

Update Hämatologie

Aktuelle Daten zum multiplen Myelom

Im vergangenen Jahr gab es auf den entsprechenden Kongressen (ASH, EHA, ASCO) eine große Zahl neuer Daten zu Therapien des multiplen Myeloms, die unmittelbaren Einfluss auf unser tägliches Handeln hatten bzw. in Kürze haben werden. Neben den verschiedenen Kombinationstherapien mit CD38-Antikörpern liegt der zweite Schwerpunkt auf neuen zielgerichteten Therapien, die überwiegend gegen das BCMA (B-cell maturation antigen) gerichtet sind und insbesondere zur Behandlung des späteren Rezidivs eine Bereicherung darstellen.

Dr. Hans Salwender, Hendrik Brockhoff, Hamburg

Erstlinientherapie: Gute Daten für die Kombination mit einem CD38-Antikörper

Für ältere Patienten bzw. Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, stehen derzeit mehrere zugelassene Optionen zur Verfügung: die seit vielen Jahren etablierten Kombinationen aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP), Revlimid und Dexamethason (Rd) sowie Bortezomib Revlimid und Dexamethason (VRD). Seit wenigen Jahren werden diese Kombinationen um den CD38-Antikörper Daratumumab erweitert und dadurch deren Wirksamkeit signifikant gesteigert. Bezogen auf das progressionsfreie Überleben (PFS) sticht hierbei die Kombination aus Daratumumab, Revlimid und Dexamethason (DRd) heraus.

Hierzu gab es beim vergangenen ASH-Kongress im Dezember 2020 ein Update (*Kumar et al. Abstract 2276*). In dieser Studie wurde DRd gegen Rd randomisiert untersucht. Auch nach 48 Monaten Follow-up war das mediane PFS für DRd noch nicht erreicht. 60% der Patienten waren weiterhin rezidivfrei am Leben. Auch der Standardarm mit Rd war mit einem medianen PFS von 34 Monaten erfreulich erfolgreich. In der Subgruppen-Analyse zeigte sich, dass der Vorteil

im medianen PFS in allen untersuchten Subgruppen besteht, einschließlich Patienten mit Hochrisikogenetik oder ISS Stadium III.

Wie in einigen anderen Studien mit CD38-Antikörpern zeigt sich auch hier eine erhöhte Rate an Neutropenie Grad 3/4 (53% versus 37%) und eine höhere Rate an Pneumonien Grad 3/4 (18% versus 11%). Eine hierdurch bedingte höhere Sterblichkeit wurde nicht beschrieben. Die längere Behandlungszeit mit DRd versus Rd (42,8 Monate versus 22,6 Monate) spricht insgesamt für eine gute Verträglichkeit. Das mediane PFS in den alternativen zugelassenen Therapiekombinationen wird mit maximal 36 Monaten angegeben.

Hochdosistherapie plus autologe Stammzelltransplantation

Bei diesen sehr erfreulichen Ergebnissen mit konventioneller Therapie stellte sich die Frage nach der Notwendigkeit einer Hochdosistherapie. Hierzu wurden gerade beim vergangenen ASH-Kongress drei verschiedene, große Studien präsentiert, die die Überlegenheit der Hochdosis-Melphalan-Therapie mit autologer

Stammzell-Transplantation gegenüber einer Therapie mit konventionellen, neuen Substanzen belegt.

Als erstes sei hier die FORTE-Studie genannt (*Gay et al. Abstract 141*), in der 12 Zyklen Carfilzomib, Revlimid und Dexamethason (KRD) randomisiert verglichen wurden mit 8 Zyklen KRD plus Stammzelltransplantation. Anschließend erfolgte eine randomisierte Erhaltungstherapie mit Carfilzomib plus Revlimid versus Revlimid Mono.

Obwohl die erste Analyse der MRD-Negativität vor Erhaltungstherapie keinen signifikanten Unterschied erbrachte, zeigte sich bei der aktuellen Analyse ein signifikanter Unterschied bezogen auf die MRD-Negativität, die nach einem Jahr noch fortbestand, sowie beim PFS nach 36 Monaten (78% versus 66%; $p=0,02$).

Diese Studie zeigt eindrucklich, dass MRD-Negativität nicht gleich MRD-Negativität ist, bzw. die alleinige MRD-Bestimmung am Ende der intensivierten Therapie die PFS-Analyse nicht ersetzt. Das heißt, dass auch bei gleicher Rate an MRD-Negativität die Hochdosistherapie eine anhaltendere Wirkung zeigt.

