

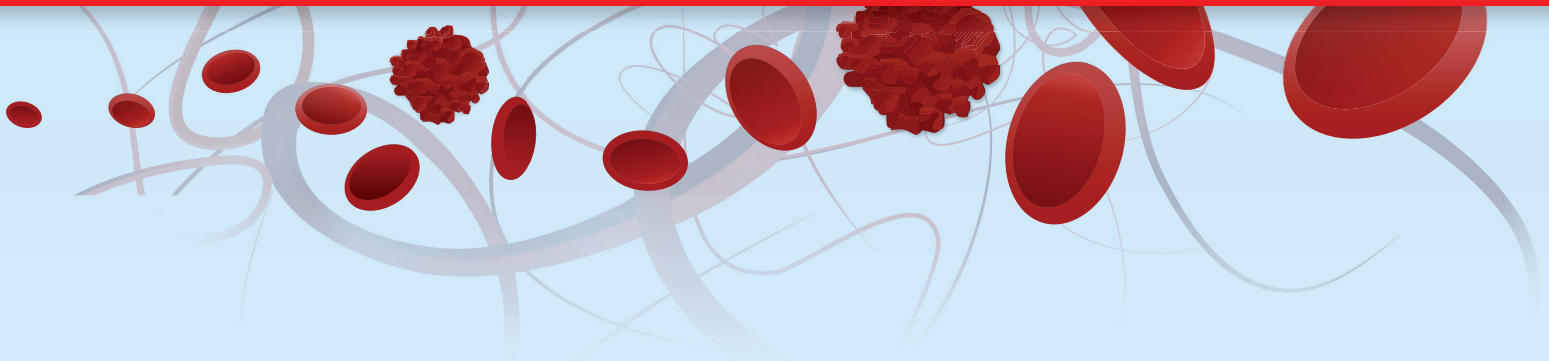


CONGRESS CORE FACTS

hematooncology.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt

September | 2019



IMW 2019

12. bis 15. September, Boston

Multiples Myelom – monoklonale Antikörper und Immuntherapien könnten die Behandlungsparadigmen verändern

Dr. Annamaria Brioli, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena

www.hematooncology.com



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

es ist mir eine Freude, Ihnen einen Überblick zu den interessantesten Beiträgen vom 17. International Myeloma Workshop (IMW), der vom 12. bis 15. September in Boston stattfand, geben zu dürfen.

Der Einsatz neuer, vielversprechender Substanzen und Kombinationstherapien trägt wesentlich dazu bei, das Überleben von MM-Patienten deutlich zu verlängern. Insbesondere innovative Therapieansätze in der Rezidivsituation, wie zum Beispiel die Anwendung von Cereblon-E3-Ligase-Modulatoren, BCL-2-Inhibitoren, CAR-T-Zellen oder BiTe®-Antikörpern, überwindet bisherige Grenzen.

Ich hoffe, Ihnen mit meinem Bericht ein spannendes Update zum Thema MM anbieten zu können, und wünsche Ihnen eine anregende Lektüre.

Mit kollegialen Grüßen



Dr. Annamaria Brioli, Klinik für Innere
Medizin II, Abteilung Hämatologie und
internistische Onkologie,
Universitätsklinikum Jena

Multiples Myelom

Dr. Annamaria Brioli, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie und internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena



Die Behandlung des multiplen Myeloms (MM) befindet sich im Moment in einer Zeit der Transformation und Innovation. Während des diesjährigen International Myeloma Workshops (IMW) in Boston diskutierten die Experten auf diesem Gebiet den aktuellen Wissensstand zum MM und berichteten über die Auswertungen zur Anwendung vieler neuer, interessanter Substanzen und Wirkstoffkombinationen. MM bleibt nach wie vor eine unheilbare Erkrankung. Dennoch ist die Lebenserwartung unserer Patienten dank der Behandlungsfortschritte, neuer Wirkstoffkombinationen und einer verbesserten supportiven Therapie dramatisch gestiegen. Man kann also durchaus hoffnungsvoll in die Zukunft blicken.

❖ Erstlinientherapie

Monoklonale Antikörper in der Erstlinie von transplantationsfähigen Patienten

Prof. Peter Sonneveld vom Erasmus MC Cancer Institute in Rotterdam stellte ein Update zur **CASSIOPEIA-Studie** (NCT02541383) vor [1]. Hier wurde das Induktionsschema Bortezomib+Thalidomid+Dexamethason (VTd) mit VTd+Daratumumab (D-VTd) verglichen. Dabei lag der Fokus auf Patienten mit ISS(International Staging System)-Stadium III und Hochrisikozytogenetik. Diese wird wie folgt definiert: Entweder liegt eine Chromosomenaberration wie del(17p) ($\geq 50\%$ abnorme Zellen) und/oder t(4;14) ($\geq 30\%$ abnorme Zellen) vor. Durch die Hinzunahme von Daratumumab zur Standardinduktionstherapie mit VTd konnte der Anteil der stringenten kompletten Remissionen (sCR) nach einer Konsolidierung in allen prädefinierten Subgruppen außer der Patientengruppe mit ISS-Stadium III oder hohem zytogenetischen Risiko verbessert werden. Obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant war, waren der Anteil einer „Komplettremission oder besser“ ($\geq$ CR) und MRD(minimale Resterkrankung)-Negativität bei Patienten, die Daratumumab erhielten, im Vergleich zur Therapie mit VTd höher. Der Anteil der Patienten, die eine $\geq$ CR erreichten, lag bei 36,6% (D-VTd) versus 32,6% (VTd) (Odds Ratio [OR]: 1,11; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,58–2,10) beim Vorliegen einer Hochrisikozytogenetik und bei 44,0% (D-VTd) versus 33,3% (VTd) (OR: 1,54; 95%-KI: 0,83–2,88) beim Vorliegen des ISS-Stadiums III. Die entsprechenden Prozentzahlen bei einer MRD-Negativität lagen bei 59,8% (D-VTD) versus 44,2% (VTd) (OR: 1,88; 95%-KI: 1,02–3,46; $p = 0,0679$) beim Vorliegen einer Hochrisikozytogenetik und bei 64,3% (D-VTd) versus 45,7% (VTd) (OR: 2,14; 95%-KI: 1,15–4,00; $p = 0,0190$) beim Vorliegen des ISS-Stadiums III. D-VTd senkt zudem das Risiko von Progression oder Tod in den Hochrisikosubgruppen, obwohl auch hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde (Hazard Ratio [HR]: 0,67; 95%-KI: 0,35–1,30 und HR: 0,66; 95%-KI: 0,32–1,39, insbesondere bei Vorliegen einer Hochrisikozytologie und eines ISS-Stadiums III).

