

15. Dezember 2020

Multiples Myelom: Neue Behandlungsoptionen dringend benötigt

Trotz vieler Fortschritte in der Therapie des Multiplen Myeloms (MM) erleiden nahezu alle Betroffenen ein Rezidiv (1). Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, auf die Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MM (rrMM) möglichst lang anhaltend ansprechen. Ein neues Therapiekonzept stellt dabei die CAR-T-Zelltherapie dar, welche auf die im Multiplen Myelom vielversprechende Zielstruktur BCMA (B-Zell Reifungsantigen, B-Cell maturation antigen) abzielt.

Die Prognose von Patienten mit MM hat sich – dank zahlreicher neuer Therapien – kontinuierlich verbessert (2). Schätzungen zufolge konnte das Überleben von Betroffenen in den letzten Jahren mindestens verdoppelt werden. Doch trotz der Fortschritte in der Therapie des MM treten bei vielen Patienten immer wieder Rezidive auf (1). Insbesondere, wenn Patienten schon mehrere Therapielinien erhalten haben und auf Substanzen refraktär waren, sie also unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende einen Progress entwickeln, ist die Prognose sehr schlecht (3). So liegt bei rrMM-Patienten, die bereits auf immunmodulierende Substanzen (IMiDs®), Proteasom-Inhibitoren (PI) und anti-CD38-Antikörper refraktär sind und auch schon Alkylanzien verabreicht bekamen, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei nur 4 Monaten und das Gesamtüberleben (OS) bei 9 Monaten. Auf weitere Behandlungen zeigen die Patienten eine objektive Ansprechrate (ORR) von oft nur 31% (4).

Für rrMM-Patienten in diesem sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium gibt es keine klar definierte Standardtherapie. Die Wahl der Therapie bei Refraktarität oder im Rezidiv nach Drittlinientherapie wird vom Patientenwunsch und den Erfahrungen aus den vorangegangenen Behandlungen bestimmt (2).

Kein Standard und schlechte Prognose in der 3L+

Auf dem American Society of Clinical Oncology (ASCO) Kongress 2020 wurden die Ergebnisse der KarMMa-RW (Real World)-Studie vorgestellt (5). Die Daten und Behandlungen, die auf den aktuellen Routinetherapien bei rrMM-Patienten basieren, belegen, dass das Kollektiv meist nur zeitlich begrenzt auf verfügbare Behandlungsoptionen anspricht – und dies mit einer stark verkürzten Lebenserwartung. Entsprechend der Einschlusskriterien der KarMMa-Studie wurden 190 rrMM-Patienten für eine Matched-Pair-Analyse aus der gesamten RW-Kohorte von 1.949 rrMM-Patienten selektiert. Diese waren stark vorbehandelt und hatten im Median bereits 5 Vortherapien erhalten, darunter IMiDs®, PI und anti-CD38-Antikörper. Als Ausdruck des fehlenden Behandlungsstandards bei Patienten, die bereits mindestens 3 Vortherapien erhalten hatten, kamen in dieser Patientengruppe mehr als 90 verschiedene Therapieregime in den jeweils

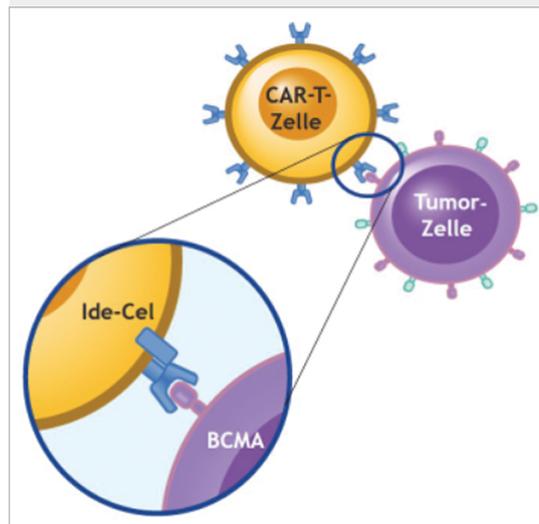
folgenden Therapielinien zum Einsatz.

