

Studien beim Multiplen Myelom

M.-A. Bärtsch, B. Hügler-Dörr, H. Goldschmidt.¹ ¹Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Ausgabe 03 / 2018

Seit 2015 konnten dank einer hohen Studienaktivität 5 neue Substanzen zur Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms (rrMM) zugelassen werden. Aktuelle Studien untersuchen neben dem Einsatz dieser Substanzen in der Erstlinientherapie neue Vertreter bekannter und neuer Substanzklassen. Bei Letzteren ist die Studienaktivität, wie auch bei vielen anderen onkologischen Entitäten, aktuell im Bereich der Immuntherapien besonders hoch. In Deutschland existieren mit der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) und der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) zwei akademische Studiengruppen, die sog. investigator-initiated trials (IITs) durchführen. Schwerpunkt dieser beiden Studiengruppen sind große multizentrische Therapiestudien zur Hochdosischemotherapie und anschließenden autologen Stammzelltransplantation (autoSCT) in Kombination mit neuen Substanzen wie Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren oder therapeutischen monoklonalen Antikörpern. In den letzten Jahren rücken verstärkt Studien für spezifische Patientengruppen in den Fokus (z.B. für Hochrisiko-Patienten oder Patienten mit definierten genetischen Markern). Molekulare Remissionen (minimal residual disease; MRD) gewinnen als Studienendpunkt zunehmend an Bedeutung. Umfangreiche wissenschaftliche Begleitprogramme liefern Erkenntnisse über Biologie, Risiko- und Prognosefaktoren des MM. Daneben entfällt ein großer Teil der Studienaktivität auf Pharmaunternehmen, die ihre eigenen Substanzen im Rahmen von company-sponsored trials (CST) erforschen. Dieser Artikel soll im Folgenden einen Überblick (Tab. 1A, B) über eine Auswahl der interessantesten aktuellen Studien geben und dabei den Fokus auf Entwicklungen der Therapielandschaft in Deutschland legen. Dabei folgt er dem natürlichen Verlauf der Erkrankung vom Smoldering Myeloma (SM) über das neu diagnostizierte, therapiepflichtige Myelom (NDMM) hin zum rrMM.

| Studienname | Zielgruppe | n | Randomisierung | Therapieregime | Phase | Status | Identifizier |
|-------------|------------|-----|----------------|--|-------|---------------------------------|-------------------------|
| GMMG | | | | | | | |
| MM5 | NDMM | 604 | Ja | Induktion mit PAD (Bortezomib, Adriamycin, Dexamethason) vs. VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason), autoSCT, Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis CR vs. 2 Jahre unabhängig vom Ansprechen | III | Follow-up | EudraCT: 2010-019173-16 |
| HD6 | NDMM | 564 | Ja | Induktion mit VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) +/- Elotuzumab, autoSCT, Konsolidierung mit VRD +/- Elotuzumab, Erhaltungstherapie | III | Aktiv, Rekrutierung geschlossen | NCT02495922 |

| | | | | | | | |
|-------------|---------------------------|-----|------|--|-----|--|--------------------------------|
| | | | | mit Lenalidomid +/- Elotuzumab über 2 Jahre | | | |
| HD7 | NDMM | 660 | Ja | RVd- Induktionstherapie (Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason) +/- Isatuximab, autoSCT, Erhaltungstherapie mit Lenalidomid +/- Isatuximab über 2 Jahre | III | Studienstart geplant II. Quartal 2018 | EudraCT: 2017-004768 -37 |
| CONCEPT | NDMM (Hoch- risiko) | 153 | Nein | Induktion und Konsolidierung mit Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (I- KRd), autoSCT für geeignete Patienten, I-KR Erhaltungstherapie bis Progress | II | Rekrutierung | NCT03104842 |
| BPV | NDMM | 46 | Nein | Bendamustin, Prednison und Bortezomib für nicht transplantierbare Patienten | II | Aktiv, Rekrutierung geschlossen | NCT02237261 |
| ReLApse | rrMM | 282 | Ja | Lenalidomid/ Dexamethason bis Progress vs. Lenalidomid/ Dexamethason Induktion mit anschließender autoSCT und Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis Progress | III | Follow-up | EudraCT: 2009-013856 -61 |
| BIRMA | rrMM | 15 | Nein | Für Patienten mit BRAFV600E/K- Mutation: Kombination der BRAF- und MEK- Inhibitoren (Encorafenib und Binimetinib) | II | Rekrutierung | NCT02834364 |
| DANTE | rrMM | 36 | Nein | Für Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | II | Rekrutierung | NCT02977494 |
| DSMM | | | | | | | |
| DSMM XII | NDMM | 146 | Nein | Lenalidomid/ Doxorubicin/ Dexamethason- Induktion; | II | Follow-up | NCT00925821 |

| | | | | | | | |
|-------------|----------------------|-----|----|---|-----|---------------------------------------|-------------|
| | | | | Tandem-autoSCT oder auto- gefolgt von alloSCT abhängig vom Risiko-Status; Lenalidomid- Erhaltung | | | |
| DSMM XII | NDMM (65-76 J) | 376 | Ja | Lenalidomid/ Dexamethason Induktion; Lenalidomid/ Dexamethason bis Progress vs. Tandem-autoSCT (Hochdosis- Melphalan 140 mg/m ²) und Lenalidomid- Erhaltung bis Progress | III | Rekrutierung | NCT01090089 |
| DSMM XIV | NDMM | 406 | Ja | Lenalidomid/ Doxorubicin/ Dexamethason vs. Bortezomib/ Lenalidomid/ Dexamethason Induktion; abhängig vom Ansprechen Single- vs. Tandem-autoSCT vs. alloSCT; Lenalidomid- Erhaltung | II | Aktiv, Rekrutierung geschlossen | NCT01685814 |

