

## MM: immunmodulierende Substanzen zeigen hohen Nutzen in allen Therapielinien

**Die Wirkstoffklasse der immunmodulierenden Substanzen (IMiDs<sup>®</sup>) nimmt in der Behandlung des multiplen Myeloms (MM) eine zentrale Rolle ein. Das ist u.a. in ihrer Schlüsselfunktion für moderne Kombinationstherapien und ihrem möglichen Einsatz in verschiedenen Therapielinien begründet. Zahlreiche neue Studienergebnisse, die beim ASH-Kongress 2018 in San Diego, USA, präsentiert wurden – insgesamt 76 Beiträge zu Lenalidomid (REVLIMID<sup>®</sup>) und 28 Beiträge zu Pomalidomid (IMNOVID<sup>®</sup>) – verdeutlichen, wie wichtig die IMiDs als Partner in der heutigen und zukünftigen Myelomtherapie sind.**

### Lenalidomid überzeugt in der Erhaltungstherapie und als Kombinationspartner in der Erstlinientherapie

Ein Update der Daten zu Lenalidomid in der Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation (autoSCT) bestätigt den bereits beobachteten Überlebensvorteil im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM (NDMM): Eine Datenanalyse der CALGB-Studie (1), die die Crossover-Effekte beim Gesamtüberleben (OS) berücksichtigt, zeigt ein höheres OS im Vergleich zu Auswertungen, die die Crossover-Effekte nicht miteinbeziehen (Abstract #4737). Der Unterschied betrug hierbei unabhängig von der Adjustierungsmethode für den Cross-Over rund 40 Monate, was einem bisher unerreichten Überlebensvorteil von über 3 Jahren durch die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid entspricht (2).

Ergebnisse zur Behandlung von NDMM-Patienten mit einem Triplet aus Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (VRd) unterstreichen die Wirksamkeit der IMiDs als Kombinationspartner: So bestätigen Langzeitbeobachtungen der Phase-III-Studie SWOG S0777 (3) die VRd-Kombination als adäquate Standardtherapie im Hinblick auf das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben (Abstract #1992) (4). In einem indirekten Vergleich wurden zudem Vorteile von VRd gegenüber der Kombination von Bortezomib, Dexamethason und Thalidomid (VTd) beobachtet. Nach 6 Zyklen zeigte die Induktionstherapie mit VRd gegenüber VTd ein signifikant höheres, sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ( $\geq$  VGPR) sowie ein vergleichbares Sicherheitsprofil mit niedrigeren Raten an peripheren Neuropathien und behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE), die zum Therapieabbruch führten. Die Analyse belegt ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil von VRd gegenüber VTd bei transplantationsgeeigneten NDMM-Patienten (Abstract #3245) (5). Außerdem verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) durch VRd sowohl im Rahmen einer Induktions- als auch einer Konsolidierungstherapie deutlich (Abstract #716) (6). Darüber hinaus bestätigte eine amerikanische Beobachtungsstudie die positiven Effekte einer VRd-Therapie auch für die in Studien oft nur unzureichend repräsentierte Gruppe nicht transplantierbarer fragiler Patienten (Abstract #2243): Die Zeit bis zur nächsten Therapielinie (TTNT) konnte in dieser Patientengruppe im Vergleich zur Kombination aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) um 15,5 Monate verlängert werden (7).

Für NDMM-Patienten, für die eine autoSCT keine Option darstellt, bietet eine Antikörpertherapie mit Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) eine vielversprechende Behandlungsalternative, die in einer laufenden Phase-III-Studie im Vergleich zur Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason (Rd) untersucht wird (MAIA, NCT02252172). Hierzu wurden in San Diego erste Zwischenergebnisse präsentiert (Abstract LBA-2). Diese zeigen, dass die Hinzunahme des Antikörpers zu Rd das Risiko der Krankheitsprogression oder Tod um 45% senkt, verglichen mit Rd alleine. Mit median 31,9 Monaten erreichte die Zweierkombination Rd bereits ein beeindruckendes PFS, im D-Rd-Arm wurde der Median noch nicht erreicht. Lenalidomid zeigt sich somit auch in Kombination mit einem Antikörper als starker und sicherer Partner in der Erstlinientherapie (8).

