

Statement von M. Bittrich, S. Knop, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg.

02. Oktober 2019

Therapie des Multiplen Myeloms nach der „ersten (Kongress-)Halbzeit“ ASCO & EHA 2019 – Versuch einer aktuellen Einordnung

Auf den diesjährigen Kongressen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) sowie der European Hematology Association (EHA) gab es einige spannende Studienergebnisse und Erkenntnisse bezüglich der Behandlungsoptionen beim Multiplen Myelom. Prof. Dr. Stefan Knop und Dr. Max Bittrich vom Universitätsklinikum Würzburg geben im Folgenden einen Einblick.

Einteilung

Das Multiple Myelom (MM) ist mit ca. 6.500 Neuerkrankungen pro Jahr die dritthäufigste der hämatologischen Neoplasien in Deutschland (1, 2). Trotz nach wie vor in einem größeren Maßstab fehlenden kurativen Ansätzen (für eine Minderheit von jüngeren und medizinisch nicht kompromittierten Patienten mit Hochrisikoerkrankung kann eine allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) ein zumindest langfristig krankheitsfreies Überleben bedeuten), hat die starke Ausweitung der therapeutischen Optionen in System- und Supportivtherapie in den letzten Jahren zu einer drastischen Verbesserung der Prognose geführt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Diagnosestellung in den Jahren 2011/2012 aktuell 46% für weibliche und 50% für männliche Betroffene (2). Die bemerkenswertesten Fortschritte haben sich in der Erstlinienbehandlung „älterer“ oder durch Begleiterkrankungen gezeichneter (d.h. nicht für eine Hochdosistherapie (HDT) und autologe Stammzelltransplantation (auto-SCT) in Frage kommender) sowie Patienten mit wenigen Vorbehandlungen bei Krankheitsrückfall ergeben. Insgesamt nimmt die Anzahl der eingesetzten Komponenten in den Therapieprotokollen zu, wobei zahlreiche von ihnen keine zytostatische Chemotherapie mehr enthalten. Säulen der Myelom-Therapie sind die verschiedenen Generationen immunmodulatorischer Substanzen (s.u.), die Proteasomhemmer, die monoklonalen Antikörper und in der Tat immer noch für die jüngsten Betroffenen die Melphalan-Hochdosistherapie mit autoSCT.



Schwelendes Myelom/Smoldering Myeloma

Im Kontinuum der Plasmazellerkrankungen steht das Smoldering Myeloma (SMM) unter besonderer Beobachtung – einerseits für den Betroffenen, noch nicht Patient/in, andererseits für die Wissenschaftler. Das Risiko, dass aus einem SMM eine symptomatische Myelom-Erkrankung

entsteht, ist erheblich größer als bei der Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) und mittlerweile lässt sich für einen Teil der Personen mit SMM recht genau das mittlere Progressionsintervall beschreiben (3, 4). Definierend für ein SMM ist eine Paraproteinkonzentration von ≥ 30 g/l (IgA und IgG) und/oder LK-Proteinurie > 500 mg/24 h und/oder KM-Plasmazellgehalt 10-60%. Wenn mehr als 30 g/l Paraproteinkonzentration und eine mehr als 10%ige Plasmazellinfiltration bestehen, mehr als 95% klonale Plasmazellen durchflusszytometrisch im Aspirat gefunden werden, ein pathologisch ausgelenkter Quotient bei der Messung der freien Serumleichtketten auffällt, oder eine Suppression der nicht betroffenen intakten Immunglobuline besteht, wird das SMM der „Hochrisikokategorie“ zugeschrieben (3). Die Gruppe um Sagar Lonial aus Atlanta stellte beim diesjährigen ASCO Ergebnisse einer sequenziellen Phase-II/III-Studie mit insgesamt 182 Teilnehmern vor (5). 45% der Studienteilnehmer erfüllten die Hochrisikokategorie der Mayo-Klinik in der aktuellen Fassung von 2018. Im Phase-III-Teil erfolgte der randomisierte Vergleich zwischen Beobachtung (klinischer Standard) und Behandlung mit Lenalidomid (25 mg Tag 1-21 bei 4-wöchiger Zykluslänge, bis Progression oder Toxizität). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Intervall bis zum Auftreten Myelom-assoziiierter Symptome oder Tod. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 3 Jahren war der Behandlungsarm signifikant überlegen: Das Risiko für Tod oder Auftreten einer symptomatischen Erkrankung war um 72% reduziert. Bemerkenswert war, dass in einer Subgruppenanalyse auch für Patienten mit Hochrisiko (Mayo 2018) der Vorteil im Behandlungsarm bestand. Das Nebenwirkungsprofil war vertretbar, allerdings traten immerhin bei 4,5% der Probanden unter Lenalidomid vom Myelom unabhängig invasive Sekundärneoplasien auf, hinzu kamen knapp 7% Nicht-Melanom-Hauttumoren.