Tab. 1A: Aktuelle Studien der deutschen Studiengruppen GMMG und DSMM, sowie ausgewählte internationale Studien.
SM=Smoldering Myeloma, NDMM=Newly Diagnosed Multiple Myeloma, rrMM=Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

| Studien- name | Ziel- gruppe | n | Ran- domi- sierung | Therapieregime | Phase | Status | Inden- tifier |
|------------------|-----------------|-----|--------------------------|--|-------|--|------------------|
| DSMM | | | | | | | |
| DSMM XV | rrMM | 82 | Nein | Ixazomib/ Pomalidomid/ Dexamethason; Hinzunahme von Cyclophosphamid bei Progress | II | Planung | |
| DSMM XVII | NDMM | 576 | Ja | Elotuzumab/ Carfilzomib/ Lenalidomid/ Dexamethason vs. Carfilzomib/ Lenalidomid/ Dexamethason- Induktion autoSCT (single oder tandem, abhängig vom Ansprechen); Konsolidierung wie Induktion; | III | Studienstart geplant I. Quartal 2018 | |

Elotuzumab/
Lenalidomid vs.
Lenalidomid-
Erhaltung bis
Progress

Ausgewählte internationale Studien

| | | | | | | | |
|----------------|--------------|-----|------|---|-----|--------------|-------------|
| CENTAURUS | High-risk SM | 126 | Ja | Daratumumab-Monotherapie in 3 verschiedenen Schemata von 2 Monaten bis 2 Jahre | II | Follow-up | NCT02316106 |
| AQUILA | High-risk SM | 360 | Ja | Daratumumab-Monotherapie über 2 Jahre vs. Überwachung | III | Rekrutierung | NCT03301220 |
| GEM-CESAR | High-risk SM | 90 | Nein | Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason in Kombination mit Hochdosis-Melphalan und autoSCT | II | Follow-up | NCT02415413 |
| ASCENT | High-risk SM | 80 | Nein | Daratumumab/Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason vs. Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason; in Kombination mit Hochdosis-Melphalan und autoSCT für geeignete Patienten | II | Planung | NCT03289299 |
| ALCYONE | NDMM | 706 | Ja | Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison vs. Bortezomib/Melphalan/Prednison | III | Follow-up | NCT02195479 |
| MAIA | NDMM | 744 | Ja | Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason vs. Lenalidomid/Dexamethason | III | Follow-up | NCT02252172 |
| IMROZ | NDMM | 440 | Ja | Isatuximab/Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason vs. Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason | III | Rekrutierung | NCT03319667 |
| TOURMALINE-MM2 | NDMM | 701 | Ja | Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason vs. Placebo/Lenalidomid/Dexamethason | III | Follow-up | NCT01850524 |

| | | | | | | | |
|---------------|------|-----|------|--|-----|-------------------------|-------------|
| KEYNOTE-183 | rrMM | 300 | Ja | Pembrolizumab (Anti-PD-1-Antikörper) + Pomalidomid/ Dexamethason vs. Pomalidomid/ Dexamethason | III | Abbruch | NCT02576977 |
| FUSION MM-005 | rrMM | 120 | Nein | Durvalumab (Anti-PD-L1-Antikörper) + Daratumumab | II | Partieller Studienstopp | NCT03000452 |
| DREAMM-1 | rrMM | 85 | Nein | GSK2857916 (MMAF-konjugierter Anti-BCMA-Antikörper) | I | Rekrutierung | NCT02064387 |
| BI 836909 | rrMM | 50 | Nein | BI 836909 (Bispezifischer Antikörper gegen BCMA und CD3) | I | Rekrutierung | NCT02514239 |
| KarMMa | rrMM | 94 | Nein | Bb2121 (CAR-T-Zell-Therapie) | II | Rekrutierung | NCT02514239 |
| ACE-200 | rrMM | 80 | Nein | ACY-241 (HDAC6-Inhibitor) | I | Follow-up | NCT02400242 |
| STORM | rrMM | 210 | Nein | Selinexor (XPO1-Inhibitor) | II | Rekrutierung | NCT02336815 |
| CMIK665X2101 | rrMM | 67 | Nein | MIK665 (MCL-1-Inhibitor) | I | Rekrutierung | NCT02992483 |

Tab. 1B: Aktuelle Studien der deutschen Studiengruppen GMMG und DSMM, sowie ausgewählte internationale Studien. SM=Smoldering Myeloma, NDMM=Newly Diagnosed Multiple Myeloma, rrMM=Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