Peter Voorhees stellte aktuelle Daten der Phase-II-**GRIFFIN-Studie** (NCT02874742) zur Therapie mit Bortezomib+Lenalidomid+Dexamethason (RVd) vor [2]. Die Kombination von RVd+Daratumumab (D-RVd) führte zu einer signifikanten Verbesserung der Tiefe des Ansprechens bis zum Ende der Konsolidierung wie auch zu allen anderen Zeitpunkten sowie zu einer Verbesserung des Anteils der MRD-Negativität. Der Anteil einer „sehr guten Teilremission oder besser“ ($\geq$ VGPR) lag am Ende der Induktion bei 71,7% (D-RVd) versus 56,7% (RVd) und am Ende der Konsolidierung bei 90,9% (D-RVd) versus 73,2% (RVd). Eine MRD-Negativität (10^{-5}) nach der Konsolidierung wurde bei 44,2% der Patienten (D-RVd) versus 14,6% der Patienten (RVd) erreicht (OR: 4,70; 95%-KI: 2,38–9,28; $p < 0,001$). Dieser Behandlungsvorteil mit D-RVd lag außer bei den Patienten mit ISS-Stadium III und Hochrisikozytologie in allen Patientensubgruppen vor.

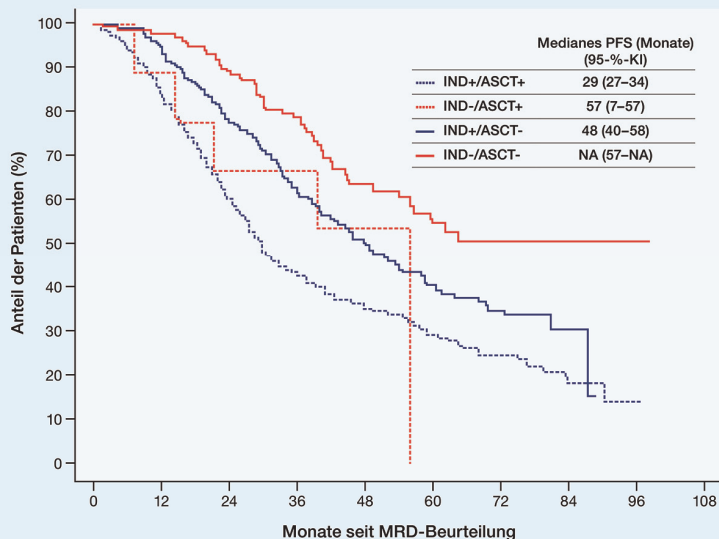
Fazit

- Die Hinzunahme von Daratumumab zu VTd oder RVd verbessert die sehr guten Ansprechraten und den Anteil der Patienten, die eine MRD erreichen können. Der Vorteil bei Hochrisikopatienten ist jedoch weniger ausgeprägt.
- Die Überlebensdaten sind noch nicht so weit ausgereift, dass jetzt schon eine Aussage darüber getroffen werden kann, ob sich diese positiven Veränderungen in einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens niederschlagen werden.
- Hochrisikopatienten sind weiterhin diejenigen Patienten, die uns vor die größten Herausforderungen stellen. Auch wenn die Daten zur Therapie mit D-VTd Mut machen.
- Die Daten einer geplanten Studie mit D-VCd (Daratumumab+Bortezomib+Cyclophosphamid+Dexamethason) versus VTd werden uns künftig noch bessere Einblicke dazu geben, ob Daratumumab auch mit anderen Substanzen auf der Basis von Proteasominhibitoren (PIs) kombiniert werden kann.

Neue Proteasominhibitoren in der Behandlung des MM

Die NCRI (National Cancer Research Institute) Haematological Oncology Clinical Studies Group präsentierte Updates zur britischen **Myeloma-XI-Studie** (NCT01554852) [3]. Dabei wurde eine Tripeltherapie aus IMiDs (immunmodulatorische Substanzen) mit einer Vierfachtherapie aus IMiD, Proteasominhibitor und einem Alkylator zur Induktion verglichen. Die Behandlung mit der Vierfachkombination, bestehend aus dem Zweitgenerationsproteasominhibitor Carfilzomib und dem Zweitgenerations-IMiD Lenalidomid in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (KCRd), führte zu einem tieferen und schnellerem Ansprechen im Vergleich zu den Dreifachkombinationen aus Cyclophosphamid, Lenalidomid und Dexamethason (CRd) oder aus Cyclophosphamid, Thalidomid und Dexamethason (CTd). 82,3% der Patienten aus dem KCRd-Arm versus 59,0% aus dem CTd/CRd-Arm erreichten nach der Induktion mindestens eine VGPR (OR: 4,35; $p < 0,001$). Mehr als 50% der Patienten aus dem KCRd-Arm waren am Ende der Induktion MRD-negativ. Interessanterweise war das Erreichen einer frühen MRD-Negativität – unabhängig von der Induktionstherapie – mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) verbunden. Der Median wurde nicht erreicht (Abb. 1).

Myeloma-XI-Phase-III-Studie: Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und PFS



MRD = minimale residuelle Resterkrankung; PFS = progressionsfreies Überleben; IND = Induktion; ASCT = allogene Stammzelltransplantation; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; NA = nicht auswertbar

Abb. 1: Myeloma-XI-Studie: Das Erreichen eines guten Ansprechens ist schon in der Induktionsphase für die Prognose der Patienten besonders wichtig. Je früher die MRD-Negativität erreicht wird, desto länger hält das PFS an (modifiziert nach [3]).