Erstlinientherapie

In Ergänzung zu manifester „Endorganschädigung“ soll eine adäquate Systemtherapie auch beim Vorhandensein von mind. einem der „Malignitäts-Biomarker“ eingeleitet werden, in der Praxis wird aber häufig bei alleiniger Leichtkettenerhöhung und einem kleinen intramedullären Plasmazellherd (MRT-Befund) ein zweiter Messpunkt angestrebt, bevor die Behandlung begonnen wird.

Für Patienten ohne bedeutende Begleiterkrankungen bleibt in Deutschland die seit Ende der 1990er Jahre etablierte Hochdosistherapie mit Melphalan in der Dosis von 200 mg/m² und anschließender Retransfusion autologer Blutstammzellen weiterhin Standard (6, 7). In den zurückliegenden Jahren wurde in randomisierten Studien mehrfach die HDT/autoSCT durch Bortezomib-haltige Dreifach-„Induktions“-Protokolle herausgefordert. Zumindest beim PFS war die „frühe“ HDT gegenüber Bortezomib-basierter Dreifachregime deutlich überlegen. Beim ASCO 2019 wurden aktualisierte Ergebnisse für einen Vergleich zwischen HDT und alleiniger Dreifachtherapie mit 2 auf Carfilzomib basierenden Protokollen gezeigt (8). Noch sind keine zeitbezogenen Endpunkte, sondern nur die Remissionstiefe nach entweder je 4 Induktions- und Konsolidierungszyklen mit Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (KRd) und einfacher HDT/autoSCT oder 12 Zyklen KRd ausgewertet. Hier zeigte sich interessanterweise eine Überlegenheit des KRd/autoSCT-Arms nur noch bei Einschluss der Analyse der für mind. ein Jahr andauernden MRD (minimale Resterkrankung)-negativen Komplettremission. Die MRD wurde in diesem Protokoll mit einer weiterentwickelten Durchflusszytometrie aus Knochenmark bestimmt.

Für Patienten mit andauernder, MRD-negativer Komplettremission zeigte sich eine signifikante Reduktion der Rate früher Krankheitsprogressionen in der mit KRd und HDT behandelten Gruppe. Auf dem in Amsterdam nahezu zeitgleich stattfindenden EHA-Kongress wurden die ersten Ergebnisse eines um den Anti-CD38-Antikörper Daratumumab erweiterten Induktions-/Konsolidierungsprotokolls mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) gezeigt. VTd ist in West- und Südeuropa eines der Standardregime vor und nach HDT/autoSCT – mit guter Wirksamkeit, aber signifikanter Neurotoxizität. In dieser international durchgeführten Phase-III-Studie wurden knapp 1.100 Patienten behandelt. Nicht unerwartet zeigte sich eine Überlegenheit des Daratumumab-VTd-Arms sowohl bei Remissionstiefe („konventionelle“, aber auch durch MRD-Negativität definierte, tiefe Remissionen) als auch beim progressionsfreien Überleben (PFS). Die Risikoreduktion (Progress, Tod) liegt bei 53%. Nicht akzeptabel erscheint das Ausmaß an Neurotoxizität: 60% aller Studienteilnehmer litten an peripherer, sensorischer Neuropathie, im Schweregrad 3 und 4 waren 9% betroffen: die Patienten waren also zumindest in ihren Alltagsaktivitäten signifikant eingeschränkt oder die Neuropathie hatte das Ausmaß einer Behinderung. In einer (vermutlich nicht präspezifizierten) Subgruppenanalyse zu einem Protokoll der Myelom-Studiengruppe aus Großbritannien („Myeloma XI Study“), wurde die Wirksamkeit einer anderen Vierfachkombination untersucht. Hier war zu KRd noch Cyclophosphamid hinzugenommen worden, in einer festen Dosierung von 1 g p.o. pro Zyklus (9). Die Autoren um Charlotte Pawlyn untersuchten die Wirksamkeit von Cyclophosphamid/KRd im Vergleich zu den chronologisch früher im Protokoll eingesetzten Dreifachregimes, die aus Cyclophosphamid, Dexamethason und Lenalidomid oder Thalidomid bestanden. Im Vergleich zu diesen beiden Induktionsregimes zeigte sich eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit bei Patienten mit moderat erhöhtem zytogenetisch definierten Risikoprofil für Cyclophosphamid/KRd. Bei besonders hohem Risiko für einen ungünstigen Therapieverlauf war zwar die Rate der Remissionen mit Cyclophosphamid/KRd besser, dies übersetzte sich aber nicht in eine längere Zeit bis zur ersten Progression/zum ersten Rückfall.

