

Multiples Myelom – Herausforderung Rezidivtherapie

4 Neuzulassungen ermöglichen ab dem 1. Rezidiv des Myeloms eine Optimierung und Ergänzung der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason. Prof. Dr. Katja Weisel, Tübingen, gab einen Überblick über die neuen Kombinationsmöglichkeiten, deren Grundlagen und die wichtigsten Entscheidungskriterien.

Bei den Neuzulassungen im Rezidiv des Myeloms handelt es sich um den Proteasom-Inhibitor der nächsten Generation Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason und Dexamethason (KRd, Kd), den orale Proteasom-Inhibitor Ixazomib in Kombination mit Rd (IRd), und die beiden monoklonalen Antikörper Elotuzumab in Kombination mit Rd (ERd) sowie Daratumumab in Kombination mit Rd (DRd) und mit Bortezomib und Dexamethason (DVd).

Die **ENDEAVOUR-Studie** hat gezeigt, dass Kd im Rezidiv dem Bortezomib (V) stark überlegen war und das progressionsfreie Überleben von 9,4 auf 18,7 Monate verdoppeln konnte. Es besteht auch ein Gesamtüberlebensvorteil von 7,6 Monaten (Kd vs. Vd im 1. Rezidiv 47,6 vs. 40,0 Monate). Des Weiteren wird ein höheres Ansprechen erzielt (77% vs. 63%) mit besseren Remissionsraten (\geq CR 13% vs. 6%) und vor allem eine länger andauernde kontinuierliche Therapie, bemerkte Weisel. Unerwünschte Wirkungen (AEs), die überwacht werden sollten, sind unter Bortezomib die periphere Neuropathie (PNP) und unter Carfilzomib kardiale Nebenwirkungen.

Die **CASTOR-Studie** prüfte den Anti-CD 38-Antikörper Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) gegen Vd; D wurde als Erhaltungstherapie fortgeführt vs. Beobachtung. Auf dem EHA wurde ein Update mit einer medianer Nachbeobachtung von 19,4 Monaten vorgestellt, wonach mit DVd ein medianes PFS von 16,7 Monaten erzielt werden konnte vs. 7,1 Monaten mit Vd. Die Ansprechrate (ORR) war mit 84% unter DVd sehr hoch – davon waren 29% \geq Komplettremissionen. Im Vergleich dazu war die Ansprechrate mit Vd 63% (\geq CR 10%). Der monoklonale Antikörper war auch in der Kombination sehr gut verträglich, betonte Weisel. Die häufigsten Therapie-bezogenen AEs von Grad 3/4 unterschieden sich nicht wesentlich. Der Standard-Arm Vd im Rezidiv ist „nicht mehr konkurrenzfähig“, sagte Weisel, und sollte durch Kd oder DVd ersetzt werden.

Die Studien **POLLUX, ELOQUENT, ASPIRE** und **TOURMALINE** führten den randomisierten Vergleich mit Rd durch und geben einen Hinweis, wie sich die Lenalidomid/Dexamethason-Kombinationen einordnen lassen.

In die klinische Studie **POLLUX** waren 569 Patienten mit mind. einer oder mehr Vortherapien eingeschlossen; sie prüfte DRd vs. Rd. Die Daten, die vergangenes Jahr für sehr viel Aufmerksamkeit gesorgt hatten, wurden kürzlich aktualisiert nach einer Nachbeobachtungszeit von 25,4 Monaten. Das mediane Überleben im Daratumumab-Arm ist noch nicht erreicht und liegt im Standard-Arm bei 17,5 Monaten bei einer HR von 0,41. Im DRd-Arm wurde ein sehr hohes Ansprechen von 93% erzielt mit einer CR von 43% vs. 76% Ansprechen im Vergleichsarm und einer CR von 19% ($p < 0,001$). Die Addition des monoklonalen AK hat kaum zu vermehrten Toxizitäten geführt.

