

30. Oktober 2019

MM-Therapie mit Anti-CD38-Antikörpern

Für Patienten mit Multiplem Myelom (MM) gibt es eine Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten wie z.B. IMiDs, Proteasom-Inhibitoren und monoklonale Antikörper. Eine erfolgreiche Therapieoption bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem (r/r) MM sind Anti-CD38-Antikörper, wie Prof. Dr. Igor Blau, Berlin, im Rahmen eines Symposiums beim DGHO-Kongress 2019 in Berlin darlegte. Aktuelle Studienkonzepte mit Anti-CD38-Antikörper stellte Prof. Dr. Katja Weisel, Hamburg, vor.

„Dass CD38 als Antigen beim Myelom so in den Fokus gerückt ist, ist schon eine kleine Überraschung gewesen“, findet Blau, denn CD38, erst 1980 identifiziert, wird nicht nur auf hämatopoetischen Zellen exprimiert, sondern ziemlich ubiquitär auf vielen Gewebetypen. **CD38 hat 3 biologische Funktionen:** es besitzt enzymatische Aktivität (Hydrolyse von NAD), ist Bindungsprotein, was eine Rolle im Knochenmarkstroma und bei der Entwicklung von Plasmazellen spielen könnte, und es ist ein Rezeptor, dessen Blockierung man sich in der Klinik zu Nutze machen kann. Auf B-Lymphozyten dient CD38 als Co-Rezeptor für CD19 und ist ein ko-stimulierender Faktor im B-Zell-Rezeptorkomplex.

Die Haupteffekte Antikörper-basierter Therapien beim MM sind die **Komplement-vermittelte Toxizität, Zell-vermittelte Toxizität** über NK-Zellen, Makrophagen usw., eine direkte Zytotoxizität sowie **immunmodulatorische Effekte**. „Das wichtigste ist die Aufhebung des Immune-escape-Mechanismus, der durch die Myelomzellen provoziert ist“, meint Blau. Wenn CD38+ regulatorische T-Zellen mit dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab gehemmt werden, werden reaktive T-Zellen mobilisiert und beginnen einen aktiven Kampf gegen das Myelom. „Dass Anti-CD38-Antikörper Langzeiteffekte auch als Monotherapie haben können, scheint besonders auf diese Aufhebung des Immune-escape-Mechanismus zurückzuführen zu sein“, so Blau. Daratumumab hat sich als Monotherapie in der Sirius-Studie, in Kombination mit Lenalidomid (D-Rd) in der Pollux- und mit Bortezomib (D-Vd) in der Castor-Studie (jeweils + Dexamethason) in der Rezidiv-Situation bewährt.

Beim diesjährigen ASCO-Kongress wurden Ergebnisse der Phase-III-Studie **ICARIA-MM** vorgestellt, die den Anti-CD38-Antikörper Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid + Dexamethason (Isa-Pd) vs. Pd bei Patienten mit r/r MM und ≥ 2 Therapielinien mit Lenalidomid + Proteasom-Inhibitor, aber ohne vorherige Therapie mit Pomalidomid oder einem Anti-CD38-Antikörper untersuchte (1). Die Studienpatienten waren schwer vorbehandelt: fast 95% waren IMiD-refraktär (über 90% Lenalidomid-refraktär), gut 75% Proteasom-Inhibitor-refraktär und über 70% doppelt-refraktär.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in diesem schlechten Patientengut betrug im experimentellen Arm fast ein Jahr (11,53 vs. 6,47 Monate; HR=0,596; 95%-KI: 1,436-0,814; $p < 0,001$). Der PFS-Vorteil zeigte sich in allen Subgruppen, so auch bei Lenalidomid-refraktären Patienten. „Der Einsatz von Pomalidomid in Kombination mit dem Anti-CD38-Antikörper überwindet die Refraktarität gegenüber dem primären IMiD“, so Blau. Die Hinzunahme von Isatuximab zu Pd resultierte auch in einem signifikant besseren Ansprechen (ORR: 60,4 vs. 35,3%). Die Zeit bis zur nächsten Behandlung (TNT) wurde mit Isatuximab verzögert: im Pd-Arm betrug die mediane TNT 9,1 Monate, im Isa-Pd-Arm wurde der Median nicht erreicht, d.h. es muss keine neue Therapie begonnen werden. Isa-Pd zeigte ein handhabbares Sicherheitsprofil mit insgesamt geringen Raten an Grad-3/4-Nebenwirkungen (AEs), jedoch erhöhter Infektionsrate (Pneumonie Grad 3: 15,1%). Bei den hämatologischen AEs trat Neutropenie Grad 4 im Isa-Pd-Arm häufiger auf (60,5% vs. 31,3%). Ein wichtiger Punkt, so Blau, sei, dass trotz der komplexeren Therapie, trotz der mehr Infusionen die Lebensqualität der Patienten nicht eingeschränkt wird.

Die Zulassung für Isatuximab wird erwartet.

„Anti-CD38-Antikörper sind in der Frontline angekommen“, sagte Weisel. In der **MAIA-Studie** wurde als Erstbehandlung für Patienten, die sich nicht für eine Transplantation eigneten, die Kombination Daratumumab-Rd (D-Rd) vs. Rd untersucht (2). Nach 30 Monaten waren 71% der Patienten im D-Rd-Arm progressionsfrei vs. 56% im Rd-Arm, das mediane PFS war im experimentellen Arm nicht erreicht und betrug 31,9 Monate im Standard-Arm. In der Phase-III-Studie CASSIOPEIA wurde eine Quadruplet-Therapie mit Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) vor Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation bei transplantationsfähigen Patienten mit neu diagnostiziertem MM getestet (3). „Mit einer HR von 0,47 hat diese Studie herausragende Daten zum PFS zugunsten der Zugabe des Anti-CD38-Antikörpers gezeigt“, meinte Weisel. Da Thalidomid aufgrund der Toxizität problematisch sei, wäre eine Lenalidomid-basierte Therapieoption wünschenswert. Mit beiden Anti-CD38-Antikörpern gibt es dazu Studien in der Erstlinie. In der **GRIFFIN-Studie** erhielten transplantationsfähige Patienten D-VRd und in der **CEPHEUS-Studie** nicht transplantationsgeeignete Patienten. Erste Ergebnisse mit kleinen Fallzahlen sind vielversprechend und zeigen die Bedeutung dieses Therapiekonzepts. Die **GMMG-CONCEPT-Studie** untersucht das Quadruplet Isatuximab + Carfilzomib + Rd (Isa-KRd) sowohl bei transplantierbaren als auch bei nicht-transplantierbaren Hochrisiko-Patienten. Es erfolgt eine sehr intensive Induktions-, Konsolidierungs- und 3-jährige Erhaltungstherapie. Erste Ergebnisse der Safety-run-in-Phase zeigen, dass tiefe, rasche Remissionen erreicht werden können. In der **GMMG-HD7-Studie** wird die Induktionstherapie Isa-RVd vs. RVd vor Hochdosis-Melphalan und autologer Stammzelltransplantation getestet, gefolgt von einer zweiten Randomisierung zu einer Erhaltungstherapie mit Isa + Lenalidomid oder Lenalidomid mono. Die IMROZ-Studie, die die Rekrutierung bereits abgeschlossen hat, untersucht Isa+VRd bei älteren, nicht-transplantierbaren Patienten. Die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet.

Die Anti-CD38-Antikörper-Therapie ist zur zentralen Therapiestrategie des MM geworden, insbesondere durch die hohe erreichte Rate an MRD-negativen Remissionen. Laut Weisel werden zukünftig Quadruplet-Therapien zum Standard in der Ersttherapie gehören.

um

Quelle: Satelliten-Symposium „Multiples Myelom – Neue Daten zur Therapie mit Anti-CD38-Antikörpern“, DGHO, 13.10.2019, Berlin; Veranstalter: Sanofi Genzyme

Literatur:

(1) Richardson PG et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 8004).

(2) Facon T et al. *N Engl J Med* 2019; 380(22): 2104-15.

(3) Moreau P et al. *Lancet* 2019; 394(10192): 29-38.