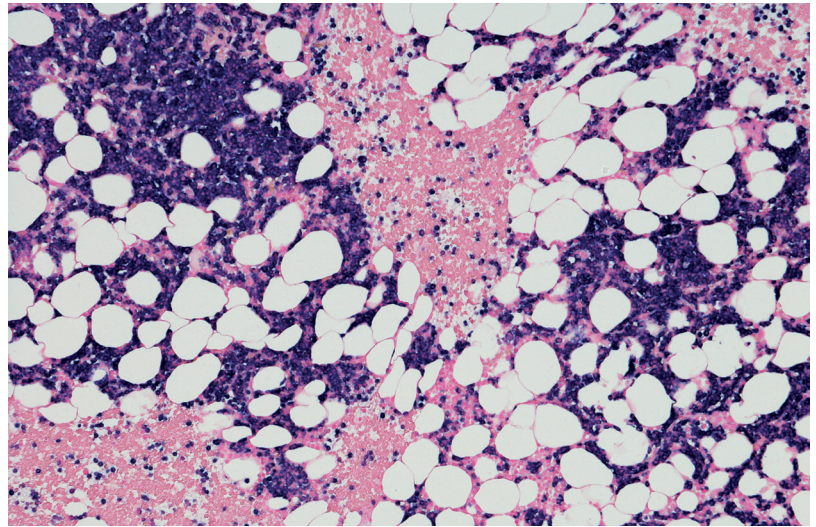
Bei der zweiten Randomisation, Carfilzomib plus Revlimid (KR) versus Revlimid Mono (R) als Erhaltungstherapie, zeigte sich, dass beide Therapien in der Lage waren, die MRD-Negativitätsrate weiter zu verbessern. Während der Erhaltungstherapie wurden im KR-Arm 46% der Patienten, die vor Beginn der Erhaltungstherapie noch MRD-positiv waren, MRD-negativ. Im Revlimid-Mono-Arm waren dies immerhin auch 32%. Dieser Unterschied war aber signifikant.

Darüber hinaus zeigte sich in der EMN02-Studie (*Cavo et al. Abstract 142*) ein Überlebensvorteil der Hochdosistherapie gegenüber einer konventionellen Therapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP). Studien zum Vergleich zwischen Hochdosistherapie und konventioneller Therapie stellen meist nicht wirklich einen Vergleich zwischen Hochdosis- versus keine Hochdosistherapie dar, sondern meist nur den Vergleich frühe Hochdosis- versus Hochdosistherapie im Rezidiv, da diese Therapie den Patienten regelmäßig nach Versagen der konventionellen Therapie angeboten wird. Hierzu zeigte die EMN02-Studie mit einem ca. 7-jährigen Follow-up einen Überlebensvorteil von 69% versus 58% für die Hochdosistherapie upfront.

Ergänzt wurden diese Daten durch die Studie IFM 2009 (*Abstract 143*), in der ebenfalls mit einem fast 8-jährigen Follow-up die Überlegenheit einer Hochdosistherapie (HDT) gezeigt wurde (5 Zyklen Bortezomib, Revlimid und Dexamethason (VRD) plus HDT versus 8 Zyklen VRD). Die Überlegenheit zeigte sich im medianen PFS, das Gesamtüberleben war vergleichbar.

Auch wenn im konventionellen Therapiearm mit verzögerter Hochdosistherapie im Rezidiv ein vergleichbares Gesamtüberleben erreicht werden konnte, raten die Autoren zur Upfront-Hochdosistherapie, da sich hierdurch 35% der Patienten auch nach 8 Jahren noch in erster Remission befanden. Darüber hinaus zeigte sich durch die frühzeitige Hochdosistherapie eine höhere Rate an MRD-Negativität ohne erhöhte Rate an sekundären Malignomen.

Die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation stellt somit auch weiterhin die Standard-Erstlinientherapie für geeignete Patienten dar.



Knochenmarks-Biopsie: Myelomzellen unter dem Mikroskop

Hochdosistherapie plus CD38-Antikörper effektiv

Die besten Therapieergebnisse lassen sich allerdings nicht durch Hochdosistherapie oder neue Substanzen erreichen, sondern in der sinnvollen Kombination aus beiden Therapiemöglichkeiten. Dies wurde eindrucksvoll durch die CASSIOPEIA-Studie (*Moreau et al. Lancet 2019*) gezeigt. Die Patienten erhielten alle eine Hochdosistherapie und eine Induktion sowie eine Konsolidierungstherapie mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTD) und zusätzlich randomisiert den CD38-Antikörper Daratumumab. Durch die Hinzunahme des Antikörpers wurde die MRD-Negativitätsrate nach Konsolidierung (64% versus 44%) und das PFS nach 18 Monaten (93% versus 85%) verbessert. Aufgrund dieser Studie erhielt diese Kombination für jüngere, Hochdosis-geeignete Patienten die Zulassung.

