



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen
zur Unterstützung von Erwachsenen mit
Leukämien und Lymphomen e.V.

Neue Entwicklungen beim Multiplen Myelom

-
**Bericht vom ASH 2023,
ASCO 2024 und EHA 2024**



Neue Entwicklungen beim Multiplen Myelom - Bericht vom ASH 2023, ASCO 2024 und EHA 2024

Dr. Marc-Andrea Bartsch und Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Heidelberger Myelomzentrum, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. DLH info 79/2024.

Jährlich finden Konferenzen der großen Gesellschaften für Hämatologie bzw. Onkologie statt: Die American Society of Hematology (ASH) traf sich im Dezember 2023 in San Diego, die American Society of Oncology (ASCO) im Mai 2024 in Chicago und die European Hematology Association (EHA) im Juni 2024 in Madrid. Es wurde wieder über viele neue und relevante Studiendaten zum Multiplen Myelom berichtet, die hier zusammenfassend dargestellt sind. Des Weiteren werden die zu erwartenden Auswirkungen auf die ohnehin schon reichhaltige Therapielandschaft des Multiplen Myeloms diskutiert.

Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung der Plasmazellen im Knochenmark. Heutzutage ist diese Erkrankung in der Regel sehr gut behandelbar, jedoch ist der Krankheitsverlauf weiterhin meist durch wiederkehrende Rückfälle und zunehmende Therapieresistenzen gekennzeichnet. Neue Therapiekombinationen und neue Immuntherapien führen zu einer kontinuierlichen Prognoseverbesserung. Diese Therapieansätze standen daher auf den genannten Kongressen im Zentrum der Aufmerksamkeit.

Erstlinientherapie bei transplantationsfähigen Patienten

In der Erstlinientherapie transplantationsfähiger Patienten wurden zuletzt große Fortschritte erzielt durch die Verbesserung der Induktions- und Konsolidierungstherapie vor

bzw. nach der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. In diesem Zusammenhang wurden beeindruckende Daten aus der Phase-III-Studie PERSEUS erstmals auf der ASH-Jahrestagung präsentiert. Die Hinzunahme des Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab (DARA) zur etablierten Kombinationstherapie Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (VRd) führte dazu, dass vier Jahre nach Therapiebeginn 84% der Patienten noch immer in Remission waren – verglichen mit 68% mit VRd ohne DARA. Dies stellt im (indirekten) Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard DARA in Kombination mit Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTd) eine deutliche Verbesserung dar und wird zu einem neuen Therapiestandard für diese Patientengruppe führen. In die gleiche Richtung weisen die Daten der Phase-III-Studie IsKIA des European Myeloma Networks (EMN) und der Phase-III-Studie HD7 der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG), die auf der ASH- bzw. der EHA-Jahrestagung erstmals gezeigt wurden. Hier wurden ähnliche Vierfachkombinationen, jedoch mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab (ISA) statt Daratumumab in Kombination mit KRd bzw. VRd getestet [ISA-KRd versus KRd in der IsKIA-Studie und ISA-VRd versus VRd in der GMMG-HD7-Studie; KRd = Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason]. So war zum Beispiel mit der Isatuximab-haltigen Vierfachkombination vor Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der GMMG-HD7-Studie bei 66% der Patienten

zum Zeitpunkt nach der Transplantation auch mit sehr empfindlichen Methoden keine Rest-erkrankung mehr nachweisbar – verglichen mit 50% ohne Isatuximab. Daten zur Dauer des Ansprechens bzw. zur Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung liegen aus der IsKIA und der GMMG-HD7 Studie bislang noch nicht vor, werden aber Ende 2024 erwartet. Alle genannten Studien zeigen eindrücklich die Überlegenheit der Vierfachkombinationen in Bezug auf das Therapieansprechen und das Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) gegenüber den zuvor üblichen Dreifachkombinationen.