Die Behandlung mit KCRd ergab ein verlängertes PFS (PFS nach 3 Jahren: 64,5% vs. 50,3%; HR: 0,63; 95%-KI: 0,51–0,76; $p < 0,001$) und PFS2 (PFS2 nach 3 Jahren: 81,8% vs. 75,1%; HR: 0,75; 95%-KI: 0,56–0,99; $p = 0,045$). Der Vorteil für das PFS wurde in allen vordefinierten Subgruppen gesehen, auch bei den Patienten mit Hochrisikozytologie.

Fazit

- KCRd ist ein hocheffektives Behandlungsregime, welches das Ansprechen und das PFS im Vergleich zur Behandlung mit CTd und CRd signifikant verbessern kann.
- KCRd scheint die negative prognostische Relevanz von Hochrisikozytologien zumindest teilweise zu überwinden.
- Das Erreichen einer frühen MRD-Negativität war, unabhängig vom Therapiearm, prognostisch relevant für ein verbessertes PFS.

Real-World-Daten

Daten von Real-Life-Patienten sind enorm wichtig, da die Patienten, die außerhalb von klinischen Studien behandelt werden, oft viel gebrechlicher sind. Olszewski und Kollegen stellten die Daten zu einem Kollektiv aus älteren, amerikanischen Patienten, die im Medicare-System versorgt werden, vor [4]. Dabei wurde die Wirksamkeit von RVd (Lenalidomid+Bortezomib+Dexamethason) mit Rd (Lenalidomid+Dexamethason) oder Vd (Bortezomib+Dexamethason) in der Erstlinientherapie verglichen. Bei RVd dauerte es im Vergleich zu Rd oder Vd länger, bis es zu einem Therapieversagen (TTF) kam (Median: 1,7 Jahre vs. 0,8 Jahre; HR = 0,68; 95%-KI: 0,61–0,76). Auch das mediane OS (mOS) war unter RVd verlängert (Median: 3,4 Jahre vs. 2,7 Jahre [Rd oder Vd]; HR: 0,83; 95%-KI: 0,72–0,95). Allerdings kam es bei den Patienten, die RVd

erhielten, häufiger zu Krankenhausaufenthalten (RR [Relatives Risiko]: 1,17; 95%-KI: 1,03–1,32). Anämie (RR: 1,16; 95%-KI: 1,09–1,23) und Neuropathien (RR: 1,49; 95%-KI: 1,14–1,96) traten öfter auf. Vergleicht man die Therapie von Rd mit Vd, so waren das TTF (Median: 1,0 Jahre vs. 0,6 Jahre; HR: 0,74; 95%-KI: 0,68–0,81) und das OS (Median: 2,7 Jahre vs. 2,3 Jahre; HR: 0,91; 95%-KI: 0,83–0,99) unter Rd besser. Neuropathien waren seltener unter Rd zu beobachten. Das Auftreten thromboembolischer Ereignisse war unter Rd erhöht (RR: 1,44; 95%-KI: 1,13–1,83). Was Anämie und Krankenhausaufenthalte betrifft, gab es keinen Unterschied zwischen Rd und Vd.

Die Kombinationstherapie mit RVd unter Real-Life-Bedingungen bei transplantationsfähigen und -unfähigen Patienten wurde auch in der **ALPINA-Studie** untersucht [5] RVd war eine sichere und verträgliche Therapie. Patienten mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) erhielten 4 Zyklen RVd, während nicht transplantationsfähige Patienten mindestens 6 Zyklen RVd erhielten. Ein tiefes Ansprechen ($\geq$ VGPR) wurde oft erreicht (bei etwa 60–70% der Patienten).

Eine breitangelegte Untersuchung der Real-Life-Patienten wurde in der **INSIGHT-MM-Studie** (NCT02761187) durchgeführt [6]. Dabei handelte es sich sowohl um neu diagnostizierte wie auch rezidierte/refraktäre Myelompatienten (RRMM). Die INSIGHT-MM-Studie ist bislang die größte prospektive Beobachtungsstudie. Der Anteil von Erstlinientherapien bei transplantationsfähigen Patienten, die mehr als 12 Monate dauerten, betrug 53 bis 66%. Daher zeigen diese Daten, dass zunehmend auf kontinuierliche Therapieansätze gesetzt wird. Bei transplantationsunfähigen Patienten lagen die Zahlen zwischen 28% und 56%. Interessanterweise war die Therapiedauer und die Zeit bis zum Therapieversagen kürzer als in anderen klinischen Studien. Diese Tatsache macht wieder deutlich, wie wichtig es ist, in klinischen Studien möglichst eine Real-World-Population widerzuspiegeln – insbesondere wenn es um ältere Patienten geht. Darüber hinaus konnte eine beträchtliche Heterogenität der Therapieregime beobachtet werden. Dies zeigt einmal mehr, dass es noch immer keinen einheitlichen Therapiestandard für MM-Patienten gibt.

Fazit

- Bei älteren Patienten könnte eine Dreifachtherapie in Betracht gezogen werden.
- In einer amerikanischen Studienpopulation zeigte sich ein unerwarteter Vorteil von Rd gegenüber Vd.
- Real-World-Daten spiegeln nicht immer die Ergebnisse der klinischen Studien wider. Es sollten größere Anstrengungen unternommen werden, um einen Konsensus über mögliche Standardtherapien zu erzielen.

“Monoklonale Antikörper haben die Behandlungsparadigmen beim MM verändert.

