

28. Januar 2021

---

## ASH-Update: Gegen BCMA gerichtete therapeutische Ansätze beim r/r MM

**Im Rahmen des Jahreskongresses 2020 der American Society of Hematology (ASH) wurden aktuelle Studienergebnisse von 2 neuen therapeutischen Ansätzen zur Behandlung von stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom (r/r MM) vorgestellt: Aktualisierte Daten der Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1, die die Wirksamkeit der gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA)-gerichteten chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T) Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-Cel) bei stark vorbehandelten Patienten mit r/r MM zeigten. Die präsentierten Studienergebnisse zeigten eine Gesamtansprechrate von 96,9% (1).**

Bei einer Nachbeobachtungszeit von im Median 12,4 Monaten wurde das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) noch nicht erreicht. Die 12-Monats-PFS-Rate betrug 76,6% (95%-KI: 66,0-84,3) (1). Die ebenfalls auf dem ASH 2020 präsentierte Phase-1-Studie mit dem BCMAxCD3-bispezifischen Antikörper Teclistamab, der sich sowohl gegen das BCMA als auch gegen die CD3-Rezeptoren der T-Zellen richtet, zeigte ein tiefes und anhaltendes Ansprechen bei stark vorbehandelten r/r MM-Patienten: So erreichten 73% eine Gesamtansprechrate mit der empfohlenen subkutanen (SC) Phase-II-Dosis (RP2D; recommended phase 2 dose) von 1.500 µg/kg (2).

### **Frühes, anhaltendes und tiefes Ansprechen**

In der Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 wurde stark vorbehandelten Patienten mit r/r MM (n=97) eine mediane Dosis von  $0,71 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg verabreicht (1). Die untersuchten Patienten hatten im Median bereits 6 Behandlungsregime (zwischen 3 bis 18 Regimen) erhalten; 87,6% waren dreifach-refraktär, 42,3% penta-refraktär und 99% waren zur letzten Therapielinie refraktär (1). Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug einen Monat (0,9-8,5 Monate). Bei 72% der Patienten war das Ansprechen zum Zeitpunkt der Analyse anhaltend (1).

96,9% der Patienten erreichten eine Gesamtansprechrate (ORR), und 67% der Patienten erzielten ein stringentes komplettes Ansprechen (1). Eine nicht mehr nachweisbare Resterkrankung (MRD-Negativität) konnte bei 93% der auswertbaren Patienten erreicht werden (Sensitivität 10<sup>-5</sup>) (1). Bei einem medianen Follow-Up von 12,4 Monaten wurden das progressionsfreie Überleben (PFS) nicht erreicht. Die 12-Monats-PFS-Rate betrug 76,6% (95%-KI: 66-84) (1). Die 12-Monats-Gesamtüberlebensrate (OS) betrug 88,5% (95%-KI 80-94) (1). In der CARTITUDE-1-Studie waren die häufigsten unerwünschten hämatologischen Ereignisse (UE) aller Grade: Neutropenie (95,9%), Anämie (81,4%), Thrombozytopenie (79,4%), Leukopenie (61,9%) und Lymphopenie (52,6%) (1).

Das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) wurde bei 94,8 % der Patienten beobachtet, mit einer medianen Dauer von 4 Tagen (zwischen 1-97 Tagen). CRS trat im Median 7 Tage nach der Infusion auf, wobei es bei 89,1% der Patienten am vierten Tag oder später begann (1). Bei 98,9% der Patienten war das CRS innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Reaktion aufgelöst (1). Der Großteil der Patienten (94,6%) hatten ein CRS der Grade 1 und 2.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Neurotoxizität aller Grade wurde bei 20,6% der Patienten beobachtet, wobei bei 10,3% der Patienten eine Neurotoxizität des Grades 3 oder höher vorlag (1). Bei 16,5% der Patienten lag das zellassoziierte Immuneffektor-

Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) vor. ICANS-Ereignisse wurden bei allen Patienten mit einer medianen Genesungszeit von 4 Tagen (1-12 Tage) behoben. Während der Studie wurden 14 Todesfälle gemeldet: 5 aufgrund des Krankheitsverlaufs, 3 aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die nicht mit der Behandlung in Zusammenhang standen und 6 aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die mit der Behandlung in Zusammenhang standen (1).

