

Multiples Myelom Treffen

30.01.2020

Neuigkeiten rund um das
Multiple Myelom

Disclaimer / Haftungsausschluß

- Alle Informationen in diesem Vortrag sind nach bestem Wissen und Gewissen zusammengestellt.
- Ich weise jedoch daraufhin, dass ich keine Haftung für die Richtigkeit, Aktualität und Vollständigkeit übernehme.
- Bilder sind in der Regel urheberrechtlich geschützt.

Therapie - Generelle Information

- Therapie abhängig vom
 - Stadium und Ausbreitungsmuster des Tumors
 - allgemeinen Faktoren wie dem Alter, Gesundheitszustand und der psychischen Verfassung
- Für symptomatische Myelompatienten stehen eine Vielzahl von Therapieoptionen zur Verfügung, die man im Wesentlichen in zwei Gruppen unterteilen kann:
 - Hochdosis-Chemotherapie-Schemata mit nachfolgender Blutstammzelltransplantation, meist in Kombination mit neuen Substanzen
 - andere Therapien.

Übersicht Therapien

1. Bestrahlung
2. Operation
3. Zielgerichtete Therapie (exemplarisch ausgewählte Wirkstoffe)
 - a. Proteasom-Inhibitoren: carfilzomib (Kyprolis), bortezomib, ixazomib
 - b. Immunmodulatoren: lenalidomid (Revlimid), thalidomid, pomalidomid
 - c. Histon-Deacetylase-Inhibitoren: panobinostat (Farydak)
 - d. Monoklonale Antikörper: elotuzumab (Empliciti), daratumumab, isatuximab
 - e. BCL-2 Inhibitor: venetoclax (Venclyxto)
 - f. CAR-T-Cell Therapie: ciloleucel (Yescarta), tisagenlecleucel (Kymriah)
4. Chemotherapie
 - melphalan, bendamustin, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin
5. Steroide
 - prednison, dexamethason
6. Stammzelltherapie
 - autologe, allogene
7. Andere (zB Immuncheckpoint-Inhibitoren, Bisphosphonate)

Neue Substanzen beim MM

Zulassung neuer Substanzen

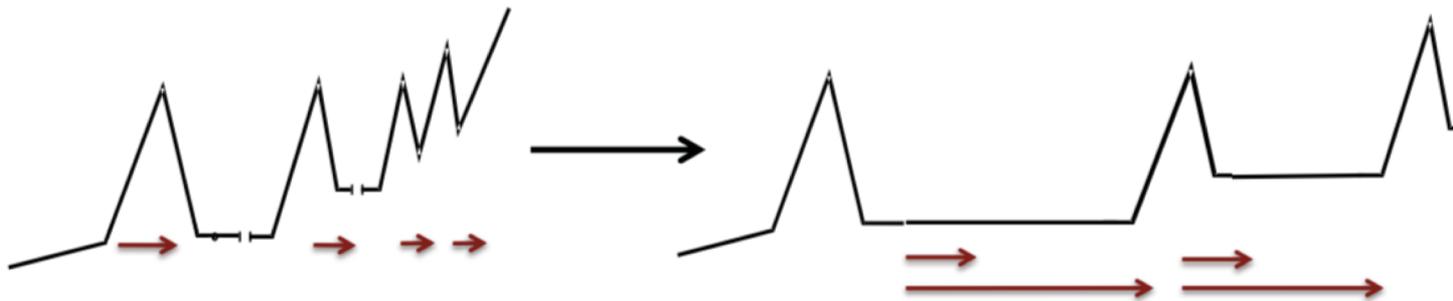


uct | Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen MAINZ

III. Medizinische Klinik und Poliklinik



2004	2007	2009	2013	2015	2016	2017	2018	2019
Bortezomib Velcade	Lenalidomid Revlimid	Thalidomid Contergan	Pomalidomid Imnovid	Carfilzomib Kyprolis Panobinostat Farydak	Daratumumab Elotuzumab Darzalex Ixazomib Ninlaro	Empliciti	Denosumab Prolia	
	Rd MPR	VMP MPT	PomD Vd VTd	Rd KRd PanVD	D ERd IRd Kd	DRd DVd R- Maint	DVMP	VRd DRd PVd EPd