Die Altersgrenze von 65 bis 70 Jahren ist dabei weniger durch das chronologische Alter als durch „medizinische Fitness“ und regulatorische Vorgaben bedingt. Vor der eigentlichen HDT wird zunächst eine Induktionstherapie über 3-4 Zyklen appliziert. Wichtigste Wirkstoffe sind der Proteasom-Inhibitor Bortezomib und Dexamethason (VD). Inzwischen wird aber wegen besserer Wirksamkeit meist eine Dreifachkombination eingesetzt: VD wird mit Cyclophosphamid oder Adriamycin (selten auch mit Thalidomid) kombiniert. Die in Amerika häufig eingesetzte Induktionstherapie mit dem immunmodulatorischen Wirkstoff Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) besitzt demgegenüber keine Zulassung für transplantationsfähige Patienten (s.u.).

Auch für Patienten im Alter von über 65 bis zu 75 Jahren in kognitiv und physisch gutem bis sehr gutem Zustand kann die HDT eine sinnvolle Erstlinienbehandlung sein. Eine Dosisreduktion von Melphalan auf 140 mg/m² bei Patienten ab 70 Jahren führte zur Reduktion von Toxizitäten (10). Eine umfassende Evaluation des Patienten bezüglich Komorbiditäten sowie kognitiver und physischer Verfassung kann eine Eignung für intensivere Therapieformen und auftretende Nebenwirkungen vorhersagen (11). Eine randomisierte kontrollierte Studie der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom wurde bezüglich der Patientenrekrutierung abgeschlossen, die Auswertung läuft. Sie vergleicht eine Dauertherapie mit Rd mit einer Tandem-HDT von Melphalan 140 mg/m².

Zur Verlängerung der Zeit bis zum ersten Rezidiv wurde der Stellenwert einer nachfolgenden, remissionsverbessernden oder erhaltenden Behandlung intensiv untersucht. Die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (10 mg tgl., kontinuierlich bis zur Progression gegeben) verlängert das PFS und das Gesamt-überleben (OS) signifikant, wie eine kürzlich erschienene Metaanalyse ergab. Allerdings wurden in einer Subgruppen-Untersuchung in der Metaanalyse von mehr als 1.200 Probanden Faktoren identifiziert, bei deren Vorliegen keine Überlegenheit von Lenalidomid festgestellt werden konnte. Dazu gehören die zytogenetische Hochrisikokonstellation aus Deletion 17p und/oder Translokation t(14;16) und/oder Translokation t(4;14), eine eingeschränkte Nierenfunktion sowie eine über dem Normwert liegende LDH (11).