Der Behandlungserfolg mit diesen derzeit verfügbaren Regimen war begrenzt: So lag die ORR hier nur bei 32%, ein mindestens sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) erreichten gerade einmal 14% der Patienten. Insgesamt lag die Wahrscheinlichkeit ein Jahr zu überleben für diese Patienten bei gerade einmal 56%. Zudem wiesen sie ein medianes PFS von nur 3,5 Monaten auf (5).

Zielantigen BCMA: Chance auf Therapie mit neuem Wirkmechanismus

Eine neue vielversprechende Zielstruktur für eine myelomspezifische Therapie ist BCMA (Abb. 1). Dabei handelt es sich um ein Oberflächen-antigen, das auf reifen B-Zellen, Plasmazellen und Myelomzellen vorkommt, aber nicht auf anderen Zelltypen des Knochenmarks exprimiert wird. Die BCMA-Expression ist auf Myelomzellen höher als auf benignen Plasmazellen und nimmt im Verlauf der Erkrankung immer weiter zu. Die Aktivierung von BCMA fördert in Myelomzellen das Zellwachstum, die Chemoresistenz und die Immunsuppression im Mikromilieu des Knochenmarks (6-8).

Abb. 1: Interaktion von Ide-Cel mit dem BCMA an der Tumorzelloberfläche (© Celgene, ein Unternehmen von Bristol-Myers Squibb).



BCMA-spezifische CAR-T-Zellen

Eine Möglichkeit, Myelomzellen therapeutisch über das Antigen BCMA anzugreifen, ist die Therapie mit T-Zellen, die mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) gegen BCMA ausgestattet werden (CAR-T-Zelltherapie) (6).

Der Wirkstoffkandidat idecabtagene vicleucel (Ide-Cel) ist eine solche CAR-T-Zelltherapie, bei der gentechnisch veränderte, patienteneigene T-Zellen zum Einsatz kommen (9-12). Der anti-BCMA-CAR besteht aus einem murinen, extrazellulären variablen Einzelketten-Antikörperfragment (single-chain variable fragment; scFv), welches spezifisch das BCMA-Antigen erkennen kann und durch seine Transmembrandomäne auf der Oberfläche der T-Zellen verankert ist. Der damit fusionierte zytosolische Teil des CAR setzt sich aus der kostimulatorischen Domäne 4-1BB

und der aktivierenden Domäne CD3- ζ zusammen (9).

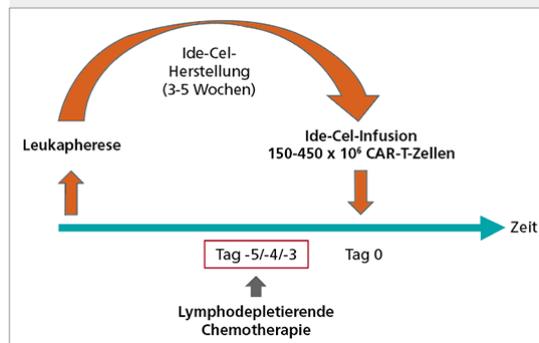
Die spezifische Bindung des CAR an das BCMA-Antigen führt zu einer Aktivierung einer Signaltransduktionskaskade in der T-Zelle, die zu einer Proliferation und Zytokinsekretion sowie schließlich zum Abtöten der Zielzelle führt (9).

Phase-II-Studie KarMMa liefert erste Ergebnisse zur anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie

Die noch laufende, zulassungsrelevante, einarmige Phase-II-Studie KarMMa hat erste positive Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie mit Ide-Cel bei rrMM-Patienten in späteren Therapielinien gezeigt. So belegen die bisher verfügbaren Daten ein gutes Ansprechen und eine gute Verträglichkeit der Behandlung. Für die Studie wurden Patienten mit rrMM rekrutiert, die stark vorbehandelt waren und mindestens 3 Vortherapien erhalten hatten, darunter IMiDs[®], PI und anti-CD38-Antikörper. Voraussetzung für die Studienteilnahme war, dass die Patienten auf die letzte erhaltene Therapie refraktär waren (3, 13).