Wichtigste Neuigkeiten zum multiplen Myelom – ASH 2019
aus haematooncology.com (Dr. Nogai, Dr. Schroeder, Prof. Mougiakakos)

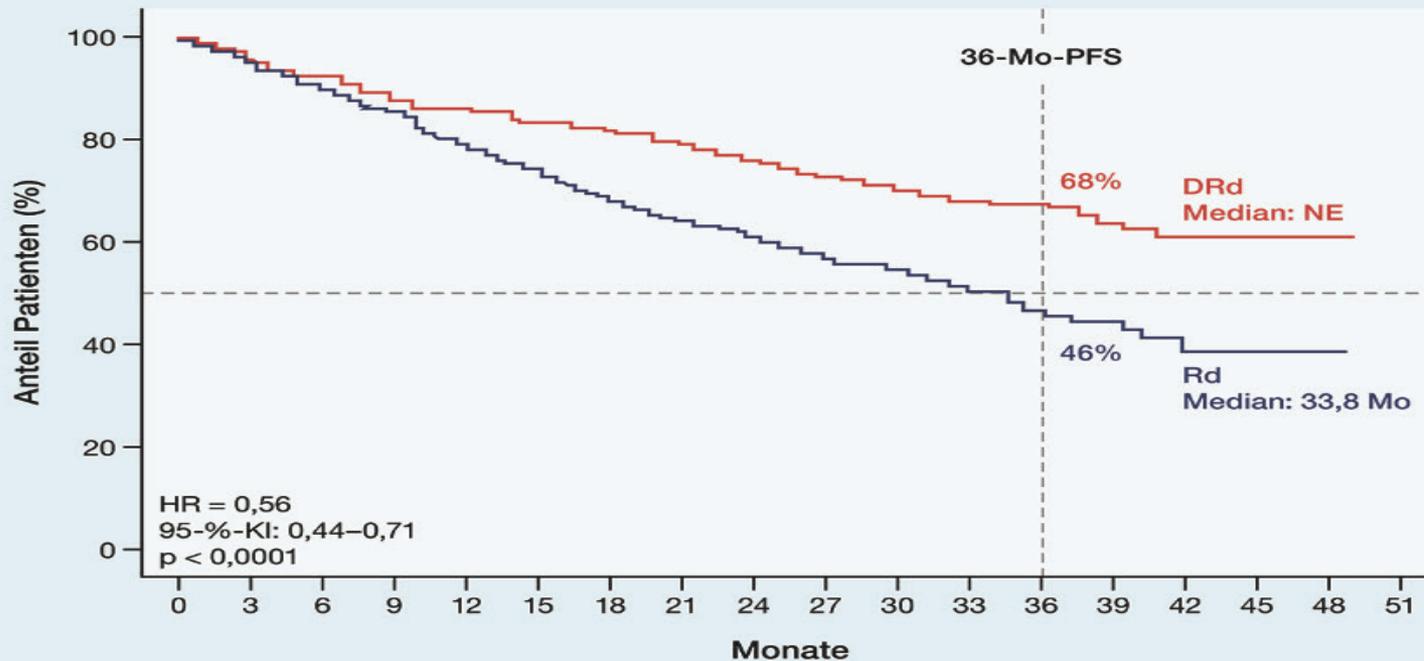
1. Studien/Ergebnisse der Erstlinientherapien
 1. Transplantable Patienten
 2. Nicht transplantable Patienten
2. Studien/Ergebnisse bei Rezidiven
3. Neue Therapieansätze mit CAR-T-Zellen
4. Fazit vom ASH

Studien/Ergebnisse der Erstlinientherapien Transplantable Patienten

- Update der **GRIFIN-Studie** (NCT02874742): Daratumumab in Kombination mit RVd (Lenalidomid+Bortezomib+Dexamethason). Primärer Endpunkt komplette Remission (sCR) wurde erreicht.
- Metaanalyse zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid: Aufgrund der verbesserten Gesamtüberlebensdaten endgültig Standard. Langzeitauswertungen der **Myeloma-XI-Studie** (NCT01554852): verbessertes PFS in der Population der transplantablen Patienten (mPFS: 64 Monate im Lenalidomid-Arm vs. 32 Monate im Kontrollarm).
- Gerade aufgrund der nun deutlich verbesserten Ansprechraten und der Dauer bis zum Rezidiv bei gleichzeitig multiplen Therapiemöglichkeiten wäre die Etablierung eines Surrogatmarkers wünschenswert, um die Studiendauern zu verkürzen und die benötigten Patientenzahlen zu verkleinern.