Nichtsdestotrotz bleiben noch viele Fragen offen. Eine Vierfachkombination, möglicherweise mit monoklonalen Antikörpern, scheint eine mögliche Option für die Zukunft zu sein. Allerdings müssen die Überlebensvorteile nicht nur in klinischen Studien, sondern auch in Real-World-Populationen erst noch bestätigt werden. In diesem Szenario stellen die Hochrisikopatienten weiterhin eine große Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar.“ *Dr. A. Brioli*

❖ Therapie des Rezidivs

Neue Optionen für das rezidierte/refraktäre MM (RRMM)

Zu dieser Thematik wurden 2 verschiedene Kombinationentherapien mit Elotuzumab vorgestellt. In der **ELOQUENT-2-Studie** (NCT01239797) wurde Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason (EloRd) mit Lenalidomid+Dexamethason (Rd) verglichen [7]. Dabei konnte der Überlebensvorteil von EloRd gegenüber Rd bei einer langen Follow-up-Zeit von 71 Monaten bestätigt werden. Das mOS für EloRd lag bei 48,3 Monaten (95%-KI: 40,3–51,9) versus 39,6 Monate unter Rd (95%-KI: 33,3–45,3). Der Überlebensvorteil konnte in fast allen prädefinierten Subgruppen beobachtet werden, insbesondere auch in der Gruppe der Hochrisikopatienten.

Interessante Daten konnten auch aus der **ELOQUENT-3-Studie** (NCT02654132) berichtet werden [8]. Hier wurde eine Kombination von Elotuzumab+Pomalidomid+Dexamethason (EloPd) mit Pomalidomid+Dexamethason (Pd) verglichen. In der Primäranalyse ergab sich ein PFS von 10,3 Monaten (EloPd) versus 4,7 Monate (Pd) (HR: 0,54; p = 0,008). Die vorläufige Analyse des OS zeigte einen positiven Trend für EloPd bei einem kontrollierbaren Sicherheitsprofil [9]. Die aktuellen Daten wurden nach einer Follow-up-Zeit von mindestens 18,3 Monaten analysiert. Das PFS lag nach 18 Monaten bei 34% (EloPd) versus 11% (Pd). Das OS lag nach 18 Monaten bei 68% (EloPd) versus 49% (Pd). Die Hinzunahme von Elotuzumab zu Pomalidomid+Dexamethason ergab eine 46%ige Reduktion des Todesrisikos (HR: 0,54; 95%-KI: 0,30–0,96). Der vorteilhafte Trend von EloPd für das OS und ein weiterhin relevanter Vorteil für das PFS ohne Veränderungen bei der Sicherheit konnten somit bestätigt werden.

Berücksichtigt man die Tatsache, dass immer mehr Patienten unter einer Therapie mit Lenalidomid ein Rezidiv erleiden, so bieten Therapieregime mit Pomalidomid einen attraktiven Ansatz. In der **OPTIMISMM-Studie** (NCT01734928) wurde die Wirksamkeit der Kombination von Pomalidomid+Bortezomib+Dexamethason (PVd) mit Bortezomib+Dexamethason (Vd) bei rezidierten/refraktären MM-Patienten beurteilt [10]. Bei Patienten, die mit Bortezomib vorbehandelt wurden, konnte unter PVd in der Zweitlinie das Risiko für eine Progression oder Tod im Vergleich zu Vd signifikant gesenkt werden. Das PFS lag bei 17,8 Monaten (PVd) versus 12,0 Monate (Vd) (HR: 0,47; 95%-KI: 0,26–0,82; p = 0,0068). Bei Patienten, die Lenalidomid-refraktär waren, lag das PFS bei 18 Monaten unter PVd versus 10 Monate unter Vd (HR: 0,55%; 95%-KI: 0,33–0,94; p = 0,0276) (Abb. 2).

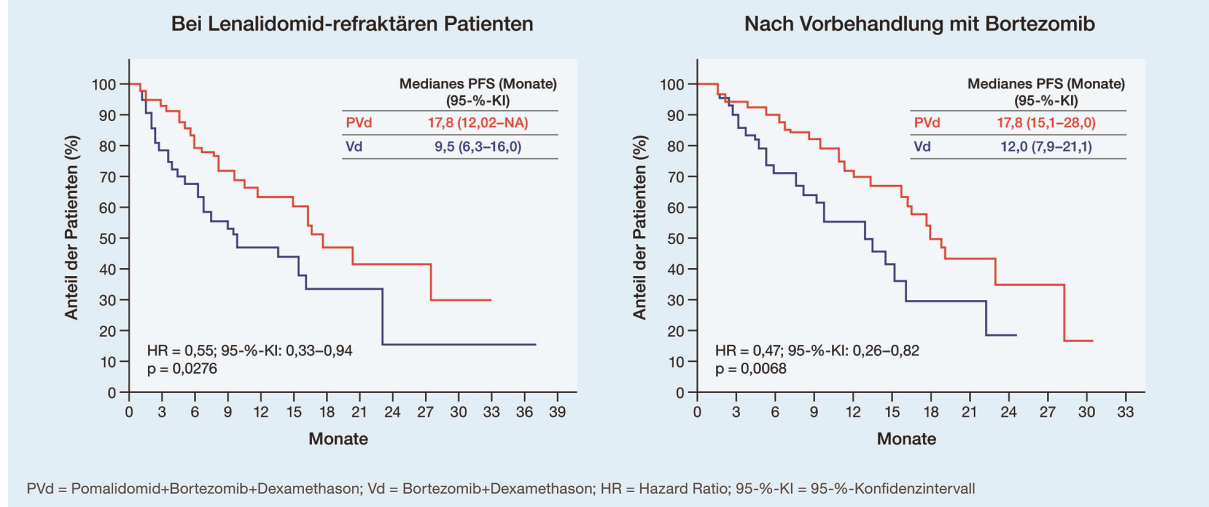
OPTIMISM-Studie: progressionsfreies Überleben unter Therapie mit PVd vs. Vd

Abb. 2: OPTIMISM-Studie: PVd ist eine wirksame Zweitlinientherapie nach einer Vortherapie mit Bortezomib und bei Lenalidomid-refraktären MM-Patienten (modifiziert nach [10]).

Unter PVd als Zweitlinientherapie wurde die Gesamtansprechrate (ORR) signifikant verbessert und führte zu einem tieferen Ansprechen im Vergleich zu Vd.