Die Therapie beginnt mit einer Leukapherese. Das gewonnene Leukapheresat wird zunächst gereinigt. Die dadurch gewonnenen T-Zellen der Patienten werden in einer spezialisierten Produktionsstätte gentechnisch mit dem BCMA-CAR ausgestattet. Vor Reinfusion der modifizierten autologen CAR-T-Zellen erfolgte in der Studie eine Lymphodepletion mit 3 Zyklen Cyclophosphamid (300 mg/m²) + Fludarabin (30 mg/m²). Danach wurde Ide-Cel in 3 Zieldosierungen (150, 300 und 450 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen) infundiert (Abb. 2) (13).

Abb. 2: Studiendesign der KarMMa-Studie (mod. nach (13)).



Primärer Endpunkt der Studie war die ORR. Als sekundäre Endpunkte wurden die Komplettansprechrate (CR), die Dauer des Ansprechens (DoR), das PFS und die Verträglichkeit definiert (13).

Im Rahmen der virtuellen Jahrestagung ASCO 2020 wurden erste Ergebnisse der KarMMa-Studie präsentiert: Die vorgestellte Analyse umfasste 128 mit Ide-Cel behandelte Patienten. Vier Patienten hatten 150 x 10⁶, 70 Patienten 300 x 10⁶ und 54 Patienten 450 x 10⁶ CAR-positive T-Zellen erhalten. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 13,3 Monate (13).

Typische Patientenkohorte mit fortgeschrittenem rrMM

Das mediane Alter der Patienten lag bei 61 Jahren, 98% waren in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status: 0 oder 1). Die mediane Zeit seit Diagnose betrug 6 Jahre. Die

mehrheitlich multirefraktären und extensiv vorbehandelten Patienten hatten im Median bereits 6 Vortherapien erhalten. 94% der Studienteilnehmer hatten bereits eine Stammzelltransplantation erhalten. Auf anti-CD38-Antikörper waren 94% refraktär und 84% tripelrefraktär auf IMiDs[®], PI und anti-CD38-Antikörper. Mehr als die Hälfte der Patienten wies eine hohe Tumorlast auf, ein Drittel eine extramedulläre Erkrankung und ebenfalls etwa ein Drittel eine Hochrisiko-Zytogenetik (del(17p), t(4;14) oder t(14;16)). 88% erhielten zur Überbrückung der Zeit zwischen Leukapherese und Ide-Cel-Infusion eine Bridging-Therapie, auf die jedoch nur 4% ansprachen (13).

Wirksamkeit der anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie belegt

Eine große Mehrheit der stark vorbehandelten, refraktären rrMM-Patienten erzielte ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei einer einmaligen Infusion. Innerhalb von einem Monat zeigte sich in der mit Ide-Cel behandelten Population im Median ein erster Therapieeffekt. Die resultierende Gesamtansprechrate lag über alle Patienten hinweg bei 73% mit einer medianen Ansprechdauer von 10,7 Monaten. Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts lag das mediane PFS bei 8,8 Monaten und das mediane OS bei 19,4 Monaten. Eine vollständige oder stringente Komplettremission (CR/sCR) zeigte sich bei 33% der Patienten im Median nach 2,8 Monaten. Darüber hinaus wiesen 79% dieser Patientengruppe keine minimale Resterkrankung (MRD) im Knochenmark auf.

Zudem zeigte sich ein dosisabhängiger Effekt hinsichtlich der Therapie-effizienz: Patienten, die eine Zieldosis von 450×10^6 CAR-positive T-Zellen erhielten, profitierten mit einem medianen PFS von 12 Monaten, also mehr als doppelt so lang im Vergleich zu Patienten mit einer Dosierung von 300×10^6 (mPFS 6 Monate) bzw. 150×10^6 (mPFS 3 Monate) CAR-positive T-Zellen. Das PFS zeigte ebenfalls eine positive Korrelation hinsichtlich der Tiefe des Ansprechens. Patienten, die eine CR/sCR erreichten, profitierten mit einem mPFS von 20 Monaten und mit einer medianen Ansprechdauer von 19 Monaten.