Studien/Ergebnisse der Erstlinientherapien Nicht Transplantable Patienten

MAIA-Studie: progressionsfreies Überleben unter Therapie mit DRd vs. Rd

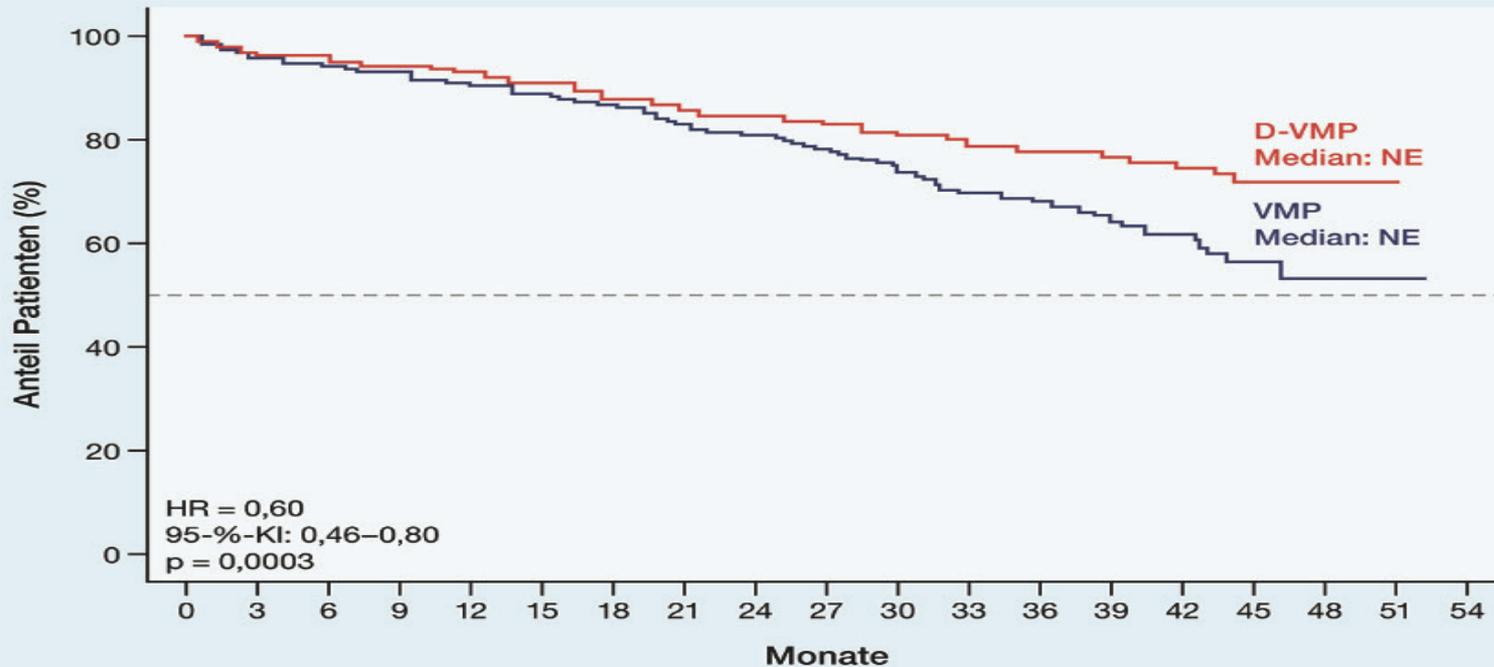


DRd = Daratumumab+Lenalidomid+Dexamethason; Rd = Lenalidomid+Dexamethason; Mo = Monate;
PFS = progressionsfreies Überleben; NE = nicht erreicht; HR = Hazard Ratio; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