Eine weitere interessante Therapiekombination stellt Pomalidomid+Dexamethason (Pd) mit dem neuen CD-38-Antikörper Isatuximab dar. In der **ICARIA-MM-Studie** (NCT02990338) [11] konnte gezeigt werden, dass Pd unter Hinzunahme von Isatuximab (IsaPd) zu einem Anstieg des PFS führte (11,5 Monate [IsaPd] vs. 6,5 Monate [Pd]; HR: 0,60; 95%-KI: 0,44–0,81; p = 0,001) [12]. Dieser Effekt blieb auch in der Subgruppe der Hochrisikopatienten erhalten (ORR: 50,0% [IsaPd] vs. 16,7% [Pd]; Odds Ratio [OR]: 5,00; 95%-KI: 1,33–19,79; PFS: 7,5 Monate [IsaPd] vs. 3,7 Monate [Pd]; HR: 0,66; 95%-KI: 0,33–1,28).

Fazit

- Therapiekombinationen mit Elotuzumab stellen eine wertvolle Option bei Patienten mit RRMM dar.
- Therapiekombinationen mit Pomalidomid sind besonders vielversprechend bei rezidierten Patienten nach vorangegangenen Therapieregimen mit Lenalidomid.

Möglichkeiten der Daratumumab-Applikation

Die intravenöse (IV) Gabe von Daratumumab ist als Monotherapie und in Kombination mit Standard-of-Care (SoC)-Regimen beim RRMM und bei transplantationsunfähigen Patienten mit neu diagnostiziertem MM zugelassen. Eines der Hauptprobleme bei der Anwendung von Daratumumab ist die relativ lange Infusionszeit (4–8 Stunden). 2 Studien untersuchten die Möglichkeit, Daratumumab auch als Kurzinfusion über 90 Minuten [13] beziehungsweise subkutan (Dara-SC) [14] zu verabreichen.

Gozzetti et al. [13] berichteten von 16 Patienten, bei denen ab der 3. Daratumumab-Dosis die Applikation als Kurzinfusion über nur noch 90 Minuten erfolgte. Die 1. Dosis wurde auf Tag 1 und Tag 2 verteilt. Infusionsbezogene Reaktionen (IRR) konnten bei 31% der Patienten während der ersten Dosisverabreichung (Tag 1 und Tag 2) beobachtet werden. Es handelte sich in allen Fällen um Grad-2-Reaktionen (2 Bronchospasmus, 2 Husten, 1 Rhinitis). Ab der 3. Daratumumab-Dosis wurden über den Zeitraum der 90-minütigen Infusion keine IRRs festgestellt. Die Wirksamkeit von Daratumumab blieb auch bei der verkürzten Infusionszeit erhalten.

In der **PLEIADES-Studie** wurde Dara-SC in verschiedenen Kombinationen, zum Beispiel mit VMP, RVd und Rd, appliziert [14]. Die Wirksamkeit und Sicherheit waren vergleichbar mit den üblichen Daratumumab-IV-Schemata. Vereinzelt auftretende, milde IRRs sowie die kurze Applikationszeit von nur 5 Minuten unterstützen die SC-Verabreichung von Daratumumab in einer fixen Dosierung von 1.800 mg in Kombination mit einem SoC-Regime.

Fazit

- Die Möglichkeit, Daratumumab als Kurzinfusion über 90 Minuten oder subkutan zu verabreichen, könnte die organisatorische Belastung der Patienten reduzieren, ohne eine verminderte Wirksamkeit in Kauf nehmen zu müssen.

Neue Substanzen: Cereblon-E3-Ligase-Modulatoren, BCL-2-Inhibitoren und neue Chemotherapeutika

Iberdomid ist ein neuer Cereblon-E3-Ligase-Modulator (CELMoD), dem eine verbesserte tumortötende und immunstimulatorische Aktivität zugeschrieben wird. In einer multizentrischen Open-Label-Phase-I/IIa-Studie (NCT02773030) sollten die maximal tolerable Dosis (MTD), die empfohlene Phase-II-Dosis (RP2D) sowie die Sicherheit und die vorläufige Wirksamkeit von Iberdomid beurteilt werden [15]. Die MTD von Iberdomid+Dexamethason wurde bis zu einer Dosis von 1,2 mg nicht erreicht. Die Patienten hatten eine mediane Anzahl von 5 Vortherapien. Von den Patienten, die evaluiert werden konnten, erreichten 16 von 51 mindestens eine partielle Remission (PR). Unter Iberdomid zeigte sich ein vorteilhafter Effekt hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit. Die vorliegende Studie wird fortgesetzt und umfasst mögliche Kombinationen von Iberdomid mit Daratumumab oder Bortezomib.

In der randomisierten, doppelt verblindeten, multizentrischen Phase-III-**BELLINI-Studie** (NCT02755597) wurde die Wirksamkeit des BCL-2-Inhibitors Venetoclax (Ven) in Kombination mit Bortezomib+Dexamethason (Bd) untersucht (Ven+Bd vs. Placebo[Pbo]+Bd) [16]. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei 18,7 Monaten. Es kam zu einer Verbesserung der ORR (82% [Ven+Bd] vs. 68% [Pbo+Bd]; $p < 0,01$), der $\geq$ VGPR (59% [Ven+Bd] vs. 36% [Pbo+Bd]; $p < 0,01$), der MRD-Negativität (13% [Ven+Bd] vs. 1% [Pbo+Bd]) sowie des medianen PFS (mPFS) (24,4 Monate [Ven+Bd] vs. 11,5 Monate [Pbo+Bd]; HR: 0,630; $p = 0,01$). Hinsichtlich des mOS zeigte sich allerdings ein anderes Bild: Während es im Venetoclax-Arm (Ven+Bd) nicht erreicht wurde, zeigte sich im Placeboarm ein Vorteil beim mOS (Pbo+Bd) (HR: 2,027; 95%-KI: 1,042–3,945; $p = 0,034$). Dieses nachteilige mOS kann man hauptsächlich auf Todesfälle als Folge von Infektionen während der frühen Behandlungsphase zurückführen. In einem Update mit einer

