (40,0 vs. 22,7 %), und sammelte dennoch im Median nur 5,5 statt 7,4 x 10E6/kg Körpergewicht CD34+-Zellen. Doch auch danach konnten in beiden Therapiearmen vergleichbar viele Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten. Ebenso waren die Engraftment-Daten vergleichbar.

Vergleich PERSEUS mit CASSIOPEIA

Ein Problem der PERSEUS-Studie besteht darin, dass im Gegensatz zur CASSIOPEIA-

Dr. med. Hans Salwender
Sektionsleiter
Hämatologie AK Altona
Multiples Myelom AK St. Georg
Asklepios Tumorzentrum Hamburg



Dr. med. Jakob von Herder
Facharzt für Innere Medizin
Asklepios Tumorzentrum Hamburg



Studie nur eine Randomisation erfolgt ist. Wünschenswert wäre eine zweite Randomisation vor Beginn der Daratumumab-gestützten Erhaltungstherapie gewesen, um den isolierten Zusatznutzen der Daratumumab-Hinzunahme in der Erhaltungstherapie beobachten zu können.

IsKIA-Studie

Ein zweiter Ansatz der Erstbehandlung jüngerer Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, wurde in der sogenannten IsKia Studie getestet. Hier erhielten alle Patienten eine Induktion über 4 Zyklen mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd), gefolgt von Stammzellsammlung und Hochdosistherapie, anschließend eine Konsolidierungstherapie mit 4 Zyklen KRd, wiederum gefolgt von einer

weiteren Konsolidierung mit KRd-light, dosisreduziert über 12 Zyklen. Hierzu erhielten die Patienten randomisiert den CD38-Antikörper Isatuximab. Primärer Endpunkt der Studie war MRD-Negativität nach Konsolidierung. Auf dem MRD-Negativitätsniveau von 10E-5 zeigte sich eine Überlegenheit für die Hinzunahme von Isatuximab mit 77% gegenüber 67% (p=0,049). Bei Patienten mit MRD-Negativität auf dem Level 10E-6 war der Unterschied noch deutlicher mit 67% vs. 48% (p<0,001). Francesca Gay und Kollegen präsentierten diese Studie in der Plenary Session (ASH 2023, Gay F et al. Abstr. #4). Sie konnte zeigen, dass zu jedem Zeitpunkt der Therapie durch die Hinzunahme von Isatuximab eine höhere Rate an MRD-Negativität erreicht wurde, also nach Induktion, nach

Hochdosistherapie und nach Konsolidierung. Sowohl in der Subgruppenanalyse der Patienten mit genetischem Standardrisiko, als auch mit einer oder zwei hochrisikogenetischen Veränderungen zeigte sich jeweils ein Vorteil für die Hinzunahme von Isatuximab. Es wird sich nun zeigen, wann dieses (oder ein anderes) KRd-haltiges Erstlinienregime zugelassen wird. Insbesondere für die Behandlung von Patienten mit Polyneuropathie wäre dies eine sehr spannende Alternative zur Bortezomib- und Thalidomid-haltigen D-VTd-Kombination.

ReLApsE-Studie

Die nächste Studie untersuchte die autologe Salvage-Stammzelltransplantation im Rezidiv [5]. Baertsch et al. präsentierten die Daten der ReLApsE-Studie der GMMG-Studiengruppe. In dieser Studie wurden Patienten mit 1–3 Vortherapien eingeschlossen (94% hatten eine Vortherapie), die Patienten waren bis zu 75 Jahre alt, und waren dann mit 3 Zyklen Lenalidomid und Dexamethason (Rd), gefolgt von anschließender Stammzellsammlung behandelt worden. Randomisiert erhielten sie dann entweder Rd bis zum Progress und die Möglichkeit im erneuten Progress eine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation zu erhalten oder die unmittelbare Hochdosistherapie, gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Die primäre Analyse erfolgte mit einem medianen Follow-up von 37 Monaten [5]. Es zeigte sich kein Vorteil in PFS und im Gesamtüberleben (OS), allerdings war ein OS-Vorteil in einer Landmark-Analyse ab dem Zeitpunkt der autologen Transplantation zu

In der MagnetisMM-3-Studie zeigten die bispezifischen Antikörper eine hohe Rate an Infektionen: 40,7% von Grad III/IV.