MAIA-Studie: signifikante Verbesserung des PFS unter Therapie mit Daratumumab+Lenalidomid+Dexamethason (DRd) bei nicht transplantablen MM- Patienten

Studien/Ergebnisse der Erstlinientherapien Nicht Transplantable Patienten

Gesamtüberleben der ALCYONE-Studie



D-VMP = Daratumumab+Bortezomib+Melphalan+Prednison; VMP = Bortezomib+Melphalan+Prednison;
NE = nicht erreicht; HR = Hazard Ratio; 95-%-KI = 95-%-Konfidenzintervall

ALCYONE-Studie: signifikante Verbesserung des OS nach 36 Monaten unter Therapie mit D-VMP bei nicht transplantablen, neu diagnostizierten MM- Patienten

Studien/Ergebnisse der Erstlinientherapien

Fazit

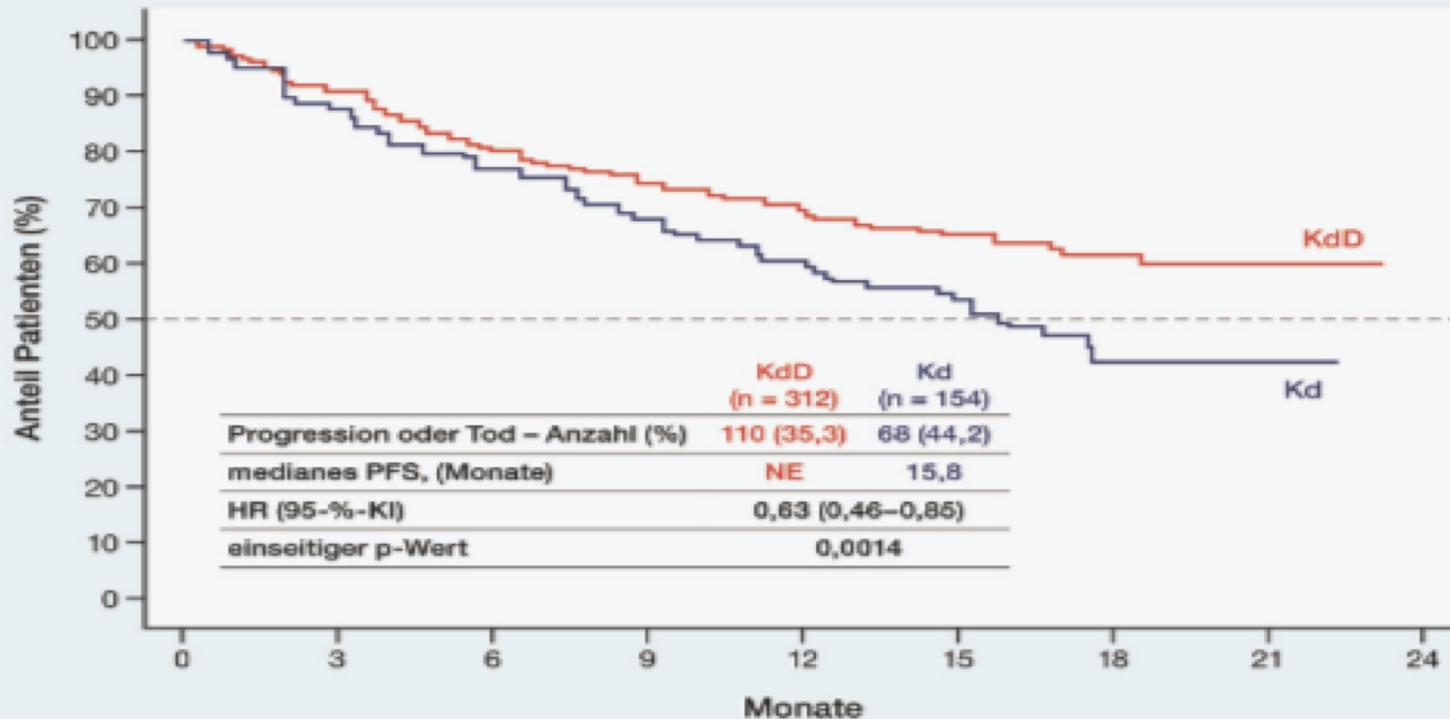
- Bei transplantablen Patienten konnten die Ergebnisse vorangegangener Studien bestätigt werden.
 - Bei älteren, nicht transplantablen Patienten zeigen sich relevante Verbesserungen der Effektivität durch die Verwendung eines Tripelregimes.
 - Die zunehmende Anpassung therapeutischer Regime bei gebrechlichen Patienten ist sehr wünschenswert.
- „Auch wenn dieses Jahr keine spektakulären Ergebnisse zur Erstlinientherapie gezeigt wurden, konnten vorangegangene Ergebnisse durch das Vorliegen von Langzeitdaten nun bestätigt werden.“ Dr. med. Axel Nogai