längeren Follow-up-Zeit konnte der Nachteil bezüglich des mOS im Venetoclax-Arm reduziert werden, obwohl das mOS niedriger blieb als im Placeboarm (mOS: in beiden Armen nicht erreicht [NE]; HR: 1,47; 95%-KI: 0,870–2,498; $p = 0,147$). MM-Patienten mit einer Translokation t(11;14) profitierten am meisten von der Venetoclax-Therapie. In dieser Population war das mPFS im Venetoclax-Arm signifikant besser als im Placeboarm (NE vs. 9,5 Monate; HR = 0,11; 95%-KI: 0,022–0,56; $p = 0,002$). Sogar das mOS war im Venetoclax-Arm höher (NE in beiden Armen; HR: 0,343; 95%-KI: 0,031–3,842; $p = 0,363$). Die Autoren vermuten, dass Venetoclax vor allem eine Rolle bei Patienten mit hoher BCL-2-Expression oder mit Translokation t(11;14) spielen wird. Bei der Therapie mit Venetoclax sollte insbesondere darauf Wert gelegt werden, Infektionen als Komplikation zu vermeiden beziehungsweise zu kontrollieren.

Die Ergebnisse bei RRMM-Patienten mit extramedullärer Erkrankung (EMD) sind trotz der neuesten Therapiefortschritte weiterhin sehr dürrig. In der Phase-II-**HORIZON-Studie** (NCT02963493), welche die bisher größte, prospektive, klinische Studienkohorte von Patienten mit EMD einschloss, wurde die Behandlung mit dem neuen Alkylans Melflufen in dieser besonderen Patientengruppe untersucht [17]. Von den 44 eingeschlossenen Patienten mit EMD waren 91% 3-fach refraktär (nach Vorbehandlung mit IMiD [immunmodulierende Substanz], PI [Proteasominhibitor] und MoAb [monoklonaler Antikörper]) und 73% waren 5-fach refraktär (nach Vorbehandlung mit Drittgenerations-IMiD, Zweitgenerations-PI, MoAb, Alkylator, Glukokortikoiden). Die ORR der Patienten mit EMD war mit 23% in etwa vergleichbar mit der ORR bei Patienten ohne EMD (27%). Das PFS für Patienten mit EMD lag bei 2,9 Monaten (95%-KI: 2,0–4,0) versus 4,7 Monate (95%-KI: 4,0–5,6) ohne EMD. Patienten mit EMD, die auf die Therapie mit Melflufen ansprachen, hatten ein PFS von 18,5 Monaten versus 17,2 Monate ohne EMD. Das OS lag bei Patienten mit EMD bei 5,9 Monaten (95%-KI: 5,0–11,8) versus 11,7 Monate bei Patienten ohne EMD (95%-KI: 10,0–17,8). Interessanterweise schien das Auftreten einer EMD bei Patienten, die schon eine Therapie mit Anti-CD38-Antikörpern erhalten hatten, vermehrt zu sein. Insgesamt gesehen sind die Ergebnisse mit einer Melflufen-Therapie durchaus ermutigend.

Fazit

- Eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie geht mit einem längeren Gesamtüberleben einher.
- Iberdomid zeigte ein vorteilhaftes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei intensiv vorbehandelten MM-Patienten.
- Die weiterführende Beurteilung von Iberdomid im Rahmen von verschiedenen Kombinationstherapien ist noch nicht abgeschlossen.
- Die Therapie mit Venetoclax sollte sich auf Patienten mit hoher BCL-2-Expression und Translokation t(11;14) beschränken.
- Bei Patienten mit Venetoclax-Therapie ist es unabdingbar, die infektiösen Komplikationen mit größter Sorgsamkeit zu behandeln.

- Melflufen scheint eine besonders vielversprechende Therapie bei Patienten mit EMD zu sein, da hier die Therapieoptionen sehr eingeschränkt sind.

“Für die rezidierten MM-Patienten stehen heutzutage zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung. Allerdings bleibt weiterhin unklar, welche Therapiesequenz die beste ist. Die Besonderheiten der Patienten und der Erkrankung sollten bei der Wahl der Therapie die wichtigste Rolle spielen. Dabei sollte auch berücksichtigt werden, was der Patient selbst wünscht – zum Beispiel, ob die Therapie oral oder intravenös erfolgen soll. Die Wirksamkeit von Venetoclax sollte in ausgewählten Populationen auf jeden Fall weiter getestet werden.” Dr. A. Brioli

❖ Neue Therapieansätze mit CAR-T-Zellen und BiTe®-Antikörpern

Das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) gehört zur Tumornekrosefaktorrezeptoren-Superfamilie 17 (TNFRSF17) und wird auf MM- und Plasmazellen exprimiert. Der bispezifische Antikörper AMG420/BI 836909 bindet das BCMA auf MM-Zellen und das CD(Cluster of Differentiation)3-Antigen auf T-Zellen, wodurch T-Zellen als maligne Zellen beim RRMM agieren.

In einer First-in-Human-Studie (NCT02514239) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des bispezifischen Antikörpers (BiTe® = Bispecific T-Cell Engager) AMG 420 bei RRMM-Patienten untersucht [18]. Die mediane Zahl an Vortherapien lag bei 4. Die MTD wurde auf 400 µg/d festgelegt, da 2 dosislimitierende Nebenwirkungen bei einer Dosis von 800 µg/d aufgetreten sind (Zytokinfreisetzungssyndrom und periphere Neuropathie). Von den 13 Patienten, die Dosen von 400 µg/d oder 800 µg/d erhalten haben, sprachen 9 Patienten auf die Therapie an. Bei den Patienten, die mit der MTD behandelt worden sind, lag die ORR bei 70% (7 von 10), wobei 5 der 7 Responder MRD-negative CRs erreichten. In manchen Fällen hielt das Ansprechen über ein Jahr an. Dennoch wurde die Weiterentwicklung von AMG 420 seitens des Sponsors beendet, da die Verabreichung als kontinuierliche Infusion als unpraktisch angesehen wurde. Es wurde entschieden, dass man sich auf die intermittierende Gabe von AMG 420 sowie die Weiterentwicklung von AMG 701 konzentrieren wolle. Studien unter diesen Aspekten müssen allerdings erst noch durchgeführt werden.