Polyneuropathie: Mit empfohlener Dosisreduktion gut zu managen

Trotz der zweifelsfreien Überlegenheit gibt es bei vielen Kollegen Vorbehalte bezüglich der Polyneuropathie aufgrund der Kombination zweier neurotoxischer Substanzen (Bortezomib und Thalidomid). Beim vergangenen ASH-Kongress befasste sich nun eine Arbeit mit dem Thema Polyneuropathie im Rahmen dieser Studie (*Fokkema et al. Abstract 2296*). In der CASSIOPEIA-Studie fanden sich 9% der Patienten mit Grad 3/4 PNP. In der Untersuchung von Fokkema zeigte



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



Hendrik Brockhoff
Arzt der Sektion Hämatologie/Multiples
Myelom, Asklepios Klinik Altona,
Tumorzentrum Asklepios Hamburg

sich allerdings, dass über 40% der Patienten nicht die im Studienprotokoll empfohlene Dosisreduktion von Bortezomib oder Thalidomid bei Auftreten einer Polyneuropathie erhalten hatten. Darüber hinaus zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von höhergradigen PNP bei Patienten, die bereits bei Studieneinschluss eine Grad 1 PNP hatten (75% versus 34%). Bei Berücksichtigung der empfohlenen Dosisreduktion und zurückhaltendem Einsatz bei Patienten, die bereits eine PNP vor Therapie haben, erscheint eine Therapie mit Dara-VTD risikoarm durchführbar zu sein.

Als Alternative kommt die, bisher nicht zugelassene, Therapiekombination mit Revlimid infrage, die in der sog. GRIFFIN-Studie verwendet wurde: Hier erhielten alle Patienten eine Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation und randomisiert entweder als Induktion und Konsolidierung die Kombination aus Daratumumab, Revlimid, Bortezomib und

Dexamethason (D-RVD) und eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab und Revlimid (DR) oder Induktion und Konsolidierung mit RVD und Erhaltungstherapie mit Revlimid mono.

In der initialen Auswertung dieser Studie mit einem Follow-up von 13,5 Monaten ergab die Hinzunahme von Daratumumab eine signifikante Verbesserung der sCR-Rate am Ende der Konsolidierung (42,4% versus 32,0%). Mit einem Follow-up von 22,1 Monaten zeigte D-RVD versus RVD eine Verbesserung der MRD-Negativitätsrate, ebenfalls am Ende der Konsolidierung (51,0% versus 20,4%). Die PFS-Rate nach 24 Monaten betrug 95,8% versus 89,8%.

Bei der aktuellen Präsentation beim ASH 2020 zeigte sich nun eine zunehmende Verbesserung der Remission auch unter der Erhaltungstherapie. Nach 12 Monaten Erhaltungstherapie war die MRD-Negativitätsrate im D-RVD-Arm 62,5% versus 27,2% mit RVD allein. Dieser Vorteil bestand bei nahezu allen Subgruppen. Allenfalls die Gruppe der Patienten mit Hochrisikogenetik hatte einen geringeren Nutzen.

Die Polyneuropathie unter diesem Therapieregime betrug 65% für alle Grade und 7% für PNP Grad 3/4. Darüber hinaus zeigte sich unter der Hinzunahme von Daratumumab eine erhöhte Rate an Neutropenie (Grad 3/4: 43% versus 24%) und der Infektionen der oberen Atemwege (Grad 3/4: 5% versus 2%).

Insgesamt erscheint somit die Kombination aus Daratumumab und RVD eine sinnvolle Option im Zusammenhang mit einer Hochdosischemotherapie zu sein. Einschränkend sei erwähnt, dass es sich bei der letztgenannten Studie um eine Phase-II-Studie mit „nur“ 207 Patienten handelt. Die bisherigen Wirksamkeits-Parameter, aber auch die Rate an PNP, sind vergleichbar mit der Kombination aus Daratumumab und VTD.

Rezidiv: Optionen für Patienten mit Revlimid- oder Lenalidomid-Refraktärität

In den vergangenen Jahren wurden zunehmend mehr Patienten bereits in der ersten Linie mit Revlimid bis zum Progress behandelt (ältere Patienten mit Revlimid und Dexamethason, jüngere mit Revlimid-Erhaltungstherapie nach Hochdosis). Andererseits waren die meisten Rezidivtherapien Revlimid-basiert oder zeigten bei Revlimid-refraktären Patienten eine verminderte Effektivität (z.B. Carfilzomib/Dexamethason). Zur Lösung dieses Problems wurden im vergangenen Jahr eine ganze Reihe von Studien präsentiert mit Kombinationen, die kein Revlimid enthalten und insbesondere für die Zielgruppe der Revlimid-Vorbehandelten eine Bereicherung darstellen.