Studien/Ergebnisse bei Rezidiven

- Aufgrund der häufig lang anhaltenden Remissionen nach einer Erstlinientherapie rückt die effektive Therapie der Rezidive mit häufig nur kurz anhaltenden Remissionen in den Vordergrund.
- Besonders bei refraktären, aggressiven Rezidiven decken neue Therapiemöglichkeiten einen dringenden Bedarf.

Studien/Ergebnisse bei Rezidiven

CANDOR-Studie: progressionsfreies Überleben unter Therapie mit KdD vs. Kd



KdD = Carfilzomib+Dexamethason+Daratumumab; Kd = Carfilzomib+Dexamethason; PFS = progressionsfreies Überleben; HR = Hazard Ratio; 95-%-KI = 95-%-Konfidenzintervall

CANDOR-Studie: signifikant verbessertes medianes PFS unter Therapie mit KdD beim rezidierten/refraktären MM

Studien/Ergebnisse bei Rezidiven 1/3

- **ICARIA-MM-Studie** (NCT02990338): Anti-CD38-Antikörper Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid+Dexamethason.
Subgruppenanalyse für die älteren Patienten (≥ 75) Isa-Pd vs Pd:
verbessertes PFS (medianes PFS: 11,40 Monate mit Isa-Pd vs. 4,47 Monate mit Pd). Auch bei Lebensqualität kein negativer Einfluss von Isatuximab.
- **OPTIMISMM-Studie** (NCT01734928): Kombination von Bortezomib+Dexamethason mit und ohne Pomalidomid getestet.
Subgruppenanalysen bezüglich des Alters sowie vorangegangener SZT:
Sowohl bei Patienten über 65 Jahre als auch bei den jüngeren Patienten als auch unabhängig vom Transplantationsstatus (vorangegangene Stammzelltransplantation ja/nein) signifikanter Vorteil im PFS und im Gesamtansprechen (ORR) der Dreifachkombinationstherapie.

Studien/Ergebnisse bei Rezidiven 2/3

- **ELOQUENT-3-Studie** (NCT02654132):
Elotuzumab+Pomalidomid+Dexamethason
Gutes Ansprechen und gute Verträglichkeit von Elotuzumab.
- **COLUMBA-Studie** (NCT03277105): auch im längerfristigen Verlauf bestätigt die Nichtunterlegenheit der subkutanen Gabe von Daratumumab. Ebenfalls kein Unterschied zwischen der körpergewichtsadaptierten i. v. Gabe und der s. c. Gabe einer festen Dosis.