### **Teclistamab: Wirksamkeit bei Patienten mit schwer vorbehandeltem r/r MM**

Die Phase-I-Studie mit Teclistamab wurde in 2 Abschnitte unterteilt: Dosis-Eskalation (Teil 1) und Dosis-Expansion (Teil 2). Eingeschlossen wurden Patienten mit MM, die bereits Rezidive erlitten hatten oder gegenüber etablierten Therapien refraktär waren und zuvor mit einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Medikament sowie einem Anti-CD-38-Antikörper behandelt worden waren (2). Die Patienten hatten im Median bereits 6 Therapielinien (zwischen 2-14 Therapien) erhalten und waren größtenteils gegenüber mehreren Wirkstoffklassen refraktär. Die empfohlene Dosis des zweiten Studienabschnitts (RP2D) betrug 1.500 µg/kg als subkutane Applikation. Von den 149 in der Studie eingeschlossenen rezidierten/refraktären MM-Patienten wurden 33 subkutan mit dieser Dosis behandelt.

Die Daten belegten für die subkutane RP2D-Dosierung bei diesen stark vorbehandelten Patienten ein hohes Gesamtansprechen (ORR) von 73%, davon erreichten 55% der Patienten ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser ( $\geq$ VGPR) und 23% der Patienten erreichte ein vollständiges Ansprechen oder besser ( $\geq$ CR) (2). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,9 Monaten waren 94% der mit SC RP2D behandelten Patienten, die auf die Therapie ansprachen, progressionsfrei (2). Das Ansprechen erwies sich als anhaltend und vertiefte sich im Laufe der Zeit (2).

Es trat bei 64% der mit SC RP2D behandelten Patienten ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) mit Grad 1 oder 2 auf (2). Die Behandlung wurde nicht aufgrund von CRS abgebrochen. Es wurde in dieser Gruppe nur ein einziges reversibles Neurotoxizitätsereignis von Grad 1 beobachtet (2).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UEs) (aller Grade  $\geq$ 20%) für das RP2D in der SC-Kohorte waren CRS (64%), Neutropenie (52%), Anämie (39%), Thrombozytopenie (33%), Leukopenie (33%) und Fatigue (24%) (2). Bei Patienten mit Grad 3 und höher waren Neutropenie (33%) und Anämie (21%) bei der RP2D-SC-Dosis am häufigsten (2). Ein mit der Behandlung verbundenes Grad 5-UE (Pneumonie) wurde bei der Dosis von 80 µg/kg IV berichtet, aber keine bei der RP2D (2).

### **Fazit**

Auf dem aktuellen virtuellen Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) 2020 wurden aktualisierte Ergebnisse von 2 neuen gegen BCMA gerichteten, therapeutischen Ansätzen zur Behandlung von stark vorbehandelten Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom (r/r MM) veröffentlicht. Vorgestellte Daten der Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 untermauerten das Potenzial von Ciltacabtagene autoleucel zur Behandlung von stark vortherafierten Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom. Dabei zeigte Cilta-cel ein schnelles, anhaltendes und tiefes Ansprechen in Form des Gesamtansprechens und der MRD-Negativität.

Die Phase-I-Studie mit dem BCMAxCD3-bispezifischen Antikörper Teclistamab präsentierte Ergebnisse im Bereich der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit der subkutanen Applikation der 1.500µg/kg RP2D.

**Die obengenannten Therapieoptionen bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom sind bislang in Deutschland noch nicht zugelassen.**

Quelle: Janssen-Cilag

### **Literatur:**

(1) Madduri, D et al. Cartitude-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Oral Presentation. Presented at 2020 American Society of Hematology Annual Meeting.

(2) Garfall, AL et al. Updated Phase 1 Results of Teclistamab, a B-cell Maturation Antigen (BCMA) × CD3 Bispecific Antibody, in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Presented at 2020 American Society of Hematology Annual Meeting