Erhaltungstherapie

Ein bislang unzureichend adressierter Punkt ist die Erhaltungstherapie nach Vierfachkombinationen und autologer Stammzelltransplantation. Den aktuellen Standard stellt weiterhin Lenalidomid dar, allerdings stellt sich zunehmend die Frage, ob andere Substanzklassen wie Anti-CD38-Antikörper, die sich durch eine exzellente Verträglichkeit auszeichnen, eventuell eine Alternative beziehungsweise eine Kombinationsmöglichkeit darstellen. Diesbezüglich wurden in der Phase-III-Studie CASSIOPEIA alle Patienten vor Beginn der Erhaltungstherapie (nach Induktion und Konsolidierung mit Dara-VTd bzw. VTd) nochmals randomisiert, also zufallsmäßig zugeteilt, zwischen Daratumumab oder keine Erhaltungstherapie. Eine erste Auswertung der Patienten, die DARA-VTd erhalten hatten, zeigte noch keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben mit oder ohne DARA-Erhaltungstherapie. Auf der EHA-Jahrestagung wurde nun eine Analyse mit verlängerter Nachbeobachtungszeit von im Mittel knapp sechs Jahren präsentiert, die nach DARA-VTd ein deutlich verlängertes Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) durch eine Daratumumab-Erhaltungstherapie zeigte. Dies lässt allerdings weiterhin keinen Vergleich zum aktuellen Standard Lenalidomid zu. Hier werden weitere Daten der bereits erwähnten GMMG-HD7-Studie mit Spannung erwartet, die die Frage beantworten werden, ob Isatuximab in Kombination mit Lenalidomid einer alleinigen Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Vierfachkombination in der Induktionstherapie überlegen ist.

CAR-T-Zellen

Einen Blick in die Zukunft erlaubt die Phase-II-Studie CARTITUDE-2, aus deren Kohorte D in Madrid erste Daten zum Einsatz von CAR-

T-Zellen in der Erstlinientherapie gezeigt wurden. Nachdem CAR-T-Zellen, d.h. gentechnisch veränderte, patienteneigene T-Zellen, bereits sehr erfolgreich im Krankheitsrückfall eingesetzt werden, ist die logische Konsequenz, deren Nutzen auch im Rahmen der Erstlinienbehandlung zu prüfen. Die CARTITUDE-2-Studie zeigte hier anhand einer sehr kleinen Anzahl von 17 Patienten eindrückliche Behandlungsergebnisse mit CAR-T-Zellen bei Patienten, die mit einer Standard-Erstlinienbehandlung inklusive Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation kein komplettes Ansprechen erreicht hatten. Nach CAR-T-Zellgabe erreichten 80% dieser Patienten im Mittel bereits nach einem Monat Resterkrankungsfreiheit und 94% hatten nach 18 Monaten noch ein anhaltendes Ansprechen bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen. Wie dauerhaft das Ansprechen tatsächlich ist und ob CAR-T-Zellen in der Erstlinientherapie den Standardtherapien mit und ohne Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation deutlich überlegen sind, werden weitere Auswertungen mit längerem Nachbeobachtungszeitraum bzw. randomisierte, kontrollierte Studien zeigen.

Erstlinientherapie bei nicht-transplantationsfähigen Patienten

Bei nicht-transplantationsfähigen Patienten, die dennoch für eine vergleichsweise intensive Therapie geeignet sind, ergibt sich künftig in der Erstlinientherapie ebenfalls die Möglichkeit zur Behandlung mit einer Vierfachkombination. Zwei Phase-III-Studien – IMROZ und BENEFIT – zeigten einen Vorteil gegenüber Dreifachkombinationen. Isatuximab-VRd war in der IMROZ-Studie im Vergleich zu VRd deutlich überlegen in Bezug auf das Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) bzw. die Resterkrankungsfreiheit. Fünf Jahre nach Therapiebeginn waren unter Isatuximab-VRd 63% der Patienten immer noch ohne Krankheitsrückfall – im Vergleich zu 45% unter VRd. In der BENEFIT-Studie führte Isatuximab-VRd im Vergleich zu Isatuximab-Rd zu einer Verdopplung des Anteils der Patienten mit Resterkrankungsfreiheit nach 1,5 Jahren (53% versus 26%). Daten zur Dauer des Ansprechens aus der BENEFIT-Studie liegen aktuell noch nicht vor.