Studien/Ergebnisse bei Rezidiven 3/3

- **STOMP-Studie** (NCT02343042, PI/IIb): 48 Patienten mit fortgeschrittenem MM. Dabei wurde Selinexor mit Pomalidomid und Dexamethason kombiniert. Patienten, die zuvor kein Pomalidomid erhalten hatten zeigten ein Gesamtansprechen (ORR) von 58% bei einem medianen PFS von 12,2 Monaten. Patienten mit Refraktärität gegenüber Pomalidomid/Lenalidomid 31% (4 PR) bei einem medianen PFS von 4,2 Monaten (Selinexor: gastrointestinalen NW)
- **BELLINI-Studie** (NCT02755597, PIII): Bortezomib + Dexamethason +/- Venetoclax Besseren Ansprechens (ORR: 84% vs. 70%) und verbesserten medianen PFS (22,4 Monate vs. 11,5 Monate) im Venetoclax-Arm, aber schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zum Placebo-Arm (insbesondere durch infektiöse Komplikationen). Subgruppenanalysen: Patienten mit t(11;14)-Translokation sowie mit BCL2-hochexprimierenden Myelomen von der Therapie profitieren.
- Somit wird hier die Zytogenetik des Myeloms erstmals als prädiktiver Parameter zur Therapieentscheidung Verwendung finden.

Studien/Ergebnisse bei Rezidiven

Fazit

- Im Rezidiv bestätigt sich die Effektivität von anti-CD38-basierten Antikörpertherapien (z. B. Daratumumab) bei guter Verträglichkeit. Alternative Anti-CD38-Antikörper sind kurz vor der Zulassung.
 - Pomalidomid-basierte Tripletttherapien nach Lenalidomid-Vortherapien sind sehr effektiv.
 - Neue Therapiemöglichkeiten zeigen eine gute Wirksamkeit bei stark vorbehandelten Patienten.
 - Die zielgerichtete Therapie zytogenetischer Aberrationen stellt eine Neuheit der Myelomtherapie dar.
- “Gerade in der refraktären Situation und bei extramedullären Myelomen sind die neuen Therapien eine sehr wichtige Entwicklung.” Dr. med. Axel Nogai