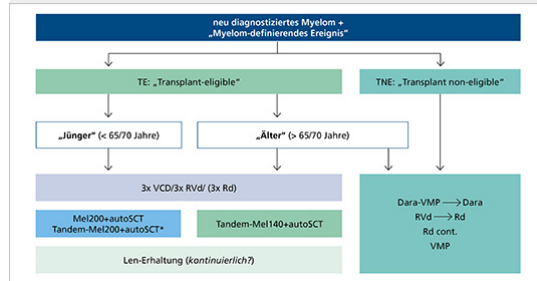
Knapp die Hälfte der Patienten sind zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bereits 75 Jahre oder älter. Für diese Gruppe muss eine alternative Erstlinientherapie gewählt werden: In einer Kombination mit Dexamethason (aber ohne Melphalan) hielt Lenalidomid erfolgreich in die Therapie des älteren Patienten Einzug. Die französische Studiengruppe verglich Rd, kontinuierlich bis zur ersten Progression gegeben, mit 18 Zyklen derselben Kombination und dem damaligen Standard aus 12 Zyklen MPT (12). Sowohl PFS als auch Gesamtüberleben (OS) waren für den experimentellen Arm besser als für den bisherigen Standard. Eindrucksvolle Ergebnisse für den experimentellen Arm erbrachte eine Studie zur Weiterentwicklung des seit 10 Jahren etablierten Standards MP-Bortezomib (VMP) zu einer Vierfachkombination unter Einschluss von Daratumumab. Nach 9 Zyklen Daratumumab-VMP schloss sich in dem Studienprotokoll eine zeitlich unbefristete Erhaltungstherapie mit Daratumumab an. Patienten, die im experimentellen Arm behandelt worden waren, hatten ein um 50% reduziertes Risiko für Krankheitsprogression und Tod, verglichen mit der Standardtherapie. Das mediane PFS für Daratumumab-VMP gefolgt von Daratumumab-Erhaltung ist noch nicht erreicht, wird aber deutlich länger als 3,5 Jahre sein (13). Mit einer bereits ausgewerteten PFS-Dauer von 43 Monaten, der bisher längsten bei nicht primär mit einer HDT behandelten Patienten, erhielt im ersten Quartal 2019 eine weitere Dreifachkombination das positive Votum der Europäischen Arzneimittelbehörde: RVd (Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason). Die absehbare Zulassung beruht auf den positiven Ergebnissen einer US-amerikanischen Phase-III-Studie, welche RVd mit Rd (also dem experimentellen Arm der 2014 publizierten französischen Studie) verglich (14).

Die behandelte Patientengruppe war nominell recht jung, kam allerdings nicht für eine direkte HDT in Frage. Damit steht eine noch nicht gekannte Vielfalt an bereits verfügbaren Therapieoptionen für die Gruppe der nicht (primär) transplantationsfähigen Patienten zur Verfügung. Da ein direkter Vergleich der hocheffektiven Protokolle fehlt und auch in absehbarer Zeit nicht zustandekommen wird, ist eine allgemeingültige Empfehlung für einen individuellen Patienten schwierig. Die Therapiewahl wird im Wesentlichen über Patientenpräferenz, Mobilität, Komorbiditäten, Therapieziel und krankheitsspezifische Faktoren zu treffen sein. Die Bortezomibhaltigen Protokolle sind trotz subkutaner Gabe mit höheren Raten an Neuropathie, diejenigen mit Melphalan mit höherer Knochenmarkstoxizität (verstärkt bei Niereninsuffizienz) assoziiert. Abgesehen von den ersten 1-2 Infusionen von Daratumumab sind im Vergleich zum Standard VMP (15) durch die Vierfachkombination keine kumulativen Nebenwirkungen aufgetreten, die Nebenwirkungen in der Phase der Daratumumab-Erhaltung waren gering ausgeprägt, sodass man dieses Regime bei den allermeisten Patienten, die für VMP in Frage kommen, applizieren kann. Relevant sind Nebenwirkungen der Lunge und Bronchien in der Induktionstherapie.

Abbildung 1 zeigt einen Therapiealgorithmus für neu diagnostizierte Patienten mit

behandlungsbedürftigem MM.