AMG 701 ist ein BiTe®, der eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht. Cho et al. untersuchten die In-vitro- und In-vivo-Aktivität von AMG 701 [19]. AMG 701 induzierte die Lyse von autologen Patienten-MM-Zellen bei Patienten mit RRMM. Somit kam es also zu einem Ansprechen der Therapie. Die Vorbehandlung von Effektor-PBMC (PBMC = mononukleäre Zellen des peripheren Blutes) mit IMiDs, zum Beispiel mit Lenalidomid oder Pomalidomid, verstärkte die von AMG 701 induzierte und von T-Zellen abgeleitete Zytotoxizität (TCDD) gegen Myelomzellen. In einem NCI-H929-Xenograft-Modell blockierte AMG 701 dosisabhängig das Tumorwachstum 5 Tage nach der ersten Injektion und brachte das Tumorwachstum nach 3 Injektionen unabhängig von der Dosis (0,02/0,2/2,0 mg/kg) vollständig zum Stillstand.

Unter der Kombinationstherapie von AMG 701 mit Lenalidomid konnte eine signifikante antitumoröse Aktivität nach 2 Tagen Therapie festgestellt werden. Wurden AMG 701 und

Lenalidomid als Einzelsubstanzen verwendet, zeigte sich auch eine Inhibition des Tumorwachstums. Wurden beide Substanzen jedoch kombiniert, entstand ein Synergismus, welcher eine Tumorregression und eine Vorbeugung eines Rezidivs bewirkte.

Konjugate von monoklonalen Antikörpern mit anderen Medikamenten, wie zum Beispiel Belantamab Mafodotin, werden auch untersucht und zeigen ein durchaus vorteilhaftes Toxizitätsprofil. Die hauptsächlichen Nebenwirkungen betreffen die Kornea. In einer Serie mit 5 Patienten traten in allen Fällen diesbezüglich Nebenwirkungen auf [20]. Die Symptome waren Verschwommensehen und Photophobie (Grad 2 [n = 3]; Grad 3 [n = 2]). Nach einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung, Anwendung von Dexamethason-Augentropfen (im Median 4-mal/Tag) und künstlicher Tränenflüssigkeit verbesserten sich die Symptome. Alle kornealen Nebenwirkungen waren vollständig reversibel und im Median 9 Monate nach der letzten Dosis von Belantamab Mafodotin vollständig verschwunden.

Ein weiterer, vielversprechender immuntherapeutischer Therapieansatz sind chimärische Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen. CAR-T-Zellen haben bei Patienten mit RRMM eine gute klinische Aktivität gezeigt. Allerdings sind dafür autologe, menschliche Zellen erforderlich und die Herstellungsbeschränkungen könnten die Anwendbarkeit dieser hoch effektiven Therapie limitieren. Der Einsatz der allogenen CAR-T-Zellen könnte jedoch die Produktionseinschränkungen überwinden. ALLO-715 ist ein allogenes BCMA-CAR-T-Zell-Produkt und wird mit mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut gesunder Spender hergestellt [21]. Diese Zellen enthalten eine Nuklease, welche die T-Zell-Rezeptor-Alpha-Konstante (TRAC) und CD52-Gene inaktiviert. Dieser Mechanismus soll das Risiko einer Graft-versus-Host Disease (GvHD) reduzieren. Außerdem wird ein von Rituximab aktivierter Off-Switch in den CAR integriert. Dieser stellt ein Mittel dar, um AlloCAR-T®-Zellen bei Bedarf abzutöten. ALLO-715 zeigte eine vielversprechende In-vitro- und In-vivo-Aktivität. Insbesondere unter In-vivo-Bedingungen zeigte ALLO-715 eine dosisabhängige Wirksamkeit, vergleichbar mit der von T-Zellen, die CARs mit klinisch validierten Anti-BCMA-scFvs (scFvs = single chain variable fragments) exprimieren. Darüber hinaus wurde ALLO-715 in der Gegenwart von Rituximab in vivo schnell von Komplement dezimiert. Dies bestätigt die Wirksamkeit des Off-Switchs.

Fazit

- BiTe®-Antikörper zeigen eine vielversprechende Aktivität bei MM-Patienten.
- Neue und besser kontrollierbare BiTe®-Antikörper befinden sich in der Entwicklung.
- Allogene CAR-T-Zellen könnten das Paradigma bei der CAR-T-Zell-Therapie verändern, indem sie breiter verfügbar gemacht werden. Hierzu fehlen allerdings noch klinischen Studien.

“CAR-T-Zellen und BiTe®-Antikörper sind eine faszinierende Therapieoption für MM-Patienten. Dennoch rezidivieren die Patienten weiterhin und bis jetzt kann noch kein Plateau in der Überlebenskurve festgestellt werden. Ob der Nutzen dieser Behandlungsmethoden in verschiedenen Settings, zum Beispiel in der Konsolidierung nach ASCT, und die Verfügbarkeit

von CAR-T-Zellen „off the shelf“ so groß sein werden, dass die Behandlungshistorie der MM-Patienten grundlegend verändert wird, ist aktuell noch unklar.“ *Dr. A. Brioli*