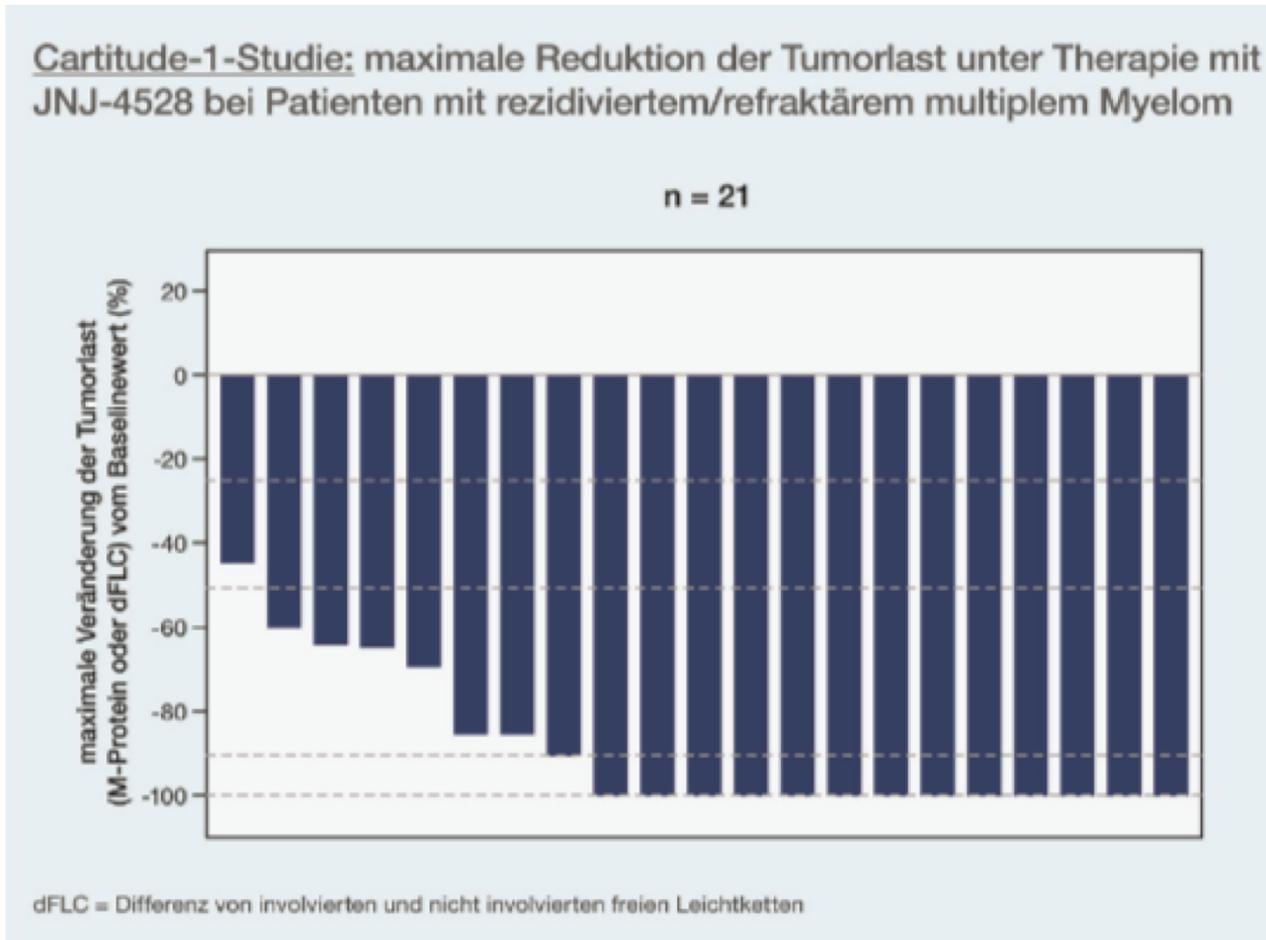
Neue Therapieansätze mit CAR-T-Zellen

- Auf ganz besonderes Interesse beim ASH-Kongress stießen die klinischen Daten zu den CAR-T-Zellen beim MM.
- Während bisher überwiegend sehr frühe Daten vorgestellt worden waren, konnten nun erste Aussagen über das PFS gemacht werden
- Aktuell werden bereits mehrere CAR-T-Zell-Ansätze, die sich in der Art des CAR-Rezeptors sowie in der Art der Prozessoren zum Teil deutlich unterscheiden, in klinischen Studien umgesetzt.

Neue Therapieansätze mit CAR-T-Zellen

- **LEGEND-2-Studie** (NCT03090659) behandelt 57 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MM mit dem CAR-T-Zell-Produkt
- Auch hier entwickelten die meisten Patienten ein CRS (90%), wobei es sich meist (bei 82%) um eine Grad-1- oder -2-Nebenwirkung handelte.
- Die Gesamtansprechrates (PR oder besser) lag bei 88% (95%-KI: 76–95).
- Eine CR wurde bei 42 Patienten (74%; 95%-KI: 60–85) erreicht.
- Von diesen waren 39 MRD-negativ.
- Das OS nach 18 Monaten betrug 68% mit einer medianen Dauer des Ansprechens (mDOR) von 22 Monaten.
- Das PFS nach 18 Monaten lag bei 50%.

Neue Therapieansätze mit CAR-T-Zellen



CARTITUDE-1-Studie: Bei allen Patienten, deren Ansprechen ausgewertet werden konnte (n = 21), zeigte sich eine Reduktion der Tumorlast nach einer Therapie mit JNJ-4528

Neue Therapieansätze mit CAR-T-Zellen

Fazit

- CAR-T-Zellen stellen eine wichtige Erweiterung der Therapiemöglichkeiten beim multiplen Myelom dar.
 - Die Ansprechraten sind ausgezeichnet, wobei sich allerdings bisher keine langfristigen Verläufe zeigen. Insbesondere findet sich kein Plateau.
 - Kombinationstherapien scheinen somit notwendig. Die Kombination mit Gamma-Sekretaseinhibitoren ist ein möglicher Ansatz.
- “Die Ergebnisse der CAR-T-Zelltherapien sind beeindruckend. Es bleibt zu hoffen, dass die langfristigen Ergebnisse durch verbesserte Produkte oder Kombinationen noch optimiert werden können.” Dr. med. Axel Nogai

