

27. April 2020

Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom: Erfolgreiche neue Kombinationstherapie mit Elotuzumab

Für Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom (MM) steht seit August 2019 eine neue Therapieoption zur Verfügung: Der monoklonale Antikörper Elotuzumab (Empliciti®) wurde in Kombination mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären MM bei Erwachsenen zugelassen, die mind. 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (1).

Das MM ist eine meist unheilbare Erkrankung, da trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten in der Erstlinie fast alle Patienten im Laufe ihrer Erkrankung mind. einen Rückfall erleiden (2, 3). Mit jedem Rezidiv verschlechtert sich ihre Prognose. Insbesondere wenn die Erkrankung nicht mehr auf Lenalidomid und Proteasom-Inhibitoren anspricht, besteht ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen (3).

Die Zulassung von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (EPd) basiert auf den Daten der randomisierten Phase-II-Studie ELOQUENT-3. Darin war es gelungen, mit der Dreifachkombination die Ansprechrates (ORR) ebenso wie das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiertem und refraktärem MM im Vergleich zur Zweifachkombination Pomalidomid/Dexamethason (Pd) zu verdoppeln und in klinisch relevantem Ausmaß zu verbessern (4).

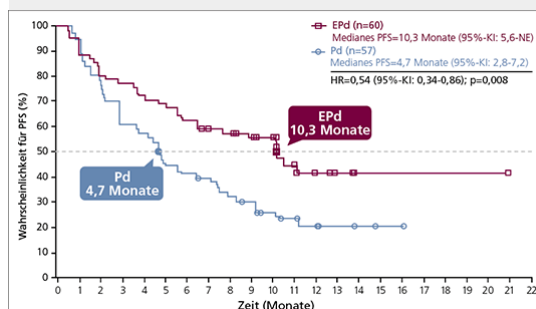
An der Studie nahmen 117 Patienten teil. Sie waren nahezu alle refraktär gegenüber Lenalidomid und mehr als zwei Drittel sogar doppelt refraktär gegenüber Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor. Nach 1:1-Randomisierung erhielten die Patienten entweder EPd (n=60) oder Pd (n=57). Primärer Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte waren die ORR und das Gesamtüberleben (OS) (4).

PFS und ORR verdoppelt

Die Erstausswertung der Studie zeigte nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 9,1 Monaten einen signifikanten und klinisch relevanten PFS-Vorteil für die Triplette EPd vs. Pd (10,3 vs. 4,7 Monate) – gleichbedeutend mit einer Verdoppelung der progressionsfreien Zeit und einer Reduktion des Progressionsrisikos um 46% (HR=0,54; 95%-KI: 0,34-0,86; p=0,008) (4) (Abb. 1). Alle vordefinierten Patienten-Subgruppen profitierten von der Addition von Elotuzumab zu Pd (4). Die gute Wirksamkeit von EPd bestätigte sich auch in einer späteren Analyse der Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit: Nach einem Follow-up von mind. 18 Monaten waren noch 34%

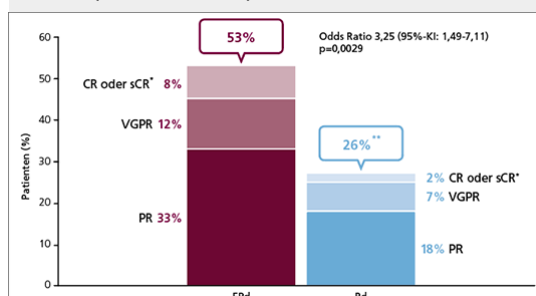
der mit EPd behandelten Patienten ohne Progression vs. 11% unter Pd (5).

Abb. 1: ELOQUENT-3: Verdoppelung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (EPd) vs. Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (mod. nach (4)).



Auch hinsichtlich des sekundären Endpunkts ORR konnte die Überlegenheit von EPd gegenüber Pd gezeigt werden. Durch Addition von Elotuzumab konnte die ORR auf 53% gesteigert und somit im Vergleich zu Pd (26%) verdoppelt werden – ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Odds Ratio 3,25; 95%-KI: 1,49-7,11; p=0,0029) (4, 5) (Abb. 2).

Abb. 2: ELOQUENT-3: Gesamtansprechrate unter EPd und Pd im Vergleich (mod. nach (4)). *sCR wurde bei 2 (3%) Patienten mit EPd und bei 0 Patienten mit Pd erreicht. CR wurde bei 3 (5%) Patienten mit EPd und bei einem (2%) Patienten mit Pd erreicht, **Prozentwerte gerundet, EPd=Elotuzumab, Pomalidomid, Dexamethason, Pd=Pomalidomid, Dexamethason, CR=komplette Remission, sCR=stringente komplette Remission, VGPR=sehr gutes Teilansprechen, PR=partielle Remission