Das Isatuximab-VRd-Schema wird nach der Zulassung durch die Behörden eine wichtige Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten darstellen. Da nicht-transplantationsfähige Patienten keine einheitliche Gruppe darstellen, sondern sich in Bezug auf Alter,

Begleiterkrankungen und Fitness stark unterscheiden, sollte die Therapie allerdings immer individuell in Anpassung an die genannten Faktoren ausgewählt werden. Gegebenenfalls sind Dosisreduktionen bzw. eine Reduktion der Anzahl an Wirkstoffen notwendig.

Neue Therapieoptionen im Rückfall

Neue Möglichkeiten wurden auch für Patienten mit Krankheitsrückfall präsentiert. Viel Aufsehen erregten auf der ASCO-Konferenz die beiden Phase-III-Studien DREAMM-7 und DREAMM-8 zum Einsatz von Belantamab Mafodotin (BELA) ab der zweiten Therapielinie. Als Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ist BELA ein monoklonaler Antikörper, der an das Oberflächenmolekül BCMA auf Myelomzellen bindet. An den Antikörper ist das Chemotherapeutikum Monomethylauristatin F (MMAF) gebunden, welches durch den Antikörper spezifisch in die Myelomzelle transportiert wird und vorwiegend dort wirkt. BELA war bereits in der Vergangenheit als Monotherapie zugelassen. Diese Zulassung wurde jedoch aufgrund geringer Effektivität und ausgeprägter Nebenwirkungen auf das Sehvermögen nach kurzer Zeit widerrufen. Die beiden genannten Studien zeigen nun, etwas überraschend, dass BELA in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason (BELA-Vd) bzw. Pomalidomid/Dexamethason (BELA-Pd) zu einer deutlichen Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) im Vergleich zu anderen etablierten Dreifachkombinationen (DARA-Vd bzw. PVd) führt. Insbesondere die Überlegenheit von BELA-Vd gegenüber DARA-Vd ist mit 37 Monaten gegenüber 13 Monaten beachtlich. Dabei wurden zwar als unerwünschte Nebenwirkung weiterhin Einschränkungen des Sehvermögens beobachtet, mit selteneren Gaben und Dosisreduktionen von BELA traten diese aber fast ausschließlich in moderater Form und nur bei etwa einem Drittel der Patienten auf. Sie bildeten sich in der Regel zurück. Eine Wiederzulassung von BELA in diesen Kombinationen wird für 2025 erwartet. Diese stellen dann eine wichtige Erweiterung der Therapieoptionen dar. Die BELA-Kombinationen bieten vor allem der zunehmenden Gruppe von Patienten, die nach der Erstlinientherapie nicht mehr auf Daratumumab und Lenalidomid ansprechen, neue Möglichkeiten neben den mittlerweile ebenfalls in der Zweitlinie verfügbaren CAR-T-Zellen.

Autologe Stammzelltransplantation im Rückfall

Während die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie weiterhin den Therapiestandard für transplantationsfähige Patienten darstellt, war deren Stellenwert im Falle eines Krankheitsrückfalls angesichts der Einführung vieler neuer Wirkstoffe seit Längerem ungeklärt. Hier wurden auf der ASH-Jahrestagung in San Diego Daten zur Langzeitnachbeobachtung der Phase-III-Studie ReLApsE der GMMG vorgestellt. Diese zeigen keinen Vorteil einer erneuten Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation gegenüber einer kontinuierlichen Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason bei Patienten, die weit überwiegend bereits im Rahmen der Erstlinientherapie eine Transplantation erhalten hatten. Auch die Vermutung, dass Patienten mit einer überdurchschnittlich langen krankheitsfreien Zeit nach der Erstlinientherapie besonders von einer erneuten Transplantation bei Krankheitsrückfall profitieren, bestätigte sich nicht. Zwar hatte diese Patientengruppe im Vergleich mit Patienten, die unterdurchschnittlich von der Erstlinientransplantation profitiert hatten, ein signifikant längeres PFS und Gesamtüberleben – dies war jedoch in beiden Therapiearmen, also mit und ohne erneute Transplantation, gleichermaßen der Fall.