❖ Quellen

1. Sonneveld P et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (D-VTd) in Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Subgroup Analysis of High-risk Patients (Pts) in CASSIOPEIA. Presented at Oral Presentations: Treatment of Newly Diagnosed Myeloma Transplant Eligible OAB-003, IMW 2019, Boston.
2. Voorhees P et al. Daratumumab + Lenalidomide, Bortezomib & Dexamethasone Improves Depth of Response in Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: GRIFFIN. Presented at Late Breaking Oral Abstract Presentations: Treatment of Newly Diagnosed Myeloma Transplant Eligible OAB-87, IMW 2019, Boston.
3. Pawlyn C et al. Quadruplet KCRD (Carfilzomib, Cyclophosphamide, Lenalidomide and Dexamethasone) Induction for Newly Diagnosed Myeloma Patients. Presented at Oral Presentations: Treatment of Newly Diagnosed Myeloma Transplant Eligible OAB-002, IMW 2019, Boston.
4. Olszewski A et al. Comparative effectiveness of lenalidomide, bortezomib, and their combination as firstline treatment of older patients with myeloma. Oral Presentations: Treatment of Newly Diagnosed Myeloma NonTransplant OAB-011, IMW 2019, Boston.
5. Willenbacher E et al. ALPINA: Real World Analysis of 1st line RVd treatment in Transplant Eligible & Transplant-non-Eligible MM patients with a focus on tolerability and efficacy. Poster Session II: Treatment of Newly Diagnosed Myeloma Transplant Eligible SP-040, IMW 2019, Boston.
6. Weisel K et al. A tale of two paradigms: fixed duration vs continuous therapy in routine clinical practice: An INSIGHT MM study analysis of duration of therapy. Presented at Oral Presentations: Treatment of Newly Diagnosed Myeloma Transplant Eligible OAB-005, IMW 2019, Boston.
7. Dimopoulos M et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: Final overall survival results from the phase 3 ELOQUENT-2 trial. Oral Presentations: Antibody Based Approaches to MM OAB-021, IMW 2019, Boston.
8. Dimopoulos M et al. Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Efficacy After Additional Follow-Up of the ELOQUENT-3 Study. Poster Session I: Immunotherapeutic Approaches to MM FP-190, IMW 2019, Boston.
9. Dimopoulos MA et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 1811-1822.
10. Dimopoulos M et al. Pomalidomide + Bortezomib + Dexamethasone After One Prior Line of Therapy in Bortezomib-Pretreated Multiple Myeloma: Subanalysis of OPTIMISMM. Presented at Oral Presentations: Treatment of Previously Treated Myeloma OAB-047, IMW 2019, Boston.
11. Harrison S et al. Efficacy of isatuximab/pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM high-risk cytogenetics subgroup analysis. Oral Presentations: Treatment of Previously Treated Myeloma OAB-048, IMW 2019, Boston.
12. Richardson PG et al. A phase III randomized, open label, multicenter study comparing isatuximab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 8004-8004.
13. Gozzetti A et al. Long Term Safety and Efficacy of Daratumumab Rapid Infusion (90 Minutes) After the Third Dose in Multiple Myeloma Patients. Poster Session I: Antibody Based Approaches to MM FP-161, IMW 2019, Boston.
14. Chari A et al. Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). Oral Presentations: Antibody Based Approaches to MM OAB-022, IMW 2019, Boston.
15. Lonial S et al. A Phase 1b/2a Study of the CELMoD Iberdomide (CC-220) in Combination With Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Oral Presentations: Multiple Myeloma Novel Agents OAB-079, IMW 2019, Boston.
16. Kumar S et al. A Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Presented at Oral Presentations: Treatment of Previously Treated Myeloma OAB-045, IMW 2019, Boston.
17. Richardson P et al. Activity of Melflufen in RR MM Patients with Extramedullary Disease in the Phase 2 HORIZON Study (OP-106): Promising Results in a High-Risk Population. Presented at Late Breaking Oral Abstract Presentations: Treatment of Previously Treated Myeloma OAB-086, IMW 2019, Boston.
18. Einsele H et al. The anti-BCMA Bispecific T-cell Engager (BiTE®) Molecule AMG 420 Induced MRDNegative Complete Responses in R/R Multiple Myeloma in a FIH study. Presented at Oral Presentations: Antibody Based Approaches to MM OAB-025, IMW 2019, Boston.

19. Cho S et al. AMG 701, a half-life extended anti-BCMA BiTE®, potently induces T cell-redirected lysis of human multiple myeloma cells and can be combined with IMiDs to overcome the immunosuppressive bone marrow microenvironment. Presented at Oral Presentations: Multiple Myeloma Novel Agents OAB-081, IMW 2019, Boston.
 20. Popat R et al. Durability of Response and Characterisation of Corneal events with Extended follow-up after Belantamab Mafodotin monotherapy for patients with relapsed/refractory Multiple Myeloma. Presented at Poster Session I: Antibody Based Approaches to MM FP-165, IMW 2019, Boston.
 21. Sommer C et al. Off-the-shelf AlloCAR T™ cells targeting BCMA for the treatment of multiple myeloma. Presented at Oral Presentations: Immunotherapeutic Approaches to MM OAB-034, IMW 2019, Boston.
- Bildnachweis: „Boston skyline seen from Piers Park, Massachusetts”: © f11photo /Adobe Stock; "Boston, Massachusetts, USA Old State House and cityscape.”: © SeanPavonePhoto /Adobe Stock

Kongressnews in die Praxis übersetzt

hematooncology.com

hematooncology.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte und bietet hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatoonkologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.

www.hematooncology.com

Internationale Kongresse bieten eine Flut an neuen Informationen, die den einzelnen Teilnehmer nicht selten überfordert. Auch kann nicht jeder selbst auf alle Kongresse fahren, man möchte aber dennoch zeitnah über aktuelle Entwicklungen informiert sein.

Ziel von hematooncology.com ist es, dem Leser einen leichten Zugang zu wichtigen Highlights von internationalen hämatoonkologischen Kongressen in deutscher Sprache zu ermöglichen – übersichtlich strukturiert und praxisnah aufbereitet. Die theoretischen Ergebnisse der wissenschaftlichen Veranstaltungen werden sessionübergreifend und praxisnah in den aktuellen ärztlichen Alltag eingeordnet.

Impressum

medizinwelten-services GmbH

Deckerstr. 39, 70372 Stuttgart

Telefon: +49 711 217486-0

E-Mail: info@medizinwelten-services.com

hematooncology.com wird von der Celgene GmbH unterstützt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Celgene GmbH. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.