Im Hinblick auf den zweiten sekundären Endpunkt OS war die Triplette EPd der Doublette Pd ebenfalls überlegen, wenngleich der Nachbeobachtungszeitraum für eine finale OS-Analyse noch zu kurz ist. Bereits in der Erstauswertung der Studie hatte sich ein Trend zu einem verlängerten OS zugunsten von EPd gezeigt, der in der späteren Analyse noch verstärkt wurde (4, 5). Nach einem Follow-up von mind. 18,3 Monaten waren unter EPd noch 68% der Patienten am Leben vs. 49% unter Pd. Im EPd-Arm war das mediane OS somit noch nicht erreicht, unter Pd betrug es 17,4 Monate (5). Dabei war das Mortalitätsrisiko unter der Triplette gegenüber der Doublette

nahezu halbiert (HR=0,54; 95%-KI: 0,30-0,96) (5).

Auch nach einer Vortherapie mit Daratumumab ist der Einsatz einer Elotuzumab-basierten Therapie sinnvoll, wie Daten aus der Versorgungsroutine zeigen (6). Der Beobachtungsstudie PREAMBLE zufolge blieben Patienten nach Versagen einer Daratumumab-basierten Therapie mit im Median 151 Tagen wesentlich länger auf der Folgetherapie, wenn Elotuzumab Bestandteil dieses Regimes war (vs. im Median 117 Tage bei Kombination aus Immunmodulator und Proteasom-Inhibitor) (6).

Sehr gute Verträglichkeit

Ein großer Vorteil von Elotuzumab besteht darin, dass der Antikörper über ein sehr gutes Sicherheitsprofil verfügt und die Rate an hochgradigen (CTCAE Grad 3-4) unerwünschten Ereignissen (AEs) durch die Addition von Elotuzumab im Vergleich zur Doublette Pd nicht erhöht ist (6). In der Studie ELOQUENT-3 traten AEs jeglicher Ursache und aller Grade in beiden Studienarmen nahezu gleich häufig auf (97% unter EPd vs. 96% unter Pd), Grad-3/4-Nebenwirkungen waren unter EPd sogar etwas seltener (58% vs. 65%) (4). Nach über 800 Elotuzumab-Infusionen traten zudem bei adäquater Prämedikation nur 3 Infusionsreaktionen auf, die allesamt leichter Natur waren und sich zurückbildeten (4). Unter EPd wurden zudem keine schweren Neuropathien dokumentiert – was bemerkenswert ist, da Polyneuropathien häufige und belastende Nebenwirkungen der Myelomtherapie mit Thalidomid und dem häufig eingesetzten Proteasom-Inhibitor Bortezomib sind (4, 7, 8). Die gute Verträglichkeit von EPd spiegelte sich auch darin wider, dass Therapieabbrüche unter EPd sogar seltener waren als unter Pd (18% vs. 24%) (4).

Das gute Verträglichkeitsprofil von Elotuzumab leistet auch einen entscheidenden Beitrag zur Lebensqualität, wie eine aktuelle Analyse der Studie ELOQUENT-3 zeigt. Patienten unter einer Behandlung mit EPd berichteten im Vergleich zu Patienten unter Pd eine gleichbleibende Lebensqualität (9).

Elotuzumab und Immunmodulatoren - sich ergänzende Wirkmechanismen

Der humanisierte monoklonale Antikörper Elotuzumab (Empliciti®) bindet an das Protein SLAMF7 auf Myelomzellen und Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Die Markierung durch den Antikörper ist das Signal für NK-Zellen, die malignen Zellen via ADCC (Antikörper-abhängiger Zell-vermittelter Zytotoxizität) zu eliminieren. Zudem bindet Elotuzumab an Makrophagen und kann so eine Phagozytose auslösen (1). Immunmodulatoren wie Pomalidomid und Lenalidomid haben neben ihrer direkten Anti-Myelom-Aktivität ebenfalls stimulierende Effekte auf NK-Zellen. Die auf diese Weise ausgelöste ADCC wird durch Anti-SLAMF7-Antikörper wie Elotuzumab verstärkt (10). Durch den gemeinsamen Einsatz von Elotuzumab mit Pomalidomid oder Lenalidomid kann die Anti-Myelom-Aktivität beider Wirkstoffgruppen somit verstärkt werden und sich gegenseitig ergänzen, was man durch Kombinationstherapien intelligent nutzt.

Einfach in der Anwendung

Die Pomalidomid-basierte Therapie unter Zugabe von Elotuzumab ist einfach anwendbar. Während der ersten beiden Therapiezyklen (28 Tage) erhalten die Patienten wöchentlich eine Infusion und ab dem dritten Zyklus nur noch alle 4 Wochen am ersten Tag eines jeden Zyklus (1). Die einfache Anwendung schenkt den Patienten den Freiraum, ihren Alltag unabhängig von ihrer Behandlung bestmöglich zu gestalten. Auch das kann einen Beitrag zu mehr Wohlbefinden und guter Lebensqualität leisten.

Mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann