

09. September 2020

Multiples Myelom: Im Rezidiv hoher Bedarf an neuen Therapien

„In der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms (MM) hat es v.a. durch synergistische Kombinationen rasante Fortschritte gegeben“, so Prof. Dr. med. Christoph Scheid, Köln. Trotz vieler Therapiemöglichkeiten in den früheren Therapielinien besteht jedoch weiterhin ein hoher unmet medical need beim rezidierten/refraktären (r/r) MM in den späteren Linien, da hier das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei nur 3-4 Monaten liegt. Entscheidend für die Therapieauswahl beim MM seien keine bestimmten Tumorcharakteristika, sondern patientenspezifische Faktoren wie Eignung für Transplantation, Thromboembolie-Neigung, vorhandene Neuropathie etc.

„Inzwischen sind 3 Triplets für die Erstlinientherapie zugelassen“, so Prof. Dr. med. Katja Weisel, Hamburg. Zum einen sei dies Lenalidomid + Bortezomib + Dexamethason (RVd) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem MM, die nicht transplantierbar sind. „Außerdem Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason (PVd), das für die Behandlung des MM bei Erwachsenen mit mind. einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid, indiziert ist. Und schließlich die Kombination Isatuximab + Pomalidomid + Daratumumab“, so Weisel. „Für die Rezidivsituation gilt, dass nach einer effektiven Primärtherapie auch im Rezidiv wieder ein effektives Regime eingesetzt werden muss“, so Scheid. Bei Refraktarität besteht daher ein hoher Therapiebedarf bei den Patienten, die nicht auf CD38-Antikörper ansprechen, sog. „triple- bis pentarefraktäre“ Patienten (1). „Für pentarefraktäre Patienten kann ein medianes Gesamtüberleben (mOS) von nurmehr 5,2 Monaten erwartet werden, bei den triple- bis quadrupelrefraktären sind es 9,2 Monate“, so Weisel.

BCMA als Target

Die höhere Expression des B-Zell-Reifungsantigens BCMA auf Myelomzellen fördert beim MM Zellwachstum, Chemoresistenz und Immunsuppression im Mikromilieu des Knochenmarks. „BCMA ist sehr spezifisch für Plasma- und Myelomzellen, was es zu einem guten Target für neue Therapiestrategien macht“, sagte Weisel. Dabei kann **BCMA** entweder als **Immunkonjugat** an der Tumorzelle angreifen (Belantamab-Mafodotin), oder als **T-Zell-Engager/BiTE** (CC-93269) sowie als Chimäre Antigen Rezeptor (**CAR**)-**T-Zelle** der 2. Generation (Ide-Cel)“, erläuterte sie.

Basierend auf den Daten der **DREAMM-2-Studie** (2) wurde eine bedingte Marktzulassung für Belantamab-Mafodotin als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen MM-Patienten nach mind. 4 Vortherapien, darunter ein CD38-Antikörper, erteilt. Was die Verträglichkeit angeht, gibt es mit der Keratopathie, die mit Sehstörungen und Lichtempfindlichkeit, einhergeht, eine Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion oder Therapiepause erfordert. Hier sei für ein gutes Nebenwirkungsmanagement die Zusammenarbeit des behandelnden Arztes mit dem Augenarzt erforderlich, sagte Weisel.

Mit **Idecabtagen-Vicleucel** (Ide-Cel, vormals bb2121) liegt ein BCMA-CAR-T-Zell-Konstrukt vor, das zur Zulassung eingereicht ist. In der pivotalen einarmigen **Phase-II-Studie KarMMa** erhielten r/rMM-Patienten (n=128) Ide-Cel, die bereits mit ≥ 3 Vorbehandlungsschemata mit je ≥ 2 aufeinanderfolgenden Zyklen und als Vortherapien IMiD, Proteasom-Inhibitor und Anti-CD38-Antikörper behandelt worden waren und unter der letzten dieser Therapien refraktär geworden waren. In der Zieldosis von 450×10^6 Zellen konnte ein medianes PFS von 12 Monaten erreicht werden (3).

„Die Einmalgabe dieser Therapie ist ein besonderes Privileg. Dafür ist die „Anbahnung“ etwas schwieriger, da die

Wochen bis zur Infusion überbrückt werden müssen", sagte Scheid. Von der Leukapherese über die Herstellung und Expansion der CAR-T-Zellen bis zur Infusion vergehen 3-5 Wochen.

Im Vergleich mit AntiCD19-CAR-T-Zellen zeige sich, dass die BCMA-CAR-T-Zelltherapie ausgereifter und weniger toxisch, wenn auch etwas unspezifischer sei, so Weisel. "Das Sicherheitsprofil war gut beherrschbar bei nur wenigen höhergradigen CRS (Zytokinsturm)- sowie Neurotoxizität ereignissen", sagte sie. 82% der Patienten in der Studie hatten ein Ansprechen, die Hälfte der Patienten erreichte eine Komplettremission (CR), "was beim refraktären Myelom ein noch nie dagewesenes Ereignis darstellt", so Weisel. "Das PFS verlängerte sich sowohl mit höherer Zieldosierung als auch mit der Tiefe des Ansprechens; bei einer CR/sCR lag das PFS bei 20 Monaten."

ab

Quelle: Fachpressegespräch anlässlich des EHA25 virtual „Therapiebedarf bei hämatologischen Erkrankungen – Fortschritte durch innovative Therapiekonzepte“, 11.6.20; Veranstalter: Celgene

Literatur:

(1) Gandhi UH et al., *Leukemia* 2019

(2) Lonial J *Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 8536)

(3) Munshi et al. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 8503)