### Pomalidomid im frühen Rezidiv: Effektiver Kombinationspartner für Proteasominhibitoren und Antikörper

Im frühen Rezidiv zeigt sich das IMiD Pomalidomid als starker Partner in der Rezidivtherapie. Zur Behandlung des rezidierten und/oder refraktären MM (r/r MM) wurden aktuelle Daten zur Kombination von Pomalidomid und Dexamethason sowohl mit Proteasom-Inhibitoren als auch mit Antikörpern präsentiert. So zeigen neue Ergebnisse der OPTIMISM-Studie (NCT01734928) im ersten Rezidiv eine signifikante Verlängerung des PFS durch Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) im Vergleich zur Vd-Kombination sowie eine signifikante Verbesserung der Gesamtansprechrate (ORR), unabhängig davon, ob die Patienten Lenalidomid-refraktär sind oder nicht (Abstract #3278) (9). Die HRQoL bleibt hierbei auch unter Hinzunahme von Pomalidomid zu Vd (PVd) unter PVd und Vd vergleichbar (Abstract #1960) (10). Zur Kombination aus Pomalidomid, Dexamethason und Carfilzomib (KPd) belegen Daten der Phase-II-Studie EMN011 (NTR5349), die eine ORR von 87% zeigen, dass KPd eine effektive und

sichere weitere Therapieoption für r/r MM-Patienten, die Lenalidomid- und Bortezomib-vorbehandelt und/oder -refraktär sind, darstellen kann (Abstract #801) (11).

Neben den Kombinationen mit Proteasom-Inhibitoren kann Pomalidomid auch effektiv mit Antikörpern kombiniert werden. So bleibt die HRQoL von Patienten aus der Phase-II-Studie ELOQUENT-3 (NCT02654132) auch bei Hinzunahme des Antikörpers Elotuzumab nahezu unverändert unter Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (EPd) im Vergleich zur Kombination aus Pomalidomid und Dexamethason (Pd, Abstract #2288) (12). Auch unmittelbar nach dem Auftreten eines Rezidivs unter einer Lenalidomid-basierten Erst- oder Zweitlinientherapie zeigen Daten der Phase-II-Studie MM-014 (NCT01946477) mit einer PFS-Rate nach 9 Monaten von 86,3% und einer ORR von 77,7%, dass die Dreifachkombination aus Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason (DPd) eine sichere und effektive Option im frühen Rezidiv darstellen kann (Abstract #3271) (13). Eine Analyse des Immunprofils von Patienten aus dieser Studie macht deutlich, welche wichtige Rolle das IMiD als Partner in dieser Kombination spielt: Pomalidomid verbessert die T- und NK-Zell-vermittelte Immunität und trägt somit dazu bei, die immunsupprimierenden Effekte von Daratumumab und Dexamethason auszugleichen (Abstract #2012) (14).

Insgesamt verdeutlichen die auf dem ASH präsentierten Studienergebnisse die Rolle der IMiDs als starke Partner in der Myelomtherapie. Sowohl Lenalidomid als auch Pomalidomid nehmen eine wichtige Rolle in der Behandlungslandschaft des MM in unterschiedlichen Therapielinien ein. Das vielfältige Wirkprinzip der immunmodulierenden Substanzen unterstützt das patienteneigene Immunsystem und wirkt mit vielen anderen in der Myelomtherapie eingesetzten Substanzklassen synergistisch (15). Insbesondere durch ihr Verträglichkeitsprofil eignen sich die IMiDs für eine kontinuierliche Gabe zur langfristigen Krankheitskontrolle des Myeloms (1,2,8-15).

#### Quelle: Celgene

##### Literatur:

- (1) Holstein SA et al. *Lancet Haematol* 2017;4:e431-42.
- (2) McCarthy P et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 4737.*
- (3) Durie BGM et al. *Lancet* 2017;389(10068):519-527.
- (4) Durie BGM et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 1992.*
- (5) Rosinol L et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 3245.*
- (6) Roussel M et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 716.*
- (7) Chari A et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 2243.*
- (8) Facon T et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Late Breaking Session 2.*
- (9) Dimopoulos M et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 3278.*
- (10) Weisel K et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 1960.*
- (11) Sonneveld P et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 801.*
- (12) Weisel K et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 2288.*
- (13) Siegel DS et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 3271.*
- (14) Pierceall WE et al. *ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018, Abstract 2012.*
- (15) Quach H et al. *Leukemia* 2010;24:22-23.