Abb. 1: Therapiealgorithmus für neu diagnostizierte Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom (mod. nach (19)). *Vermutlich der einfachen HDT überlegen bei n. erreichter nCR/CR und Hochrisiko-Zytogenetik



Rezidivtherapie

Selbst nach zweifacher („Tandem“) HDT/autoSCT sind weniger als 10% der Patienten, die im Rahmen der frühen Studien behandelt wurden, nach 10 Jahren noch krankheitsfrei. Der optimale Zeitpunkt hinsichtlich Therapieeinleitung ist beim rezidierten MM weiter Gegenstand intensiver Diskussion. Bei klinisch nicht kompromittierten Patienten und nur langsam ansteigendem Paraprotein ist ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt, während bei Patienten mit neuen (End-)Organschäden und/oder raschem Anstieg des Paraproteins natürlich sofort die Rezidivtherapie eingeleitet werden muss. Die 2. Generation der Proteasominhibitoren (das oral verfügbare Ixazomib und das intravenös applizierte Carfilzomib), die immunmodulierenden Substanzen (Lenalidomid und Pomalidomid), die beiden monoklonalen Antikörper (moAb) Elotuzumab (Anti-SLAMF7-moAb) und Daratumumab (Anti-CD38-moAb), eine weitere HDT/autoSCT sowie zytostatische Substanzen sind aktuell die wichtigsten Elemente der Rezidivtherapie. Auch auf diesem Sektor der Myelomtherapie sind die in den letzten Jahren eingetretenen Fortschritte im Sinn etlicher Zulassungen von neuen Substanzklassen und Substanzen – gemessen an den beiden großen Kongressen des bisherigen Jahres 2019 – keineswegs das „letzte Wort“. In den zurückliegenden Jahren wurden die meisten Neuzulassungen auf dem Boden von Studien im „Segment“ der Patienten mit 1-3 vorherigen Therapielinien beobachtet. Der Beginn dieser Zulassungsstudien fiel zeitlich in die Phase vor Zulassung von Lenalidomid als Erhaltungstherapie nach autoSCT. Demzufolge ist der Bedarf an wirksamen Rezidivtherapien gerade bei Patienten bedeutsam, die auf Lenalidomid-Therapie nicht mehr ansprechen („Lenalidomid-refraktäre Erkrankung“). In einer Patientenkohorte, die zugleich auch noch mit der Nachfolgesubstanz – Pomalidomid – behandelt und auf die letzte Myelomtherapie refraktär sein musste, wurde im Rahmen einer Phase-1b/2a-Studie ein noch potenteres IMiD (immunmodulierende Substanz) getestet: Iberdomid. Diese Substanz wird als Vertreter der nunmehr CELMoD genannten, spezifischen Cereblon E3-Ligasemodulatoren entwickelt und für die Kombination mit Dexamethason, monoklonalen Antikörpern, Proteasomhemmern und weiteren Substanzklassen parallel entwickelt. Sagar Lonial präsentierte nun die ersten Ergebnisse von Iberdomid und Dexamethason bei 51 intensiv vorbehandelten Patienten (16): bemerkenswert ist der Dosisbereich – bei einer schrittweisen Steigerung von 0,3 auf bislang maximal 1,2 mg/Tag wurde

die maximal tolerable Dosis noch nicht erreicht. Gemessen daran, dass die Dosen der Vorgängersubstanzen deutlich höher lagen, wenn sie mit Dexamethason appliziert werden (Lenalidomid: 25 mg, Pomalidomid 4 mg), deutet sich eine außergewöhnlich potente, offensichtlich sehr spezifisch die E3-Ligase-bindende Substanz an. Die Rate schwerwiegender Neutropenien lag bei 26%, von Thrombopenien bei 11% und von Neuropathien bei immerhin 2%, also höher als bei Pomalidomid und erheblich unter der für Thalidomid beschriebenen Inzidenz. 30% der Patienten erreichten objektive Remissionen, die möglicherweise unabhängig vom letzten Ansprechen auf die IMiDs erzielt werden konnten. Auf das PFS kann man gespannt sein.