Smoldering Myeloma

Patienten mit SM können anhand verschiedener Faktoren bezüglich ihres Progressionsrisikos in unterschiedliche Risikogruppen unterteilt werden. Die Möglichkeit, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren, und das vergleichsweise günstige Profil unerwünschter Wirkungen (AEs) einiger der heutzutage verfügbaren Substanzen haben dazu geführt, dass in einzelnen klinischen Studien versucht wird, die Prognose von Patienten mit Hochrisiko-SM durch eine frühzeitige Therapie zu verbessern. Vielversprechende Daten lieferte in diesem Kontext die randomisierte kontrollierte QUIREDEX-Studie (1) der PETHEMA-Stiftung, die einen Vorteil im Gesamtüberleben (OS) für Patienten dieser SM-Hochrisikogruppe durch eine Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason zeigen konnte. Auf der ASH-Jahrestagung 2017 wurden erste Daten der CENTAURUS-Studie (2) (Firma Janssen), die eine Daratumumab-Monotherapie von unterschiedlicher Dauer untersuchte, präsentiert. Diese Strategie hat aufgrund des sehr günstigen Risikoprofils von Daratumumab den Vorteil einer sehr guten Verträglichkeit. Es konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Daratumumab über 2 Jahre einer kürzeren Therapiedauer in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) überlegen ist. Basierend auf diesen Daten wurde kürzlich eine randomisierte Phase-III-Studie (AQUILA) mit dem Ziel der Generierung zulassungsrelevanter Daten eröffnet; geprüft wird eine Daratumumab-Monotherapie bei Patienten mit Hochrisiko-SM gegen den aktuellen Standard der Verlaufskontrolle ohne Therapie. Einen intensiveren Ansatz verfolgen die Phase-II-Studien GEM-CESAR (3) der spanischen Kollegen und ASCENT (4) der Black Swan Research Initiative, die jeweils eine Therapie mit Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und autoSCT bzw. in Kombination mit Daratumumab untersuchen. Die Rekrutierung der GEM-CESAR-Studie ist bereits abgeschlossen und erste vorläufige Ergebnisse wurden auf dem ASH 2017 präsentiert. Unter anderem zeigte sich in dem Drittel der Patienten, das die Hochdosischemotherapie bereits abgeschlossen hat, ein hoher Anteil sehr tiefer Remissionen (69% komplette Remissionen (CR), 58% MRD-negative Patienten).

Seit der Erweiterung der MM-Therapiekriterien um 3 Biomarker im Rahmen der Leitlinienaktualisierung der

International Myeloma Working Group im Jahr 2014 werden bereits heute in der klinischen Praxis Patienten behandelt, bevor bei ihnen Organschäden auftreten. Es ist zu erwarten, dass sich dieser Trend fortsetzt und zukünftig eine Gruppe von Patienten mit Hochrisiko-SM Zugang zu einer noch frühzeitigeren Therapie erhalten wird.

Therapiepflichtiges MM

Große multizentrische Studien konnten in der Vergangenheit den Nutzen von Dreifachkombinationen in der Induktionstherapie und Lenalidomid in der Erhaltungstherapie etablieren. Beispielsweise konnte die GMMG MM5-Studie die Nichtunterlegenheit von VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) im Vergleich zu PAD (Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason) hinsichtlich Wirksamkeit und Toxizität belegen (5). Die erst kürzlich erfolgte und beim ASH 2017 präsentierte Hauptauswertung der MM5-Studie zeigt darüber hinaus, dass auch Patienten in CR von der Weiterführung einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid profitieren (6).

Die bei transplantationsfähigen Patienten in der Induktionstherapie mittlerweile standardmäßig zum Einsatz kommenden Dreifachkombinationen werden im Rahmen aktueller Studien um eine vierte Substanz – i.d.R. ein monoklonaler Antikörper – ergänzt. Im Anschluss an die weiterhin etablierte Hochdosischemotherapie werden verschiedene Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie-Strategien geprüft. Beispielhaft sollen hier die bereits vollständig rekrutierte GMMG HD6-Studie (7) (Abb. 1) sowie die in Kürze beginnende GMMG HD7-Studie und die DSMM XVII-Studie (Abb. 2) erwähnt werden. Diese randomisierten Phase-III-Studien kombinieren im Rahmen der Induktionstherapie die 4 wichtigsten Substanzklassen (Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren, Steroide und monoklonale Antikörper), um bereits vor Transplantation möglichst tiefe Remissionen zu erreichen. Während sowohl die HD6- als auch die HD7-Studie Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason mit Elotuzumab (Anti-SLAMF7) bzw. Isatuximab (Anti-CD38) kombinieren, setzt die DSMM-Studie auf den Zweitgenerations-Proteasom-Inhibitor Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason und Elotuzumab. Als Konsolidierungstherapie kommen i.d.R. über 2-4 Zyklen Schemata zum Einsatz, die weitgehend denen der Induktionstherapie entsprechen, während im Rahmen der Erhaltungstherapie die Anzahl der Substanzen und die Dosierung reduziert werden. So erfolgt die Erhaltungstherapie in der HD6- und der HD7-Studie mit Lenalidomid und Elotuzumab bzw. Isatuximab über mindestens 2 Jahre, in der DSMM XVII-Studie mit Lenalidomid und Elotuzumab bis zum Progress. Diese und ähnliche internationale Ansätze haben das Potential, in den nächsten Jahren einen neuen Standard in der Therapie neu diagnostizierter, transplantationsfähiger Myelom-Patienten zu definieren.