Als erstes sei hier die CANDOR-Studie (*Dimopoulos et al. Abstract 2325*) genannt, deren Update beim ASH-Kongress im Dezember präsentiert wurde. Bei dieser Studie erhielten alle Patienten Carfilzomib 56mg/m² und Dexamethason bis zum

Progress, und randomisiert hierzu Daratumumab. Bei der aktuellen Analyse mit einem Follow-up von 27 Monaten zeigte sich ein Unterschied im PFS von 28,6 versus 15,2 Monaten. Bei der besonders relevanten Subgruppe der Patienten mit Lenalidomid-Refraktärität betrug das PFS 28,1 versus 11,1 Monate. Auch Patienten mit Hochrisikogenetik profitierten durch die Hinzunahme des CD38-Antikörpers (PFS: 15,6 versus 5,6 Monate).

Im ersten Moment sah es wie ein Ungleichgewicht der Todesfälle unter Therapie aus, mit 8,8% versus 4,6%. Betrachtet man jedoch die unterschiedliche Behandlungsdauer (18,3 Monate versus 9,3 Monate), nivelliert sich dieses Verhältnis. Diese Kombination wurde bereits im Dezember für Patienten mit einer Vortherapie zugelassen.

Eine nahezu identische Studie wurde mit dem zweiten in Deutschland zugelassenen CD38-Antikörper (Isatuximab)

durchgeführt (*IKEMA-Studie, Moreau et al. Future Onkol. 2020*). Auch in der Kombination Isatuximab, Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS gegenüber Carfilzomib und Dexamethason allein.

Pomalidomid/CD38-Antikörper-Kombination im späteren Rezidiv

Für tendenziell etwas spätere Rezidive bieten sich auch Kombinationen mit Pomalidomid und Dexamethason an. Hierzu wurde ein Update der Apollo-Studie beim ASH 2020 präsentiert (*Dimopoulos et al. Abstract 412*). In dieser Studie erhielten alle Patienten Pomalidomid und Dexamethason (Pd) sowie randomisiert den CD38-Antikörper Daratumumab (DPd). In dieser Studie wurde der Antikörper subkutan eingesetzt, was die Applikation erheblich erleichtert. Auch die Rate an systemischen Injektions-/Infusionsreaktionen war durch die subkutane Gabe geringer (5%, alle Grad 1/2) als in vergleichbaren Studien mit i.v.-Gabe.

Mit DPd war das mediane PFS gegenüber Pd verlängert (12,4 vs. 6,9 Monate, signifikant). Der Vorteil bestand auch bei Lenalidomid-refraktären Patienten (medianes PFS 9,9 vs. 6,5 Monate). Des Weiteren waren durch die Hinzunahme des Antikörpers die tiefen Remissionen vermehrt (>VGPR 51% versus 20%). In der Subgruppen-Analyse zeigte sich ein Nutzen insbesondere für Patienten mit ISS-Stadium 1 oder 2 sowie für genetisch Standard-Risiko-Patienten. Mit der Antikörperkombination zeigte sich eine erhöhte Rate an Pneumonien (15% versus 8%), welche jedoch nicht zu einer vermehrten Mortalität führte.

Zu dieser Studie gibt es ebenfalls eine Parallelstudie mit dem alternativen CD38-Antikörper Isatuximab (*ICARIA-Studie, Richardson et al. Future Oncol 2018*), die ebenso eine Überlegenheit durch die Hinzunahme des CD38-Antikörpers zeigte. Bei Patienten, die in der letzten Therapielinie vor Studieneinschluss refraktär auf Revlimid wurden, konnte der Nutzen der Dreierkombination mit einer Hazard Ratio von 0,50 eindrucksvoll belegt werden.

Der Nutzen zeigte sich auch in den meisten Subgruppen, u.a. bei Patienten mit Hochrisikogenetik mit einer Hazard Ratio von 0,66. Dieser war

aber aufgrund der begrenzten Patientenzahl in der Subgruppe nicht signifikant.

Die Kombination aus Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason ist bereits seit einiger Zeit zugelassen. Allerdings war Isatuximab bisher außerhalb von Studien oder einem speziellen Härtefall-Programm nicht verfügbar. Dies wird sich im Frühjahr 2021 ändern.