Effektiver Einsatz von CAR-T-Zellen und bispezifischen Antikörpern

Ein großer Diskussionspunkt war auch der effektivste Einsatz von CAR-T-Zellen und bispezifischen Antikörpern. Nach aktueller Datenlage ist dazu noch keine abschließende Einschätzung möglich. Bispezifische Antikörper führen ähnlich wie CAR-T-Zellen zu einem Angriff patienteneigener T-Zellen auf Myelomzellen. Im Gegensatz zu CAR-T-Zellen müssen bei bispezifischen Antikörpern keine patienteneigenen T-Zellen entnommen und genetisch modifiziert werden. Sie binden vielmehr gleichzeitig T-Zellen und Myelomzellen und führen sie so zusammen. Da in dieser Wirkstoffklasse mittlerweile mehrere zugelassene Substanzen verfügbar sind, die zum Teil den gleichen Oberflächenrezeptor auf Myelomzellen erkennen und in Bezug auf ihren Wirkmechanismus vom Zustand der patienteneigenen T-Zellen abhängig sind, stellt sich die Frage, welche dieser Substanzen zu welchem Zeitpunkt und in welcher Reihenfolge eingesetzt werden sollten, um den Nutzen für die Patienten zu maximieren.

Neben neuen Varianten von CAR-T-Zellen und bispezifischen Antikörpern, die sich gegen BCMA richten und sich jeweils durch Details in der Konstruktion und Herstellung unterscheiden, kommt zunehmend auch anderen Oberflächenmolekülen auf Myelomzellen eine wichtige Rolle als Zielstruktur zu. So zeigten CAR-T-Zellen gegen GPRC5D und bispezifische Antikörper gegen FcRH5 in kleinen Phase-I/II-Studien vielversprechende Aktivität auch bei Patienten, die zuvor bereits ähnliche Therapien gegen BCMA erhalten hatten. Bei den bispezifischen Antikörpern lässt sich beobachten, dass sich durch seltenere Gaben nicht nur seltenere Vorstellungen der Patienten am Therapiezentrum ergeben, sondern dass auch weniger Nebenwirkungen auftreten – ohne dass die Effektivität der Behandlung darunter leidet. Ein Beispiel für einen sehr einfach zu verabreichenden bispezifischen Antikörper gegen BCMA stellt ABBV383 dar. Er wird monatlich gegeben und eine Aufdosierung ist nicht nötig. In einer Phase-I-Studie konnten exzellente Ansprechraten bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen gezeigt werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Geschwindigkeit des Fortschritts in der Therapie des Multiplen Myeloms weiterhin rasant ist, sodass auf den aktuellen Konferenzen ASH, ASCO und EHA wieder viele relevante Studiendaten vorgestellt werden konnten, deren Umsetzung in die klinische Praxis nun Aufgabe der regulatorischen Behörden und anschließend der Behandlungszentren ist. Es ist hervorzuheben, dass wir in Deutschland von einer europa- und weltweit nahezu einzigartigen Situation profitieren, die es uns ermöglicht, auch teure Medikamente und Therapieverfahren wie CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper nach der Zulassung mit geringer Zeitverzögerung und finanziert durch die Krankenkassen flächendeckend anbieten zu können.

Autorenkontakt

Dr. Marc-Andrea Bärtsch und Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Heidelberger Myelomzentrum, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg,
Kontakt: anja.kunze@med.uni-heidelberg.de