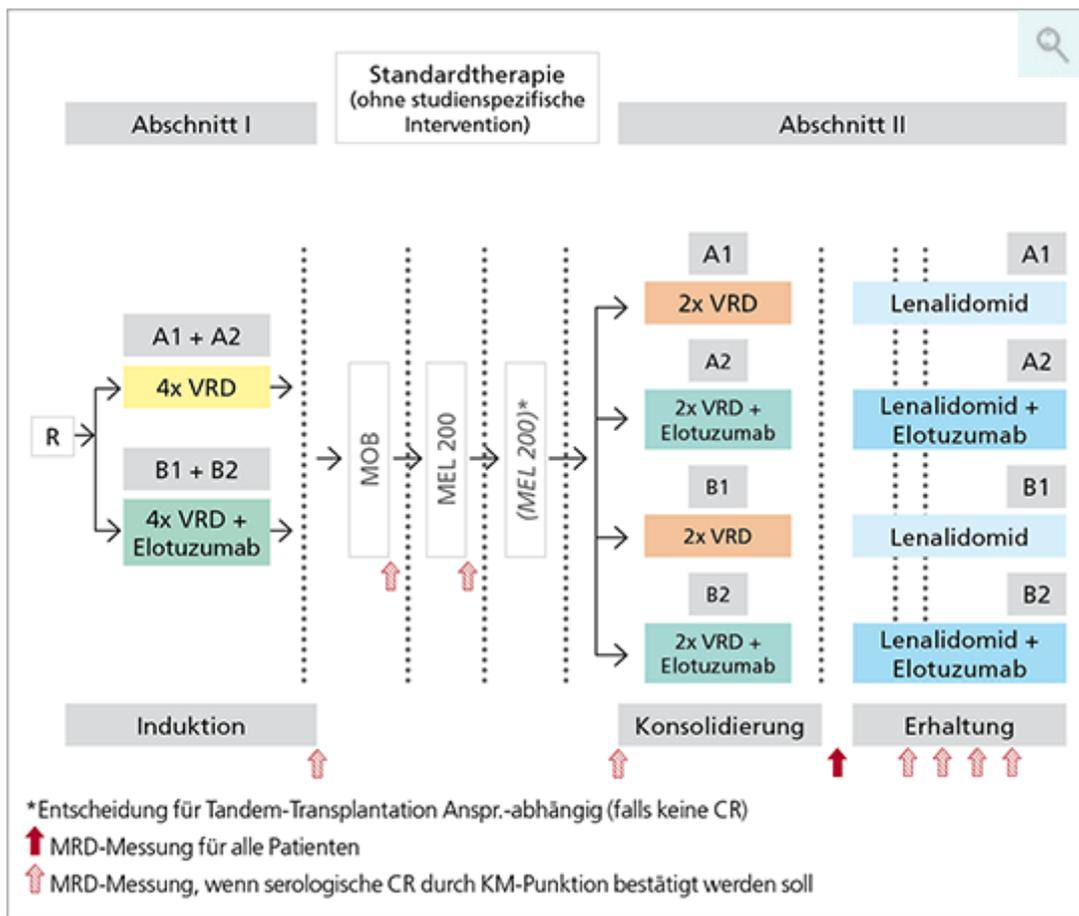


Abb. 1: Design der GMMG HD6 Studie (n=564). VRD=Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason, CAD=Cyclophosphamid/Adriamycin/Dexamethason, MOB=Stammzellmobilisation und -sammung, MEL 200=Hochdosis-Melphalan (200 mg/m²) gefolgt von autoSCT, CR=komplette Remission, MRD=minimal