Insgesamt erscheint aufgrund der o.g. Daten somit die Hinzunahme eines CD38-Antikörpers in nahezu allen Kombinationstherapien sinnvoll. Das wirft ein Problem auf, welches wir vor wenigen Jahren bei der Therapie mit Revlimid hatten: Dass nämlich die meisten Therapiekombinationen Revlimid enthielten, die entsprechenden randomisierten Zulassungsstudien Patienten, die auf Revlimid refraktär waren, aber ausschlossen und somit deren Aussagekraft bei diesen Patienten begrenzt ist.

Wiederholter bzw. sequenzieller Einsatz eines CD38-Antikörpers sinnvoll?

So sehen wir nun auch bei den o.g. Daten das Problem, dass wir in verschiedensten Therapielinien Studien haben, die den Nutzen einer zusätzlichen CD38-Antikörpergabe zeigen, aber die entsprechenden Studien regelhaft Patienten ausschlossen, die bereits CD38-Antikörper-refraktär waren. Wir stehen nun vor der Frage, ob der Einsatz eines CD38-Antikörpers nach Therapieversagen desselben bzw. eines anderen CD38-Antikörpers sinnvoll ist. Notwendig sind nun entsprechende Studien, die diese Fragestellung beleuchten.

Bis wir diese Daten haben, sind verschiedene Studien, die 2020 präsentiert wurden und ohne CD38-Antikörper auskamen, um so spannender. Hier sei zum einen eine Studie von Mateos et al.

Multiple Myelom in Zahlen

Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 41% (Männer) bzw. 40% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 48% (Männer) bzw. 45% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 31% (Männer) bzw. 30% (Frauen).

Quelle: www.onkopedia.de

genannt, die die Hinzunahme von Cyclophosphamid zur Kombination aus Carfilzomib und Dexamethason (KCD) untersuchte. Seit vielen Jahren kombinieren wir die unterschiedlichsten Substanzen mit Cyclophosphamid in der Hoffnung, die Wirkung zu verstärken (Pomalidomid und Dexamethason; Bortezomib und Dexamethason; Revlimid und Dexamethason usw.). In der Regel sind diese Kombinationen nicht zugelassen.

CD38-Antikörper-freie Regime im Test

Diese KCD versus KD-Studie wurde ebenfalls beim ASH 2020 präsentiert (*Mateos et al. Abstract 415*). Als weitere CD38-Antikörper-freie Alternative sei die sogenannte BOSTON-Studie genannt, die beim ASCO 2020 präsentiert wurde und in der Selinexor, als bisher nicht zugelassene, neue Substanz, eingesetzt wurde in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

KCD vs. KD-Studie: In der Phase-II-Studie von Mateos et al. wurden 198 Patienten eingeschlossen, die alle wöchentlich 70mg/m² Carfilzomib und Dexamethason erhielten, und randomisiert zusätzlich Cyclophosphamid 300mg/m² wöchentlich. Das mediane PFS war in der Dreierkombination um 5,5 Monate gegenüber der Zweierkombination verlängert, jedoch – möglicherweise aufgrund der geringen Patientenzahlen – nicht signifikant. Nicht unterschiedlich war das Ansprechen auf die Therapie in beiden Armen.

Für die in diesem Kontext besonders relevante Subgruppe, die refraktär auf immunmodulatorische Substanzen wie Revlimid war, zeigte sich allerdings ein besonders großer Nutzen mit einem PFS von 26,2 versus 9,3 Monate, welcher auch signifikant war. Durch die Hinzunahme des Cyclophosphamids zeigte sich eine erhöhte Rate an Grad 3/4-Neutropenien mit 13% versus 7%, bei allerdings vergleichbarer Rate an Infektionen. Diese Kombination, die wiederum prinzipiell nicht zugelassen ist, wäre nun denkbar für die Revlimid-refraktären Patienten, bei denen man einen CD38-Antikörper vermeiden möchte.

BOSTON-Trial: In dieser Studie wurde Selinexor als Substanz einer gänzlich neuen Wirkstoffklasse (Exportin-1-Inhibitor) mit neuem Wirkprinzip eingesetzt. Mit der in den USA zugelassenen zweimal wöchentlichen, oralen Gabe wurde über

eine Reihe von Nebenwirkungen berichtet, z.B. gastrointestinal oder auch eine Verschlechterung des Allgemeinzustands, die den Einsatz dieser Substanz einschränken. Bei der hier präsentierten Studie (*Dimopoulos et al. ASCO 2020*) wurde Selinexor zusammen mit Bortezomib und Dexamethason (SVd) einmal wöchentlich eingesetzt. Die Standardtherapie im Kontrollarm bestand aus Bortezomib und Dexamethason in üblicher Dosierung 2x wöchentlich. Betrachtet man die Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, so zeigt sich die höhere Wirksamkeit mit SVd gegenüber Vd dahingehend, dass mehr Patienten im Vd-Arm die Therapie aufgrund einer Progression abbrechen mussten (34% versus 52%). Andererseits zeigt sich eine erhöhte Abbruchrate aufgrund von Toxizität mit SVd (17% versus 11%). Das mediane PFS war im SVd-Arm um viereinhalb Monate länger (13,93 versus 9,46 Monate).