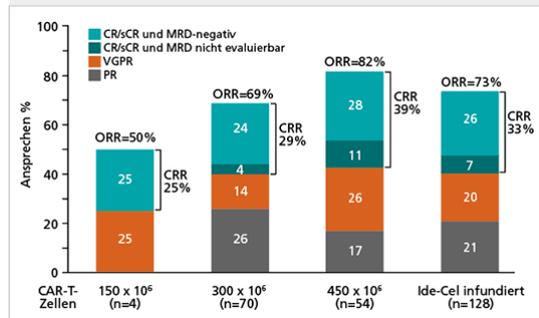
Die Ergebnisse unterstützen die langanhaltende Wirksamkeit von Ide-Cel über den Zieldosisbereich von 150 bis 450×10^6 CAR-positive T-Zellen (13).

Matched-Pair-Analyse unterstreicht Wirksamkeitshinweise

Diese positiven Ergebnisse werden durch einen adjustierten, indirekten Vergleich mit einer Kohorte an Patienten des KarMMa-RW-Kollektivs unterstrichen, die den Einschlusskriterien der KarMMa-Studie (RW-Kohorte) entsprachen. Die Patienten hatten unter den im Versorgungsalltag eingesetzten Therapien eine deutlich schlechtere Prognose als die in der KarMMa-Studie mit Ide-Cel behandelten Patienten (5). So lag die ORR in der RW-Kohorte bei lediglich 32% gegenüber 73% bei den Patienten aus der KarMMa-Studie. Das beste Ansprechen in Form einer VGPR erreichten mit den bisher verfügbaren Therapien lediglich 14% der Patienten in der RW-Kohorte. Dagegen sprachen 53% der mit Ide-Cel behandelten Patienten mit mindestens einer VGPR oder besser auf die CAR-T-Therapie an.

Im Median erreichte diese Patientengruppe ein mehr als doppelt so langes PFS von 8,8 Monaten verglichen mit den Patienten der RW-Kohorte, bei der das mPFS lediglich 3,5 Monate betrug. Bei den Patienten aus der KarMMa-Studie lag die Wahrscheinlichkeit 12 Monate zu überleben bei 80% gegenüber 56% der Patienten aus der RW-Kohorte (5, 13).

Abb. 3: Bis zu 73% der Patienten sprachen in der KarMMa-Studie auf Ide-Cel an (mod. nach (13)). CR=Komplettansprechen, sCR=stringentes Komplettansprechen, MRD=minimale Resterkrankung, VGPR=sehr gutes partielles Ansprechen, PR=partielles Ansprechen, ORR=Gesamtansprechrage, CRR=Rate an Komplettansprechen



Kontrollierbares Sicherheitsprofil vorteilhaft für Lebensqualität der Patienten

Die Ide-Cel-Therapie stellte sich über alle untersuchten Dosislevel als gut verträglich dar. Unerwünschte Ereignisse traten generell dosisunabhängig auf und waren zumeist reversibel und von kurzer Dauer. Die meisten Patienten entwickelten hämatologische Toxizitäten; dabei zeigte sich am häufigsten eine Neutropenie (91%), gefolgt von Anämien (70%) und Thrombozytopenien (63%). Die Mehrheit der Patienten erholte sich nach einem Median von 2 Monaten im Falle einer Neutropenie (\geq Grad 3) und bei einer Thrombozytopenie (\geq Grad 3) nach einem Median von 3 Monaten (13).

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) zeigte sich bei 84% der behandelten Patienten und erreichte bei der Mehrheit der Patienten (78%) nur Grad 1 oder 2, lediglich 6% entwickelten ein CRS von Grad 3 oder höher. Dabei wurde knapp die Hälfte der Patienten mit Tocilizumab behandelt (52%), Kortikosteroide kamen dagegen selten zum Einsatz (15%). Generell entwickelten die Patienten im Median nach 24 Stunden erste Anzeichen eines beginnenden CRS, nach im Median 5 Tagen löste sich die Nebenwirkung wieder auf. Eine weitere, bei CAR-T-Zelltherapien häufig beobachtete Nebenwirkung sind neurologische Toxizitäten (NT). Die Inzidenz neurologischer Events war über alle Dosislevel niedrig. Sie waren hauptsächlich von Grad 1 bis 2 und von kurzer Dauer. Grad 1 und 2 NT zeigten lediglich 14% der Patienten, nur bei 3% der Patienten wurde ein Schweregrad von 3 erreicht. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden war bei den wenigsten Patienten notwendig (8%) und im Median lösten sich die NT nach 3 Tagen wieder auf (13).