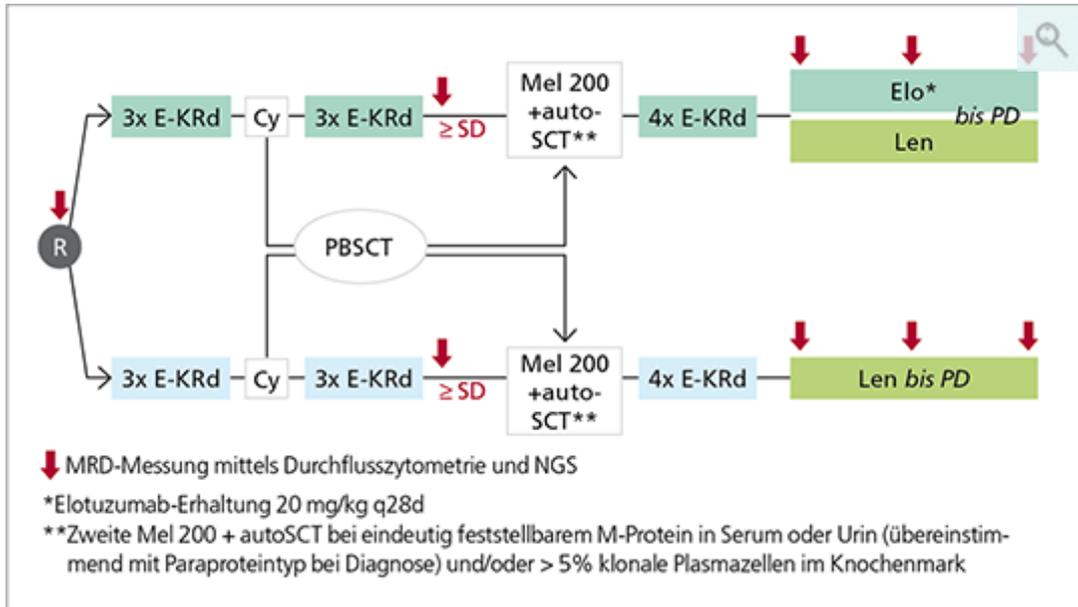


Abb. 2: Geplantes Design der DSMM XVII Studie (n=576). E-KRD=Elotuzumab--Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason, Cy=Cyclophosphamid-basierte Stammzellmobilisierung, PBSCT=Stammzellsammlung, Mel 200+autoSCT=Hochdosis-Melphalan 200 mg/m² gefolgt von einer autoSCT, E=Elotuzumab, R=Lenalidomid, PD=Progress

Die GMMG HD6-Studie hat im September 2017 die Rekrutierung beendet; erste Ergebnisse einer Zwischenauswertung hinsichtlich Therapieansprechen nach Induktionstherapie mit VRD (Velcade[®], Revlimid[®]/Dexamethason) +/- Elotuzumab werden im Sommer 2018 erwartet. Das wissenschaftliche Begleitprogramm umfasst neben einer umfangreichen zytogenetischen Analyse, Sequenzierungs- und Genexpressionsanalysen auch die Untersuchung der erreichten Remissionstiefe mittels MRD-Diagnostik (Durchflusszytometrie und NGS (Next Generation Sequencing)) sowie Analysen des Immunsystems.

Einen noch intensiveren Ansatz verfolgt die kürzlich initiierte, nicht kontrollierte Phase-II-Studie CONCEPT (8) der GMMG, die sich speziell an Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik+Stadium ISS II/III des International Staging System richtet (Abb. 3). Diese Patienten erleiden trotz der neu zugelassenen Substanzen immer noch häufig frühe Rezidive und haben daher weiterhin eine ungünstige Prognose. Ziel der CONCEPT-Studie ist es daher, durch den langfristigen Einsatz der hoch wirksamen Kombinationstherapie Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason und Isatuximab in Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (letztere ohne Dexamethason) bis zum Progress der Erkrankung, die Rate an Frührezidiven zu senken und so die Prognose dieser Patienten zu verbessern. Transplantationsfähige Patienten erhalten zusätzlich eine Hochdosischemotherapie und autoSCT. Das Erreichen einer molekularen Remission (MRD-Negativität) ist primärer Endpunkt der CONCEPT-Studie.