Abb. 2: Patienten-Monitoring und Management

© Rido – stock.adobe.com



sehen. Diese war notwendig geworden, da 29% der Patienten im Hochdosisarm diese Hochdosistherapie (HDT) gar nicht erhalten hatten.

ReLApsE-Studie Follow-up

Nun wurde eine erneute Analyse mit einem Follow-up von 99 Monaten präsentiert (ASH 2023, Baertsch MA et al. Abstr. #782). Hier zeigte sich ebenfalls kein statistischer Unterschied in PFS und OS, auch nicht in der Landmark-Analyse nach Hochdosistherapie bzw. nach 5 Zyklen Rd (dies entspricht vergleichbaren Zeitpunkten in beiden Therapiearmen). Obgleich nicht statistisch signifikant, betrug der Unterschied im OS numerisch über 10 Monate zugunsten der Hochdosistherapie. Hierbei sei angemerkt, dass im konventionellen Rd-Arm in weiteren Therapielinien insgesamt 21% mehr Patienten doch noch eine HDT erhielten als im HDT-Arm. Die Therapie in dieser Studie und die Ergebnisse sind schwer in die aktuelle Therapielandschaft zu integrieren, da – im Gegensatz zur Studienpopulation – aktuell bis zum ersten Rezidiv die meisten Patienten mit Lenalidomid (mit oder ohne Dexamethason) vorbehandelt sind und somit die alleinige Rd-Therapie als Alternative im Rezidiv in der Regel nicht zur Verfügung steht. Andere Therapiealternativen sind jedoch für die Patienten meist aufwändiger, aufgrund regelmäßiger subkutaner oder intravenöser Medikation.

Kriterien für Salvage-HDT

Bisher war ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Wahl der Salvage-HDT die Dauer der Remission nach der ersten Hochdosistherapie. So wurden Patienten mit einer langen Remission nach der ersten Hochdosistherapie im Rezidiv nochmals transplantiert, weil sie in besonderem Maße von einer erneuten Hochdosistherapie profitierten. Baertsch et al. konnten nun zeigen, dass auf der anderen Seite auch Patienten mit konventioneller Therapie in größerem Maße profitieren, wenn diese zuvor eine lange Remission nach HDT hatten.

CARTITUDE-4-Studie

Darüber hinaus gab es eine Reihe weiterer Studien zu CAR-T-Zellprodukten. Die CAR-T-Zelltherapie mit Cilta-Cel oder Ide-Cel zeigten in späten Therapielinien eine sehr hohe Effektivität, was

dazu führte, dass diese Substanzen in den vergangenen Jahren auch in früheren Therapielinien getestet wurden, und bereits vor dem hier berichteten ASH-Kongress publiziert wurden. So wurde beim ASCO 2023 die sogenannte CARTITUDE-4 Studie präsentiert, in der Cilta-Cel bei Patienten mit 1–3 Vortherapien randomisiert verglichen wurde gegen eine „standard of care“-Therapie (ASCO 2023, Binod D et al. LBA #106; ASH 2023, Sidiqi MH et al. Session #4866).

CARTITUDE-2-Studie

Hillengass et al. präsentierten nun noch mal die Ergebnisse der Phase-II-CARTITUDE-2-Studie, die Cilta-Cel in der Kohorte A ebenfalls bei 1–3 Vortherapien testete, und in der Kohorte B bei Patienten mit einem frühen Rückfall nach Erstbehandlung (ASH 2023, Hillengass J et al. Session #1021).

