

MM: Kontinuierliche Therapie und "spezifische" Targets sollen Langzeitüberleben ermöglichen

Beim Multiplen Myelom sei mittlerweile mit neuen Therapieoptionen zwar noch nicht die Heilung, aber zumindest eine Chronifizierung der Erkrankung zu erreichen, sagte Prof. Igor Wolfgang Blau, Berlin. Ein gutes Ansprechen bedeutet gleichermaßen ein längeres progressionsfreies Überleben (1). "Und ein nach 96 Monaten noch nicht erreichtes medianes Gesamtüberleben – wie in dem auf dem ASH 2015 präsentierten Update der HD4-Studie gezeigt (2) – weist in Richtung Chronifizierung, mit einem Vorteil für die Hochdosistherapie mit Bortezomib und Tandemtransplantation."

"Dieser effektive Therapieansatz hat den großen Vorteil, dass Niereninsuffizienz für den Einsatz von Bortezomib keinen Risikofaktor darstellt, und dass auch eine per se prognostisch ungünstige Deletion 17 mittels Bortezomib-Induktions- und Erhaltungstherapie plus Transplantation überwunden werden kann", so Blau.

Die Frage, die nun diskutiert wird, ist, ob ein "hitting hard" zu Anfang ausreicht, oder ob eine Dauertherapie notwendig ist. Eine Metaanalyse von Palumbo et al. (3) zu diesem Thema hat einen Vorteil für die kontinuierliche Therapie gezeigt. "Bortezomib-basierte Therapien zeigen alle vergleichbar gute Langzeitergebnisse." Der Vorteil der Erstlinientherapie – dies hat beispielsweise das Follow-Up der VISTA-Studie gezeigt – bleibt auch über Jahre noch bestehen, unabhängig von der weiteren Art der Therapie. "Wichtig ist, sich dabei streng ans Protokoll zu halten und die Dosis beizubehalten."

Die neuen Substanzen Panobinostat, Daratumumab, Ixazomib und Elotuzumab, die bereits von der FDA zugelassen (und von der EMA teilweise bereits zur Zulassung empfohlen) sind, ermöglichen die Dauertherapie, zeigten aber auch, dass der Bedarf an wenig toxischen und nicht kreuzresistenten Therapiemöglichkeiten weiter bestehen bleibe, so Prof. Christof Scheid, Köln. Man setzt heute auf monoklonale Antikörper gegen "spezifische" Targets bei multipltem Myelom, in der Hoffnung, das Gesamtüberleben zu verlängern. Solche Hoffnungsträger sind vor allem Elotuzumab (antiSLAMF7), Daratumumab (antiCD38) sowie nBT062 (antiCD 138).

Die ELOQUENT-2-Studie hat mit Elotuzumab ein sehr gutes mOS von 19,4 Monaten und ein 2-Jahres-PFS von 41% gezeigt. "Gleichzeitig muss man bei der Therapie mit diesen Antikörpern aber eine längere Lernkurve berücksichtigen. So erhöht sich vor allem zu Beginn die Ansprechrate kaum, sondern erst verzögert – es dauert daher, bis mit den gegenwärtigen Nachweismethoden eine gute Krankheitskontrolle sichtbar wird." (4). Gespannt ist man auf das Outcome der HD6-Studie, in der der Antikörper bereits in der Erstlinie eingesetzt wurde.

Mit Daratumumab hat man eine effiziente Monotherapie, die in der SIRIUS-Studie eine ORR von 31% und Paraproteinabnahme bei stark vorbehandelten Patienten ermöglicht hat und die nun in zahlreichen Phase-III-Studien sowohl als Erstlinientherapie als auch im Rezidiv weiter evaluiert wird. "Real-World-Daten, die auf dem ASH 2015 präsentiert wurden, haben 19,9 Monate mOS bei sehr guten Ansprechraten für Daratumumab gezeigt" (5). Bei den schwer vorbehandelten Patienten würden schnelle und tiefe Remissionen erreichbar, dies zeige auch das Update der GEN503-Studie mit 80% ORR, davon 9% Komplettremissionen, 32 Patienten seien noch in Behandlung (6), ergänzte PD Dr. Markus Munder, Mainz. Auch Patienten, die eine "stable disease" erreichen, profitieren, betonte er.

Die Zytokinblockade mit den anti-IL6-Antikörpern Siluximab oder Tocilizumab, die für andere Indikationen zugelassen sind, konnte die Entzündungsreaktionen beim MM abschwächen, ohne jedoch die PR- oder PFS-Raten maßgeblich zu erhöhen (7). "Hier sollte man aber nicht aufgeben, sondern einen Platz suchen, wo diese Antikörper zum Einsatz kommen können", sagte Scheid. Und natürlich stehe auch beim MM die PD1/PD-L1-Blockade im Fokus aktueller und künftiger Studien, schloss er.

AB

Satellitensymposium "Myelomtherapie – Bewährtes bleibt, Neues kommt", 25.02.2016, DKK 2016, Berlin; Veranstalter: Janssen

Literatur:

- (1) Kapoor P et al. Importance of Achieving Stringent Complete Response After Autologous Stem-Cell Transplantation in Multiple Myeloma, JCO November 18, 2013 JCO.2013.49.0086
- (2) Sonneveld P et al. Bortezomib Induction and Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up of the HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. ASH 2015, #27
- (3) Palumbo et al. Continuous therapy versus Fixed Duration of Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. JCO 2015,
- (4) Mateos et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. Blood. 2016 Feb 11;127(6):681-95. doi: 10.1182/blood-2015-10-646810. Epub 2015 Dec 2.
- (5) Usmani S et al. Clinical Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, ASH 2015 Annual Meeting Abstract 29 (Oral Presentation)
- (6) Plesner T et al. Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Updated Results of a Phase 1/2 Study (GEN503). ASH 2015 Annual Meeting Abstract 507 (Oral Presentation)
- (7) San-Miguel J, Bladé J, Shpilberg O et al. Phase 2 randomized study of bortezomib-melphalan-prednisone with or without siltuximab (anti-IL-6) in multiple myeloma. Blood. 2014;123(26):4136-4142.