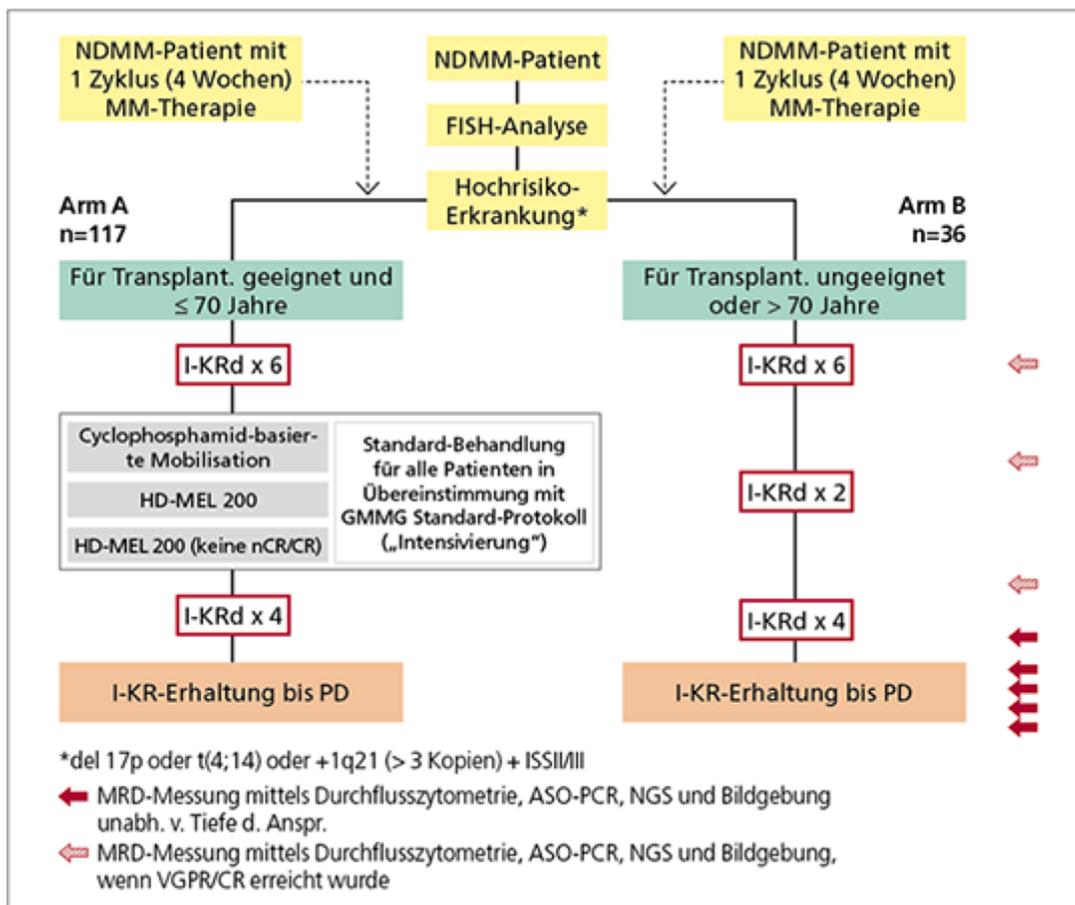


Abb. 3: Design der GMMG CONCEPT-Studie zur Erstlinientherapie von Hochrisiko-Patienten (n=153). I-KRd=Isatuximab-Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason, Cyclophosphamid-basierte Stammzellmobilisierung, Hochdosis-Melphalan 200 mg/m² (HD-Mel 200) gefolgt von einer autoSCT, nicht transplantierbare Patienten erhalten weitere I-KRd Zyklen, I=Isatuximab, K=Carfilzomib, R= Lenalidomid, d=Dexamethason, PD=Progress

Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, erhalten im Rahmen von Studien ebenfalls Drei- und Vierfachkombinationen bestehend aus monoklonalen Antikörpern, Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren, und Zytostatika bzw. Steroiden. Die Firma Janssen untersucht derzeit in 2 großen internationalen Phase-III-Studien die Kombination von Daratumumab mit den etablierten Standardtherapien Bortezomib/Melphalan/Dexamethason (VMP; ALCYONE-Studie) und Lenalidomid/Dexamethason (Rd; MAIA-Studie). Ergebnisse der ALCYONE-Studie (9) wurden auf dem ASH 2017 präsentiert. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil im Ansprechen und im PFS für die Kombination mit Daratumumab; eine Zulassung für Daratumumab-VMP wurde kürzlich beantragt (Priority Review der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA). Die Rekrutierung der MAIA-Studie (10) ist ebenfalls abgeschlossen und die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet. Für diese Kombination konnte bereits in der rezidierten Erkrankungssituation ein beeindruckender Vorteil gegenüber der Standardtherapie mit Lenalidomid/Dexamethason bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit gezeigt werden, sodass diese in näherer Zukunft auch zu einem Standard für nicht-transplantationsfähige Erstlinien-Patienten werden könnte. Darüber hinaus untersucht beispielsweise die Firma Sanofi in der Phase-III-Studie IMROZ (11) die Hinzunahme von Isatuximab zu Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason, was eine Kombination der aktivsten verfügbaren Substanzklassen darstellt. Eine weitere Alternative wird aktuell in der TOURMALINE-MM2 (12) Phase-III-Studie der Firma Takeda erprobt. Mit der Hinzunahme des Zweitgenerations-Proteasom-Inhibitors Ixazomib zu Lenalidomid/Dexamethason kommt hier wiederum eine Kombination zum Einsatz, zu der eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aus der rezidierten Erkrankungssituation bekannt ist und die als Alleinstellungsmerkmal komplett oral verabreicht wird.

rrMM

Obwohl in der klinischen Praxis gerade bei jüngeren Patienten häufig eingesetzt, ist der Nutzen der Hochdosischemotherapie und autoSCT in der Rezidivtherapie bisher wenig durch prospektive randomisierte Studien belegt. Eine erste englische Studie (Myeloma X) hatte einen Überlebensvorteil gegenüber einer nicht mehr zeitgemäßen Konsolidierungstherapie mit Cyclophosphamid gezeigt (13). Die Phase-III-Studie ReLApsE (14) der GMMG untersucht daher prospektiv randomisiert den Nutzen einer frühen Rezidiv-Transplantation im Vergleich mit einer kontinuierlichen Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason; die Ergebnisse werden Mitte 2018 erwartet.

Eine Vielzahl interessanter Studiensubstanzen befindet sich aktuell in frühen Phasen der klinischen

Entwicklung und ist daher vorwiegend für stark vorbehandelte Patienten mit dementsprechend eingeschränkter Prognose an teilnehmenden Studienzentren verfügbar. Eine Ausnahme hiervon bildete bis vor Kurzem der Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab (Anti-PD-1), der in Kombination mit Pomalidomid/Dexamethason in einer Phase-III-Studie (Keynote) der Firma Merck getestet wurde. Diese und eine weitere Studie mit Pembrolizumab in der Indikation MM wurden jedoch im Juli 2017 aufgrund einer erhöhten Todesrate in den Pembrolizumab-Armen durch die FDA gestoppt (15). Nach sehr guten Phase-II-Daten zu Pembrolizumab in Kombination mit Immunmodulatoren (16) kamen diese Ergebnisse überraschend und sind bisher nur unvollständig verstanden. Weitere Inhibitoren der PD-1/PD-L1-Achse (Nivolumab, Durvalumab, Avelumab, Atezolizumab) werden aktuell in verschiedenen Kombinationsregimen mit etablierten und experimentellen Substanzen getestet. Hier wurde durch die FDA aufgrund der Keynote-Ergebnisse abhängig vom Kombinationspartner ebenfalls ein Studienstopp verfügt. Dies zeigt, wie strikt Medikamentenstudien überwacht werden, um teilnehmenden Patienten ein größtmögliches Maß an Sicherheit zu gewährleisten. Es bleibt abzuwarten, ob und in welcher Form die Wirkstoffklasse der Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die mittlerweile bei vielen Tumorentitäten Zulassungen erreichen konnte, beim MM zukünftig eine Rolle spielen wird.