Frühes Rezidiv

„Früher Rückfall“ in diesem Zusammenhang bedeutete 12 Monate nach Beginn der Erstbehandlung bzw. 12 Monate nach Hochdosistherapie. Die Patienten in dieser Kohorte B haben einen besonderen therapeutischen Bedarf, da nach einer wirksamen Erstbehandlung ein Rückfall innerhalb von 12 Monaten eine besondere therapeutische Herausforderung darstellt. In der von Hillengass et al. präsentierten Analyse wurden 19 Patienten mit diesem Charakteristikum untersucht. Auffallend hierbei war, dass nur 3 von diesen 19 Patienten initial eine Hochrisikozytogenetik hatten. Das heißt, der überwiegende Teil dieser Patienten wäre/war bei Erstdiagnose genetisch als Standardrisiko bezeichnet worden. Von diesen Patienten, die nach Erstlinienbehandlung innerhalb von 12 Monaten einen Rückfall erlitten, waren nun mit einer alleinigen Cilta-Cel Behandlung nach 24 Monaten noch 73,3% rückfallfrei am Leben. Hier scheint also eine besondere Wirksamkeit dieses CAR-T-Zellprodukts zu bestehen.

Bispezifische Antikörper

Als weitere erfolgversprechende Immuntherapien wurde eine große Zahl an Studien zu bispezifischen Antikörpern präsentiert, meist zu bispezifischen Antikörpern mit dem Zielantigen BCMA wie Teclistamab oder Elranatamab.

MagnetisMM-3-Studie Update

In der MagnetisMM-3-Studie wurde Elranatamab als Monotherapie bei Patienten mit im Median 5 Vortherapien getestet [6]. Es wurden 123 Patienten in die Studie eingeschlossen. Tomasson et al. haben nun ein Update präsentiert: Es zeigt sich weiterhin ein über 60%iges Ansprechen mit einer Rate von 56,1% der Patienten mit sehr gutem Ansprechen (mindestens VGPR). Deutlich länger als bisher zeigte sich das PFS mit im Median 17,2 Monaten. In der Subgruppenanalyse wurden Gruppen von Patienten mit Hochrisikoveränderungen (Hochrisikogenetik, extramedulläre Erkrankung, hohe Tumorlast mit mehr als 50% Plasmazellen im Knochenmark, penta-refraktäre Patienten) untersucht. Hier zeigte sich mit Elranatamab ein gutes Ansprechen der Patienten, welches vergleichbar war zur Gesamtgruppe. Das schlechteste Ansprechen wurde bei Patienten mit extramedullärer Erkrankung beobachtet. Aber selbst hier betrug die ORR noch 47,4%. Diese positiven Ergebnisse betrafen in der vorliegenden Analyse jedoch fast ausnahmslos Patienten mit einem zusätzlichen ISS 1 oder 2. Patienten mit einem ISS 3 und den o. g. Hochrisikoveränderungen zeigten kein oder nur minimales Ansprechen. Möglicherweise ist dieses Phänomen der geringen Patientenzahl in der jeweiligen Subgruppe geschuldet (ASH 2023, Tomasson M et al. Abstr. #3385).

Hohe Infektionsrate

Erneut zeigte sich allerdings auch hier ein wesentliches Problem der bispezifischen Antikörper, nämlich die hohe Rate an Infektion, die in Bezug auf alle Grade ca. 70% der Patienten und bezüglich schwerer Infektionen Grad III/IV 40,7% der Patienten betraf.

MonumenTAL-1-Studie

Neben den gegen BCMA gerichteten Ansätzen wurden aber auch weitere Daten zu bispezifischen Antikörpern, die gegen andere Oberflächenantigene wie z. B. gegen das Antigen GPRC5D (Talquetamab) gerichtet sind, präsentiert. Talquetamab wurde in der MonumenTAL-1 Studie untersucht, einer Phase 1/2 Studie. Die Besonderheit der Präsentation von Jakubowiak et al. war eine Analyse der Patienten, die bereits eine Vorbehandlung mit einer T-Zell-zielgerich-

Die Remissionsdauer nach der ersten HDT ist nicht nur ein Kriterium für die Wahl der Salvage-HDT. Auch Patienten mit konventioneller Therapie profitieren mehr, wenn die Remissionsdauer nach HDT lang ist.