Die **ELOQUENT-2-Studie** verglich den Anti-SLAM F7 Antikörper Elotuzumab in Kombination mit Rd vs. Rd. Eingeschlossen waren 646 Patienten, die 1-3 vorherige Therapielinien erhalten hatten und nicht Lenalidomid-refraktär waren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3 Jahre und war somit die längste unter den Studien mit den neuen Substanzen. Weisel wies darauf hin, dass Elotuzumab einen anderen Wirkmechanismus als Daratumumab hat und dass in die Studie eine andere Patienten-Population als in POLLUX eingeschlossen war. So gab es eine hohe Anzahl von Hochrisiko-Patienten. Im 4-Jahres-Follow-up zeigte sich eine frühe und sehr stabile Separation der Kurven über die Zeit und eine stabile HR von 0,71. Das 4-Jahres-PFS betrug 21% vs. 14%. Auch war die Ansprechrate mit 79% vs. 66% sehr hoch. Elotuzumab bietet einen eher immun-onkologischer Ansatz, mit dem weniger komplette Remissionen, dafür aber ein dauerhaftes Ansprechen erzielt wird, sagte Weisel. Das Verträglichkeitsprofil bezeichnet sie als herausragend.

ASPIRE war die erste Studie, die für Furore gesorgt hatte mit einem bis dato noch nicht erreichten medianen PFS im Rezidiv von 26,3 Monaten mit der Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason (KRd) vs. 17,6 Monate mit Rd. Die mediane Nachbeobachtung betrug 32,3 Monate für KRd und 31,5 Monate für Rd. Es wurde ein hohes Ansprechen von 87,1% erzielt vs. 66,7% für Rd. Lebensqualität und Toxizitäten unterschieden sich in beiden Armen nicht signifikant.

Die **TOURMALIN-Studie** addierte den oralen Proteasom-Inhibitor Ixazomib zu Rd und erzielte ein medianes PFS von 20,6 Monaten vs. 14,7 Monate im Rd-Arm. Die PFS-Kurven separieren relativ spät, sind aber dann

sehr stabil. Auch mit der Ixazomib-Kombination wird ein hohes Gesamtansprechen von 78% und eine CR von 12% erzielt vs. 72% und 7% CR unter Rd. Ixazomib wird 1x pro Woche oral gegeben. Es kann wie Bortezomib eine PNP auslösen, doch auch hier werden beim Vergleich der Lebensqualität sehr gute Ergebnisse erzielt.

Mit den neuen Substanzen und Kombinationsmöglichkeiten bestehen nun mehr Auswahlmöglichkeiten und mehr Optionen, die Therapien individuell zuzuschneiden.

Bei der Auswahl gilt es verschiedene Kriterien zu beachten:

1. Die Vorbehandlung: Das Ansprechen auf die vorherige Therapie, die Behandlungsdauer und die Nebenwirkungen sind klinische Schlüsselindikatoren für die Therapiewahl, sagte Weisel.
2. Die Rezidivrate: Wie lange war die rezidivfreie Zeit? Wie aggressiv ist das Rezidiv? Handelt es sich um einen Patienten, bei dem Nierenversagen droht oder die nächste Fraktur? Hat der Patient ein biochemisches Rezidiv?
3. Die Lebensumstände: Ist der Patient berufstätig? Wie weit ist die Anfahrt? Wie sind das soziale Umfeld und die Patienten-eigenen Präferenzen?
4. Die Biologie der Erkrankung (Zytogenetik, Risikoprofil, extramedulläre Manifestationen).

„Doch die Situation ändert sich laufend. Als die Studien durchgeführt wurden, hatten die Patienten meist eine rein Bortezomib-basierte Therapie, eine niedrige Lenalidomid-Exposition und keine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Oft waren sie mit dem damaligen Standard VMT vorbehandelt, wenn sie sich nicht für eine Transplantation eigneten. Jetzt sehen wir Patienten, die aus einer Lenalidomid-Erhaltung kommen, die seit diesem Jahr nach Hochdosistherapie zugelassen ist“, betonte Weisel, „oder Patienten, die initial Lenalidomid/Dexamethason erhalten haben. Wir müssen uns in der Rezidivtherapie wieder ganz neu einstellen und sind in Zukunft noch mehr gefragt auf patientenbezogene Faktoren einzugehen und Therapieziele klar zu definieren“, so Weisel. „Es gibt zunehmend doppeltrefraktäre Patienten, die eine ungünstige Ausgangsposition haben. Deshalb brauchen wir weitere neue und effektive Therapieoptionen und dürfen uns nicht mit der neuen Zulassungswelle zufriedengeben.“

Dr. Anita Schweiger

Celgene Symposium. Rezidivtherapie beim Multiplen Myelom: Neue Optionen oder bewährte Strategien oder beides? DGHO 30.9.2017