Auf dem Gebiet der Immuntherapien befinden sich des Weiteren konjugierte Antikörper, bispezifische Antikörper und genetisch reprogrammierte, sog. chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T), in der frühen klinischen Entwicklung. Hier scheint sich das Oberflächenantigen BCMA (B cell maturation antigen) aufgrund seiner spezifischen und nahezu universellen Expression auf Plasmazellen als beste Zielstruktur zu etablieren. So testet beispielsweise die Firma GSK einen konjugierten Anti-BCMA-Antikörper, der als zytostatische Komponente den Mikrotubulushemmstoff Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) trägt. Phase-I-Daten (DREAMM-1-Studie) (17) zeigen in einer sehr stark vortherapierten Kohorte eine vielversprechende Ansprechrate von 60% (21/35 Patienten) und ein medianes PFS von 7,9 Monaten für die Monotherapie. Allerdings traten bei der Mehrheit der Patienten okuläre AEs auf, die in den allermeisten Fällen aber in der Ausprägung mild und ggf. unter Dosisreduktion selbstlimitierend waren.

Eine weitere vielversprechende Klasse von Immuntherapeutika stellen die bispezifischen Antikörper dar, die aktuell von verschiedenen Firmen entwickelt werden. In Deutschland sind Phase-I-Studien mit einem Anti-BCMA/Anti-CD3-Konstrukt aktiv (B1836909, Boehringer Ingelheim) (18) bzw. starten in Kürze (EM801, Engmab/Celgene) (19). Das Wirkprinzip solcher bispezifischen Antikörper ist die Koppelung von Patienteneigenen T-Zellen unterschiedlicher Spezifität über das Oberflächenantigen CD3 an Plasmazellen (BCMA); präklinisch konnte gezeigt werden, dass diese Koppelung ausreicht, um einen tumorspezifischen zytotoxischen Effekt der T-Zellen auszulösen (19).

Die neuartige zelluläre Therapieform, die sog. CAR-T-Zellen, werden in dieser Ausgabe in einem separaten Artikel von Dr. K. Kriegsmann „CAR-T-Zell-Therapie und erste Ansätze in der Immuntherapie“ ausführlich beschrieben. Das am weitesten fortgeschrittene Produkt, bb2121 der Firma bluebirdbio (in Kooperation mit Celgene), richtet sich ebenfalls gegen das Oberflächenantigen BCMA und wird aktuell bereits in einer weltweiten Phase-II-Studie (KarMma) (20) mit insgesamt 94 teilnehmenden Patienten und geplanter deutscher Beteiligung erprobt. Auf dem ASH 2017 wurde ein beeindruckendes Update der Phase-I-Daten zu bb2121 vorgestellt (21). In einem sehr stark vortherapierten Patientenkollektiv mit im Median 7 Vortherapielinien und einem Anteil von 43% zytogenetischer Hochrisiko-Patienten zeigt sich eine beeindruckende Ansprechrate von 94% (17/18 Patienten) und ein sehr hoher Anteil tiefer, MRD-negativer Remissionen (9/10 auswertbare Patienten). Sollten sich diese Daten bestätigen, so ist hier in näherer Zukunft eine Zulassung zu erwarten, die das Potential hat, die MM-Therapie nachhaltig zu verändern.

Daneben befinden sich verschiedene small molecules mit neuartigem Wirkmechanismus in klinischer Erprobung, von denen hier aus Platzgründen nur eine Auswahl vorgestellt werden soll. Selinexor inhibiert den Export von (Tumor-suppressor-) Proteinen aus dem Zellkern und wird aktuell in einer Phase-II-Studie der Firma Karyopharm untersucht (22). Der Mcl-1 Inhibitor MIK665 der Firma Novartis stellt ein vielversprechendes Konzept zur Apoptose-Induktion ähnlich dem bei der CLL bereits zugelassenen Venetoclax (Bcl-2-Inhibitor) dar und wird aktuell in einer First-in-human-Studie getestet (22). Präklinische Daten sprechen für eine höhere pathogenetische Relevanz von MCL-1 im Vergleich zu Bcl-2 beim MM (23). Ein HDAC6-selektiver Inhibitor, ACY-241, wurde in einer Phase-I-Studie der Firma Celgene in Kombination mit Pomalidomid/Dexamethason getestet; erste Ergebnisse zeigen im Gegensatz zu dem unspezifischen HDAC-Inhibitor Panobinostat eine sehr gute Verträglichkeit (24). Es bleibt abzuwarten, wie diese Substanz weiterentwickelt wird. Das lange bekannte und in seiner primären Indikation, der antiretroviralen Therapie, bereits durch Nachfolgesubstanzen abgelöste Nelfinavir wird im Sinne eines „drug repurposing“ aktuell in Kombination mit Proteasom-Inhibitoren beim MM untersucht. Präklinische Daten zeigen Synergien basierend auf einer Verstärkung proteotoxischen Stresses und der Hemmung von Medikamenten-Efflux-Transportern (ABC-Transporter). Eine Phase-I-Studie hatte diesbezüglich an einem kleinen Patientenkollektiv vielversprechende Ergebnisse erbracht (25); unter anderem zeigte sich bei Patienten, die bereits refraktär auf Bortezomib waren, in der Kombination mit Nelfinavir ein erneutes Therapieansprechen. Eine Phase-I/II-Studie in Kombination mit Ixazomib ist geplant.