Der Nutzen war auch in den meisten Subgruppen zu sehen, insbesondere auch bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik mit einer Hazard ratio von 0,67. Ebenso wurde die Zeit bis zur nächsten Therapie verlängert (16,1 versus 10,8 Monate). Mit der bisher begrenzten Nachbeobachtungszeit war noch kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zu erkennen. Bei subkutaner Gabe des Bortezomibs war durch die wöchentliche Gabe von Selinexor, Bortezomib und Dexamethason die Polyneuropathie-Rate gegenüber der Gabe 2x pro Woche von Bortezomib und Dexamethason vermindert (PNP alle Grade: 32,3% vs. 47,1%, Grad 3/4: 4,6% versus 8,8%).

Die Dreierkombination war insgesamt toxischer. Bei den Nebenwirkungen sei eine höhere Rate an Zytopenien unter SVd erwähnt (z.B. Thrombozytopenie Grad 3/4: 39,5% vs. 17,2%; Grad >3 Blutung: 2,1% versus 1,0%). Des Weiteren zeigte sich eine erhöhte Rate an Fatigue Grad 3/4 (13,3% versus 1,0%), ebenfalls vermehrt traten Übelkeit/ Erbrechen, Schwäche, Diarrhoe, Gewichtsverlust und Katarakt auf. Zweifelsfrei schränken die Nebenwirkungen die Begeisterung für diese Therapie ein, dennoch stellt diese Substanz mit ihrem komplett neuen Wirkprinzip eine grundsätzliche Bereicherung der Therapiemöglichkeiten dar.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien

Der größte Schwerpunkt der Entwicklung bei der Therapie des multiplen Myeloms im letzten Jahr betraf verschiedene immunologische Therapien, die überwiegend gegen BCMA (B-cell maturation antigen) gerichtet sind. Hier seien genannt Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zellen. Die Monotherapie mit dem ersten BCMA-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab mafodotin ist bereits zugelassen für Patienten nach 4 Vortherapien. Die Haupt-Nebenwirkung ist hierbei eine Keratopathie der Augen, was eine regelmäßige ophthalmologische Kontrolle notwendig macht.

Komplett neues Wirksystem gut kombinierbar

Auch wenn die Gesamtansprechraten mit ca. 35% und das mediane PFS mit 4 Monaten recht übersichtlich erscheinen, liegen diese Werte auf dem Niveau einer Monotherapie mit Daratumumab oder einer Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in entsprechend fortgeschrittenen Therapielinien. Da es sich bei Belantamab mafodotin um eine Therapie mit komplett neuem Wirkprinzip handelt, sollte diese Therapie mit anderen Substanzen gut kombinierbar sein, was bereits eine Reihe früher Therapiestudien vermuten lässt. Hiervon werden wir 2021 sicherlich noch deutlich mehr Daten sehen. Ein zunehmender Einsatz in Kombination oder früheren Therapielinien ist zu erwarten.

Beeindruckende Ergebnisse in Phase-I-Studien

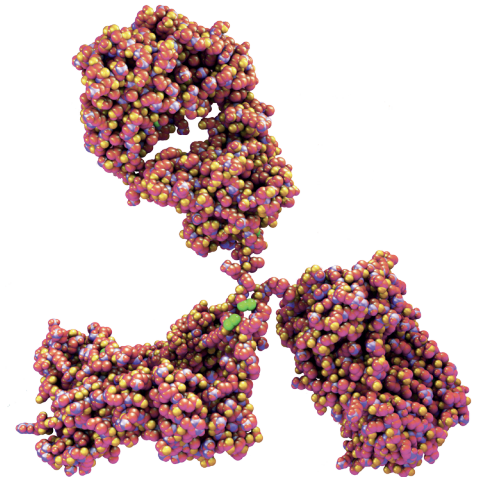
Beim ASH 2020 wurde eine große Zahl CAR-T-Zell- und bispezifische Antikörper-Studien präsentiert – allerdings ganz überwiegend Phase-I-Studien. Die bisherigen Ergebnisse, insbesondere in

Anbetracht der meist intensiven Vortherapien, sind durchaus beeindruckend.