Zwei frühe Studien zu neuen CAR-T-Zell-Produkten wurden ebenfalls beim EHA-Kongress präsentiert, bemerkenswerterweise kamen beide Abstracts von chinesischen Gruppen. Ein bispezifisches Konstrukt, das gegen CD38 und gegen BCMA gerichtet ist, wurde von Chenggong Li vorgestellt (17). In der präsentierten Phase-I-Studie wurden 12 Patienten mit Hochrisikoprofil behandelt (Dosis 0,5-4,0x 10⁶ Zellen/kg KG nach Lymphodepletion mit Cyclophosphamid und Fludarabin). 10 der 12 behandelten Patienten zeigten eine objektive Remission (83%) und nach 12 Wochen waren noch 77% der Patienten in Remission. Bei 4/12 Patienten trat ein schwerwiegendes Cytokine-Release-Syndrom (CRS) auf, allerdings keine Neurotoxizität von Grad 3 oder mehr. Chunrui Li präsentierte erste Ergebnisse eines voll humanen Anti-BCMA-CAR-T-Konstrukts, CT103A (18). Hier erfolgte in einem klass. Phase-I-Design eine Dosisescalation im „3+3-Schema“, beginnend bei 1 und 2 gesteigerten Stufen mit 3 und 6x 10⁶ Zellen/kg KG. Einer von 3 bislang auf der höchsten Dosisstufe (6x 10⁶) behandelten Patienten erlitt eine als dosislimitierende Toxizität gewertete Episode eines CRS, sodass nun weitere 3 Patienten mit dieser Zellzahl behandelt werden. Ein bemerkenswert frühes und vollständiges Ansprechen (mind. PR bei allen 9 Patienten bisher) klingt vielversprechend. Interessant und einzigartig ist, dass 3 Patienten im Progress nach einer vorhergehenden Behandlung mit einem murinen, BCMA-gerichteten CAR-T in dieses Protokoll eingeschlossen wurden und mind. eine sehr gute partielle Remission erreichten.

Einen Aspekt ihres Toxizitätsprofils, das CRS, teilen sich die zellulären Immuntherapien mit einem besonders effektiven Antikörperformat, dem BiTE (Bispecific T Cell Engager). Vielversprechende Wirksamkeit, bei allerdings durchaus signifikanter Toxizität (außer eines CRS als dosislimitierende Toxizität 2 Fälle schwerer Neuropathien und mehrere Infektionen) wurde für ein BiTE mit den Spezifitäten BCMA und CD3 (AMG 420) noch auf dem ASCO dieses Jahres gezeigt (19). Insgesamt wurden 42 Patienten mit AMG 420 als kontinuierliche, intravenöse Dauerinfusion behandelt, davon 10 mit der als MTD (maximal tolerable Dosis) bestimmten Dosis von 400 µg. 7 der 10 Patienten erreichten eine objektive Remission, darunter waren 5 tiefe Komplettremissionen; die mediane Dauer des Ansprechens bei Patienten in Remission betrug 9 Monate. Die Mitteilung des Sponsors, das Entwicklungsprogramm in seiner bisherigen Weise komplett einzustellen und die Substanz für kontinuierliche Infusion zugunsten eines Moleküls mit verlängerter Halbwertszeit und bequemerer Applikationsweise nicht weiter zu verfolgen, löste große Enttäuschung aus.

Zusammenfassung

Neben den hier vorgestellten, besonders innovationsstarken Substanzen, werden in der

Rezidivtherapie natürlich Kombinationen (bis zu Vierfachtherapien) aus bekannten, hochwirksamen Präparaten getestet. Diese haben den unabweisbaren Vorteil einer sofortigen Verfügbarkeit und kalkulierbarer bzw. bekannter unerwünschter Wirkungen. Ferner befinden sich weitere kleine Moleküle – wie z.B. der selektive Exportin-Inhibitor Selinexor – sowie eher konventionelle Antikörper oder modifizierte Zytostatika in der Prüfung. Bezüglich der extrem hoch eingeschätzten CAR-T-Präparate konsolidiert sich der Eindruck extrem rascher und tiefer Tumorreduktion. Allerdings auch derjenige, dass die Remissionsdauern im Durchschnitt kurz sind und dadurch nochmals klar wird, wie rasch und umfassend die Resistenzentwicklung bei intensiv vorbehandelter Erkrankung abläuft.

Interessenskonflikte: S.K. erklärt, Vortragshonorare von Amgen, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Takeda und Janssen erhalten zu haben. Reisekostenunterstützung für Kongressteilnahmen gewährten Amgen und Celgene.