Zukünftige Studienkonzepte – Ausblick

In naher Zukunft kann eine Zulassung monoklonaler Antikörper in der Primärtherapie erwartet werden. Dieser Trend zur Integration von Immuntherapeutika in frühere Therapielinien wird sich fortsetzen. So werden z.B. CAR-T-Zellen – vorausgesetzt, die frühen Erfolge bei rrMM-Patienten bestätigen sich – in wenigen Jahren bereits auch in der Primärtherapie getestet werden. Es ist anzunehmen, dass das geringere Ausmaß an Risiko-Merkmalen, v.a. aber das noch weniger stark eingeschränkte Immunsystem bei NDMM-

Patienten grundsätzlich bessere Voraussetzungen für Immuntherapien bieten, als dies bei rrMM-Patienten der Fall ist. Weiterhin ist mit einer zunehmenden Personalisierung von Therapieansätzen zu rechnen. Erste solche Studien sind bereits aktiv. So untersucht beispielsweise die BIRMA-Studie (26) der GMMG eine Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitor (Encorafenib/Binimetinib) speziell bei Patienten mit BRAFV600E/K-Mutation. Diese Mutation betrifft zwar lediglich etwa 5% der MM-Patienten, diese Patienten können aber außerordentlich von einer BRAF-Inhibition profitieren (27). Für Venetoclax (Bcl-2-Inhibitor) ist bekannt, dass vor allem Patienten mit einer Translokation 11;14 und einem B-Zell-artigen Phänotyp profitieren (28). Einen weiteren Ansatz der Selektion stellt die besonders intensive und langandauernde Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-MM dar, wie sie etwa in der oben genannten CONCEPT-Studie (8) zum Einsatz kommt. Mit dem zunehmenden Verständnis für die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen und damit der besseren Möglichkeit der Abgrenzung relevanter Subgruppen werden solche Ansätze zukünftig an Bedeutung gewinnen.

Mit dem wachsenden Anspruch, Patienten eine möglicherweise kurative Erstlinientherapie anzubieten, wird die hochsensitive Messung der MRD in den Fokus der Therapiesteuerung rücken. Mit den aktivsten der heute in Studien verfügbaren Regimen lassen sich bei der Mehrzahl der Patienten MRD-negative Remissionen induzieren (29). Zukünftige Studien werden klären müssen, ob eine erfolgreiche Therapie bei Erreichen einer anhaltenden MRD-Negativität beendet werden kann und ob sich die Prognose von Patienten, die keine MRD-Negativität erreichen, durch frühzeitige Therapieumstellung verbessern lässt.

Die Vielfalt der bereits heute zur Verfügung stehenden Therapiesubstanzen und die aktuellen Entwicklungen speziell im Bereich der Immuntherapien stimmen für die Zukunft optimistisch und lassen das Therapieziel der Kuration greifbarer erscheinen denn je. Die Teilnahme an klinischen Studien ist für den weiteren Fortschritt unabdingbar und ermöglicht Myelom-Patienten in allen Phasen der Erkrankung, bereits heute von zukünftigen Therapieoptionen zu profitieren.

Interessenkonflikte: Es besteht kein Interessenkonflikt.



Dr. med. Marc-A. Bärtsch
Assistenzarzt

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Tel.: 06221/568003
E-Mail: marc-andrea.baertsch@med.uni-heidelberg.de

ABSTRACT

M.-A. Bärtsch, B. Hügler-Dörr, H. Goldschmidt¹, ¹Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Current clinical trials in multiple myeloma (MM) are investigating a wide array of novel agents with an increasing focus on immunotherapeutic approaches. In Germany, two academic study groups, the -German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) and the Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), are actively performing investigator-initiated clinical trials (IIT). Their focus is primarily on large multicenter trials involving high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in combination with novel agents. More recently, trials for specific subgroups of MM patients are being performed (e.g. high risk disease or defined genetic markers). Furthermore, a large number of trials are being performed by pharmacological companies testing their own substances in company sponsored trials (CST). This article will provide an overview over the most interesting trials currently ongoing and will focus on evolving therapeutic options for myeloma patients in Germany.

Keywords: Multiple myeloma, clinical trials, stem cell transplant, immunotherapy, targeted therapy