Aufbauend auf dem beherrschbaren Sicherheitsprofil ließ sich bereits innerhalb der ersten 1-2 Monate nach der Ide-Cel-Infusion eine klinisch bedeutsame und signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei den behandelten Patienten beobachten. Dies zeigte sich vor allem in einer Verringerung von Fatigue und Schmerzen, in einem allgemein verbesserten Gesundheitszustand sowie körperlicher Fitness der Patienten (14).

Ide-Cel-Therapieoption für rrMM-Patienten ab der 3. Linie

Die ersten Ergebnisse der Phase-II-Studie KarMMa sprechen für ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ide-Cel und belegen, dass die Therapie klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität (QoL) bietet (13, 14). Die Wirksamkeitsdaten der Studie zeigten in einem gewichteten, indirekten Vergleich mit einer vergleichbaren Real-World-rrMM-Population statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Effektivität von Ide-Cel (5, 13). Durch das tiefe und lang anhaltende Ansprechen kann die gegen BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapie mit Ide-Cel eine effektive Therapieoption für mehrfach vorbehandelte und therapierefraktäre rrMM-Patienten darstellen.

Mit freundlicher Unterstützung der Celgene GmbH, einem Unternehmen der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München

„Die neue Generation der Myelomtherapien“



Prof. Dr. med. Katja Weisel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Prof. Dr. med. Christof Scheid, Universitätsklinikum Köln

In den letzten Jahren haben zahlreiche neue Therapien die Möglichkeiten zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom erweitert. Dennoch werden neue Therapieprinzipien, die das Überleben der Patienten verlängern können, dringend benötigt, wie Prof. Dr. med. Katja Weisel, Hamburg, und Prof. Dr. med. Christof Scheid, Köln, im Interview betonen.

Beim Multiplen Myelom besteht immer noch ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapien. Was sind die Gründe dafür?

Weisel: Wir haben viele Fortschritte in der Therapie des Multiplen Myeloms gemacht – fast jede Neuzulassung hat sich in eine Verbesserung des Überlebens für die Patienten umgesetzt. Aber die mediane Überlebenszeit von geschätzten 10 Jahren für Patienten, die heute im Alter von 50 oder 60 Jahren erkranken, kann keine befriedigende Prognose sein. In der MAMMOTH-Studie,

einer der aktuellsten Studien zur Prognose von refraktären Myelom-Patienten, hatten Patienten, die auf eine Therapie mit einem anti-CD38-Antikörper refraktär waren und zuvor schon refraktär auf einen Proteasom-Inhibitor und eine immunmodulatorische Therapie waren, ein Gesamtüberleben von weniger als einem Jahr. Patienten, die schon 2 Immunmodulatoren, 2 Proteasom-Inhibitoren und einen anti-CD38-Antikörper gehabt haben und darauf refraktär waren, überlebten im Median sogar weniger als ein halbes Jahr (4). Das zeigt, dass wir ganz dringend Innovationen benötigen.

Welches Potenzial bietet eine auf das Antigen BCMA gerichtete Therapie?

Scheid: Die zielgerichtete Therapie, z.B. mit der Zielstruktur CD38 oder SLAMF7, hat die Myelomtherapie dramatisch verbessert. Aber wir brauchen neue Zielstrukturen, weil im Progress diese Zielstrukturen nicht mehr angreifbar sind oder verlorengehen. BCMA ist sehr spezifisch für ausdifferenzierte B-Zellen, v.a. Myelomzellen. Aktuell werden verschiedene Mechanismen genutzt, um über die Zielstruktur BCMA Myelomzellen anzugreifen, z.B. Immunkonjugate, T-Zell-Engager oder CAR-T-Zellen. Die BCMA-gerichtete Therapie entwickelt sich zu einem wichtigen neuen Baustein in der Therapie des Myeloms.