Das Problem bei diesen frühen Therapiestudien ist, dass man nur sehr begrenzte Schlüsse auf die Wirksamkeit in der klinischen Praxis ziehen kann. Als Beispiel sei hier die Entwicklung des o.g. Belantamab mafodotin genannt. Zeigte sich in der Phase-I-Studie noch ein Gesamtansprechen von 60% und ein PFS von 12,0 Monaten (*Trudel et al. Blood Cancer J. 2019*), sah es in der Phase-II-Studie (*Lonial et al. ASCO 2020*) mit einem Gesamtansprechen von 35% und einem PFS von ca. 4 Monaten deutlich anders aus. Eine Erklärung ist, dass die Patienten in der Phase-II-Studie stärker vorbehandelt waren, insbesondere waren weitaus mehr Patienten refraktär auf CD38-Antikörper. Dies als Beispiel zeigt, wie in anderen Studien auch, dass die Wirksamkeitsdaten in reiferen (z.B. Phase-III-) Studien ganz relevant von den frühen Studiendaten abweichen können und wie schwer – wenn nicht unmöglich – es ist, Studien mit wenigen Patienten zu vergleichen.

Mit verschiedenen CAR-T-Zell-Produkten werden/wurden nun zwar schon entsprechende Phase-III-Studien durchgeführt, aussagekräftige Daten stehen jedoch noch aus. Diese werden mit größter Spannung erwartet, insbesondere auch mit Blick auf die Toxizität, da es im Zusammenhang mit der CAR-T-Zellen-Therapie, trotz mittlerweile verbesserter Verträglichkeit, immer noch zu vereinzelten Todesfällen kam. Eine kleine Studienauswahl sei hier gezeigt:

Als erstes sei die KarMMa-Studie (*Munshi et al. ASCO 2020, Abstract 8503*) genannt mit dem CAR-T-Zell-Produkt Idecabtagene vicleucel (idecel), ehemals bb 2121. Diese Therapie steht unmittelbar vor der Zulassung,



Neuen Antikörper-Therapien kommt eine immer wichtigere Rolle in der Behandlung des multiplen Myeloms zu.

die wir im Frühjahr 2021 erwarten. Von 158 gescreenten Patienten wurden 128 Patienten mit unterschiedlichen Dosierungen behandelt, 124 Patienten davon erhielten entweder 300 oder 450×10^6 Zellen. Im Median hatten die Patienten 6 vorangegangene Therapielinien erhalten, fast alle Patienten waren refraktär auf CD38-Antikörper sowie 84% triple-refraktär auf die gängigen Substanzklassen. Die behandelten Patienten waren im Median 61, bis maximal 78 Jahre alt. Das Therapieansprechen war dosisabhängig mit 31% der Patienten mit MRD-Negativität unter einer Behandlung mit 300×10^6 , sowie 48% MRD-Negativität mit 450×10^6 CART-Zellen. Das mediane PFS in der Gesamtgruppe betrug 8,8 Monate (5,8 Monate in der 300×10^6 -Gruppe und 12,1 Monate in der 450×10^6 -Gruppe). Patienten, die mindestens eine CR erreichten, hatten ein medianes PFS von 20,2 Monaten. Die CRS (cytokine release syndrome)-Rate stieg mit der CAR-T-Zell-Dosis auf fast 100% in der 450×10^6 -Gruppe (9% Grad 1/2, 6% Grad 3, keine Grad 4/5). Ein Todesfall, CRS-assoziiert, trat in der 300×10^6 -Gruppe auf.

Eine Neurotoxizität trat deutlich seltener auf mit 18% alle Grade, 3% Grad 3, keine Grad 4/5. Weitere häufige Grad >3-Ereignisse betrafen Zytopenien, insbesondere Neutropenie. Innerhalb von 8 Wochen nach der CAR-T-Zell-Infusion traten 5 Todesfälle auf (4%), zwei nach Myelom-Progress sowie ein Patient mit CRS, ein Patient mit Aspergilluspneumonie und ein Patient mit gastrointestinaler Blutung. Ein weiterer Todesfall fand sich 6 Monate nach Infusion mit einer CMV-Pneumonie.

Bispezifische Antikörper als Alternative

Als Alternative zu den CAR-T-Zellen, die wegen der Patienten-individuellen Herstellung einen großen logistischen Aufwand erfordern, wurde eine Reihe von Studien mit bispezifischen Antikörpern präsentiert. Diese binden jeweils an ein Antigen auf den Plasmazellen (meist BCMA) sowie an ein Antigen auf T-Zellen (meist CD3) und verbinden diese, um hiermit einen therapeutischen Effekt auslösen.