teten Therapie hatten, also CAR-T-Zellen oder BCMA-gerichtete bispezifische Antikörper. Diese Analyse ist in hohem Maße für die zukünftige therapeutische Beurteilung wichtig, da wir mittlerweile mehrere zugelassene BCMA-gerichtete Therapien haben und sich zunehmend die Frage nach der optimalen Therapie-Sequenz stellt. Ein anderes Zielantigen impliziert hier die Chance einer erneuten Wirksamkeit bei ähnlichem Wirkmechanismus, nämlich die gleichzeitige Kopplung an ein Plasmazell-assoziiertes Oberflächenantigen und an ein Oberflächenantigen der T-Zellen. In der Analyse zeigte sich, dass das Ansprechen auf Talquetamab mono nach einer Vorbehandlung mit einer T-Zell-gerichteten Therapie vergleichbar dem Ansprechen ohne eine solche Vortherapie ist. Insbesondere eine Vorbehandlung mit BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen scheint das Ansprechen der Patienten auf Talquetamab mit einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 72,9 % nicht negativ zu beeinflussen. Etwas anders sieht es nach einer Vortherapie mit BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpern aus. Hier war das Ansprechen mit 56,5 % gegenüber den Patienten, die keine Vortherapie mit einer T-Zell-gerichteten Therapie erhalten hatten, vermindert – obgleich das Ansprechen in späteren Therapielinie mit einer alleinigen subkutanen Monotherapie mit nahezu 60 % immer noch überzeugend ist, insbesondere da der überwiegende Teil der Patienten (47,8 %) ein sehr gutes Ansprechen (mindestens sehr gutes partielles Ansprechen [VGPR]) erreichte (ASH 2023, Jakubowiak A et al. Abstr. #3377).

Therapieentwicklung

Insgesamt zeigte sich beim diesmaligen ASH Kongress das Potenzial der Erstlinienbehandlung mit konventionellen, bereits etablierten Therapien, auch ohne moderne Immuntherapien wie CAR-Ts oder bispezifische Antikörper. Andererseits haben sich die Daten zu diesen Immunthe-

rapien weiter konsolidiert, sodass sich Zeitpunkt und Möglichkeiten des Einsatzes weiter – insbesondere auch im täglichen Routineeinsatz – konkretisieren.

Nebenwirkungen unter Immuntherapie

Ein besonderer Punkt der Behandlung mit Immuntherapien ist das therapiebedingte Auftreten von schwerwiegenden Infektionen aufgrund einer sich verlässlich entwickelnden Hypogammaglobulinämie. Diese ist grundsätzlich mit der Gabe von polyklonalen Immunglobulinen substituierbar. Es existieren bereits entsprechende Anmerkungen in europäischen Leitlinien. Zu beachten ist im konkreten Fall allerdings die fehlende Zulassung dieser Präparate in der Primärprophylaxe.

Bispezifische Antikörper in der Monotherapie

Abgesehen hiervon sind die nun vorhandenen und zugelassenen bispezifischen Antikörperpräparate auch als Monotherapie hochgradig wirksam. Die aktuelle Weiterentwicklung dieser Therapien betrifft den Einsatz in früheren Therapielinien bis hin zur Erstlinientherapie und – insbesondere mit Blick auf die bispezifischen Antikörper – die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten, die bereits in einer sehr großen Zahl von Studien untersucht werden, sowohl in Kombination mit CD38-Antikörpern oder Immunmodulatoren als auch mit vielen anderen Präparaten.

Trotz der vielen wertvollen, neuen Erkenntnisse verbleibt für künftige Treffen eine Vielzahl spannender Fragen in diesem dynamischen Feld zu beantworten. ■

Literatur finden Sie bitte hier:



Korrespondenzadressen:

Dr. med. Hans Salwender
 Sektionsleiter Hämatologie AK Altona
 Sektionsleiter Multiples Myelom AK St. Georg
 Asklepios Tumorzentrum Hamburg
 Paul-Ehrlich-Straße 1, 22763 Hamburg
 H.Salwender@asklepios.com

Dr. med. Jakob von Herder
 Facharzt für Innere Medizin
 Asklepios Tumorzentrum Hamburg
 Paul-Ehrlich-Straße 1
 22763 Hamburg