Was kann die auf BCMA gerichtete CAR-T-Zelltherapie des Multiplen Myeloms erreichen?

Weisel: Die Ansprechraten sind nach den ersten Ergebnissen der KarMMa-Studie mit Ide-Cel sehr hoch. Bei der optimalen Dosis von 450 Millionen Zellen sprachen in der Studie in einer refraktären Situation mehr als 80% der Patienten an und davon etwa die Hälfte mit einer kompletten Remission. Das war ein bislang nie dagewesenes Ergebnis in der refraktären Myelomsituation. Das setzte sich auch in das progressionsfreie Überleben um. Bei effektiven Dosen liegt es bei etwa einem Jahr. Auch das sind für solche refraktären Patienten sehr ermutigende Zahlen. Deshalb kann man sagen: Das ist die neue Generation der Myelomtherapien.

Warum treten Ihrer Meinung nach unter Ide-Cel in den Studien deutlich seltener schwerwiegende Nebenwirkungen auf als bei anderen CAR-T-Zelltherapien?

Weisel: CAR-T-Zell-Konstrukte haben ein ganz spezifisches Nebenwirkungsprofil, zum Beispiel das Zytokin-Release-Syndrom und die Neurotoxizität. Wir waren aber bei der Behandlung der ersten Patienten überrascht, dass das Zytokin-Release-Syndrom bei dieser Therapie geringer ausgeprägt war als bei den zugelassenen CAR-T-Zell-Konstrukten zur Therapie der akuten lymphatischen Leukämie oder des diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms. Auch Neurotoxizität kam eher in geringerem Umfang vor. Ein Grund dafür könnte die Zielstruktur sein. Die beiden zugelassenen CAR-T-Zell-Konstrukte richten sich gegen das CD19-Antigen, Ide-Cel gegen BCMA. Zum anderen haben die CAR-T-Zell-Konstrukte eine Entwicklung durchlaufen, sie sind spezifischer geworden. Ide-Cel ist ein Zweitgenerations-CAR-T-Zell-Konstrukt, das schon sehr ausgereift ist.

Was bedeutet dieses Sicherheitsprofil für die Therapie in der Zukunft?

Weisel: Die Therapie muss natürlich dennoch in spezialisierten Zentren unter spezialisierten Bedingungen mit Beteiligung der Intensivmedizin, der Neurologie und allen anderen notwendigen Disziplinen multidisziplinär durchgeführt werden. Aber unter diesen Bedingungen ist die Therapie

mit Ide-Cel sehr gut umsetzbar.

Sie haben im Rahmen der Studie einen der ersten deutschen Patienten mit der anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie behandelt. Welche Erfahrungen haben Sie mit der Therapie gemacht?

Weisel: Wir haben im Rahmen der Studie zwei Patienten behandelt. Es war extrem eindrucksvoll – auch für uns als sehr erfahrene Myelomtherapeuten. Einen Patient mit 10 Vortherapien haben wir Mitte Dezember 2018 mit Ide-Cel behandelt und er ist bis heute nach wie vor in Komplettemission und brauchte keine Therapie mehr. Das ist etwas, mit dem man in dieser Situation gar nicht mehr rechnet.

Was unterscheidet sonst noch CAR-T-Zelltherapien von anderen Therapien?

Scheid: Das besondere ist die Einmalgabe. Die Patienten sind über Jahre Dauertherapien gewöhnt, durchaus mit Dauernebenwirkungen. Mit der CAR-T-Zelltherapie haben wir kurz anhaltende Nebenwirkungen und ein zum Teil jahrelang anhaltendes Ansprechen. Das bedeutet ab der Infusion die Besonderheit der therapiefreien Zeit, die wir ja sonst bei Myelomtherapien kaum mehr haben.

Vielen Dank für das Gespräch!

Friederike Klein