Auch die Handhabung der bispezifischen Antikörper erscheint recht vielversprechend, da mehrere Studien bereits mit subkutaner Verabreichung durchgeführt werden.

Als erstes sei die Studie von *Garfall et al.* zu dem Produkt Teclistamab genannt. Es handelt sich um eine Phase-I-Studie mit dem Ziel, die Sicherheit des Medikaments zu ermitteln und die für eine Phase-II-Studie zu empfehlende, optimale Dosis zu ermitteln.

Hierzu wurden verschiedene Dosisstufen untersucht und das Medikament i.v. (n=84) oder subkutan (n=65) eingesetzt. Als die optimale Dosis wurde 1500µg/kg subkutan ermittelt, worauf sich die weiteren Ergebnisse hier beziehen. Diese Dosis erhielten 33 Patienten. Diese Patienten hatten median 5 Vor-

therapien und 85% waren auf 3 Substanzklassen, 36% auf 5 verschiedene Substanzen refraktär. CRS trat in 64% der Patienten auf, alle Grad 1/2. Ein Patient hatte eine Neurotoxizität Grad 1. In dieser Dosisstufe zeigte sich ein Gesamtansprechen von 73% sowie 55% >VGPR. Einschränkend sei erwähnt, dass für die Responsebeurteilung in dieser Dosisstufe nur 22 Patienten mit ausreichender Remissionsuntersuchung präsentiert wurden. Von den 16 Patienten, die in dieser Dosisstufe angesprochen hatten, waren 15 noch progressionsfrei am Leben nach einem medianen Follow-Up von 3,9 Monaten. Insgesamt erscheint die Teclistamab-Monotherapie bei stark vorbehandelten Patienten als hochwirksame und relativ gut verträgliche Therapie, die durch eine subkutane Darreichungsform auch noch komfortabel anzuwenden ist. Gespannt dürfen wir nun auf die Ergebnisse der Phase-II- und -III-Studien mit höheren Patientenzahlen sein.

Effekt von Retreatment bzw. Sequenz-Therapie unklar

Das Problem all dieser Therapien, die BCMA attackieren, ist, wie bei den Therapien in den früheren Linien mit dem CD38, dass die Frage nach Retreatment oder nach der Sequenz der einzelnen Therapien, das heißt Therapie mit BCMA-gerichteter Therapie nach Versagen einer anderen BCMA-gerichteten Therapie, weitestgehend offen ist. Konkret: Senkt eine BCMA-gerichtete Therapie die Wirksamkeit einer Folgetherapie mit einem anderen BCMA-gerichteten Medikament? Auch zu diesem Thema zeigten sich 2020 verschiedene Ansätze: Unter anderem wurden Daten zu CAR-T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern gegen neue, nicht BCMA, Zielantigene präsentiert.

Kurativer Einsatz in früheren Therapielinien möglich?

Obwohl mit den neuen zielgerichteten Therapien, einschließlich CAR-T-Zell-Therapie, wirklich sehr beeindruckende Remissionen, einschließlich MRD-Negativität, erreicht wurden, zeigt sich in den PFS-Kurven keine Plateau – somit auch kein Hinweis auf Heilung (zumindest nicht für einen größeren Teil der Patienten). Es besteht nun die Hoffnung, dass in früheren Therapielinien diese Substanzen eine lang anhaltende Remission, wenn nicht sogar Heilung, erreichen können.

In den frühen Therapielinien müssen sich diese neuen Substanzen, die nicht frei von Nebenwirkungen sind, allerdings gegen ebenfalls sehr wirksame etablierte Kombinationstherapien bewähren, die durchaus auch schon einen erheblichen Anteil an Langzeit-Remission erreichen, z.B. Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation in Kombination mit CD38-Antikörper und wirksamer Erhaltungstherapie.

Alles in allem haben wir bei der Therapie des multiplen Myeloms 2020 erneut einen großen Schritt vorwärts gemacht und werden 2021 hoffentlich die hier aufgeworfenen Fragen beantworten können. ■

*Dr. med. Hans Salwender,
Sektionsleiter Hämatologie AK Altona,
Sektionsleiter Multiples Myelom
AK St. Georg, Hamburg.
Hendrick Brockhoff,
Sektion Hämatologie/Multiples Myelom,
Asklepios Klinik Altona,
Tumorzentrum Asklepios Hamburg.
E-Mail: h.salwender@asklepios.com*