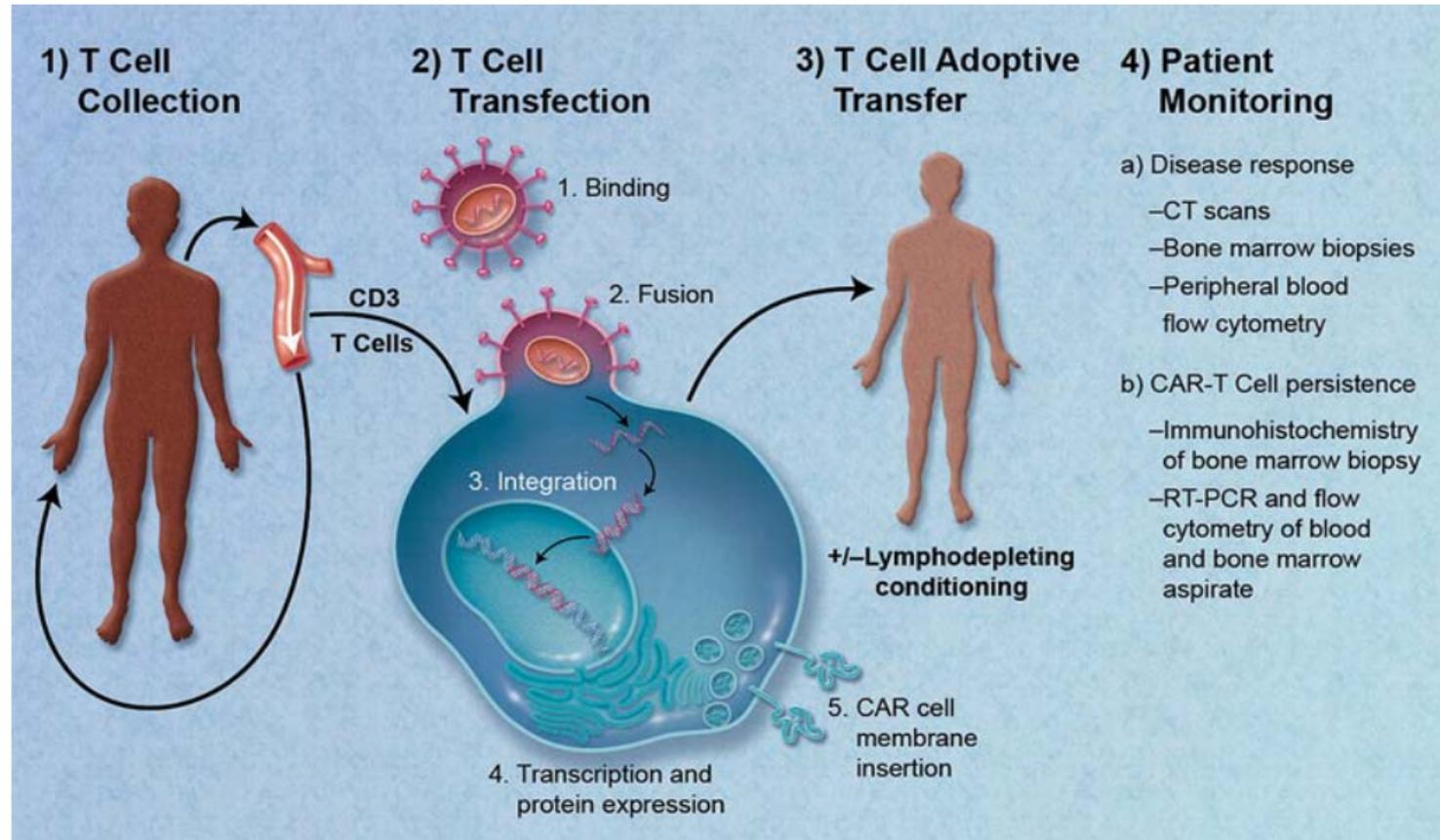
Einige Links – Stand Januar 2020

- www.lymphome.de/ash2019
- https://www.hematooncology.com/berichte/ash-2019?utm_source=hematooncology&utm_medium=email&utm_campaign=ASH2019
- <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/dgho/jahrestagung-der-dgho-2019.html>
- <http://www.leukaemiehilfe-rhein-main.de/kongressberichte>

CAR-T-Zell - Therapie

GRAFIK

Schematische Darstellung der CAR-T-Zell-Therapie



Quelle: Wikimedia