

## Multiples Myelom: Die Anzahl der Behandlungsoptionen nimmt weiter zu

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christoph Scheid, Universitätsklinikum Köln



Die Möglichkeiten zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) werden immer besser und zahlreicher. Antikörper, CAR-T-Zellen, Immunmodulatoren, Proteasominhibitoren und verschiedene Kombinationen daraus – die Jahrestagung der American Society for Clinical Oncology (ASCO), die vom 2. bis 6. Juni in Chicago stattfand, bot den Teilnehmern einen guten Überblick über den aktuellen Stand der Therapie. Antikörper haben sich in der Therapie etabliert und die Studienergebnisse zu CAR-T-Zellen sind weiterhin sehr vielversprechend. Die Rolle der Stammzelltransplantationen ist unbestritten. Aussagekräftige Studien zur Induktions- und Konsolidierungstherapie stehen allerdings noch aus.

### ❖ Therapie des refraktären multiplen Myeloms

#### Antikörper-basierte Therapien

In der Rezidivtherapie werden derzeit zahlreiche Kombinationen aus Antikörpern und Substanzen aus der Gruppe der Immunmodulatoren (IMiDs) und Proteasominhibitoren getestet. Einige aktuelle Daten zu derartigen Kombinationen wurden auf der diesjährigen Jahrestagung der ASCO vorgestellt.

Der gegen CD38 gerichtete Antikörper **Isatuximab** wurde in einer Phase-Ib-Studie zusammen mit Pomalidomid und Dexamethason angewendet [1]. Die Patienten hatten im Median vier vorherige Therapien und waren zu mehr als der Hälfte refraktär auf IMiDs und Proteasominhibitoren. Die Ansprechrate lag bei 65,3%. Davon waren 7,6% komplette Remissionen (CR) und 26,9% sehr gute partielle Remissionen (VGPR). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 36,1 Wochen. Die Hälfte der 26 Patienten zeigte Infusionsreaktionen, in der Regel von Grad 1–2.

Isatuximab wird in verschiedenen Kombinationen getestet. Eine Phase-III-Studie, ebenfalls mit der Kombination aus Pomalidomid und Dexamethason mit oder ohne Isatuximab, läuft bereits. In Deutschland wird die German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) im Rahmen der CONCEPT-Studie Isatuximab zusammen mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason beim multiplen Myelom mit genetischem Hochrisiko testen.

**Daratumumab** ist als CD38-Antikörper bereits zugelassen — sowohl als Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, als auch in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (DRd) beziehungsweise Bortezomib/Dexamethason (DVd) bei Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, basierend auf den Daten der POLLUX- beziehungsweise CASTOR-Studie [2, 3].

Das Update beider Studien zeigt weiterhin einen klaren Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) für die Kombination DRd gegenüber Lenalidomid/Dexamethason (Rd, nach 24 Monaten: 68% vs. 41% [4]) und DVd gegenüber Bortezomib/Dexamethason (Vd, nach 18 Monaten: 48% vs. 8% [5]). In beide Studien wurden zu etwa einem Viertel Patienten mit genetischem Hochrisikoprofil eingeschlossen. In einer Subgruppenanalyse zeigten diese Patienten ein schlechteres PFS als Patienten mit Standardrisiko [6]. Dennoch blieb der Unterschied zu den Vergleichsarmen mit Rd beziehungsweise Vd bestehen, sodass die Triplets DRd und DVd den negativen Einfluss der Hochrisikogenetik nicht ausglich, aber ein Vorteil zur Zweifachkombination bestätigt werden konnte. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Verläufe der Hochrisikopatienten, die eine Remission ohne MRD (minimale Resterkrankung) erreicht haben: Von den sechs Patienten, die mit DRd MRD-negativ wurden, erlitt keiner einen Rückfall. Dagegen unterschied sich der Verlauf der MRD-positiven Patienten unter DRd kaum von denen unter Rd. Kein Hochrisikopatient erreichte mit Rd eine MRD-Negativität. Genau gleich verhielt es sich mit den sechs Hochrisikopatienten, die unter DVd MRD-negativ wurden, während die MRD-positiven unter DVd ein etwas besseres PFS aufweisen konnten als die MRD-positiven Hochrisiko-Patienten unter Vd.

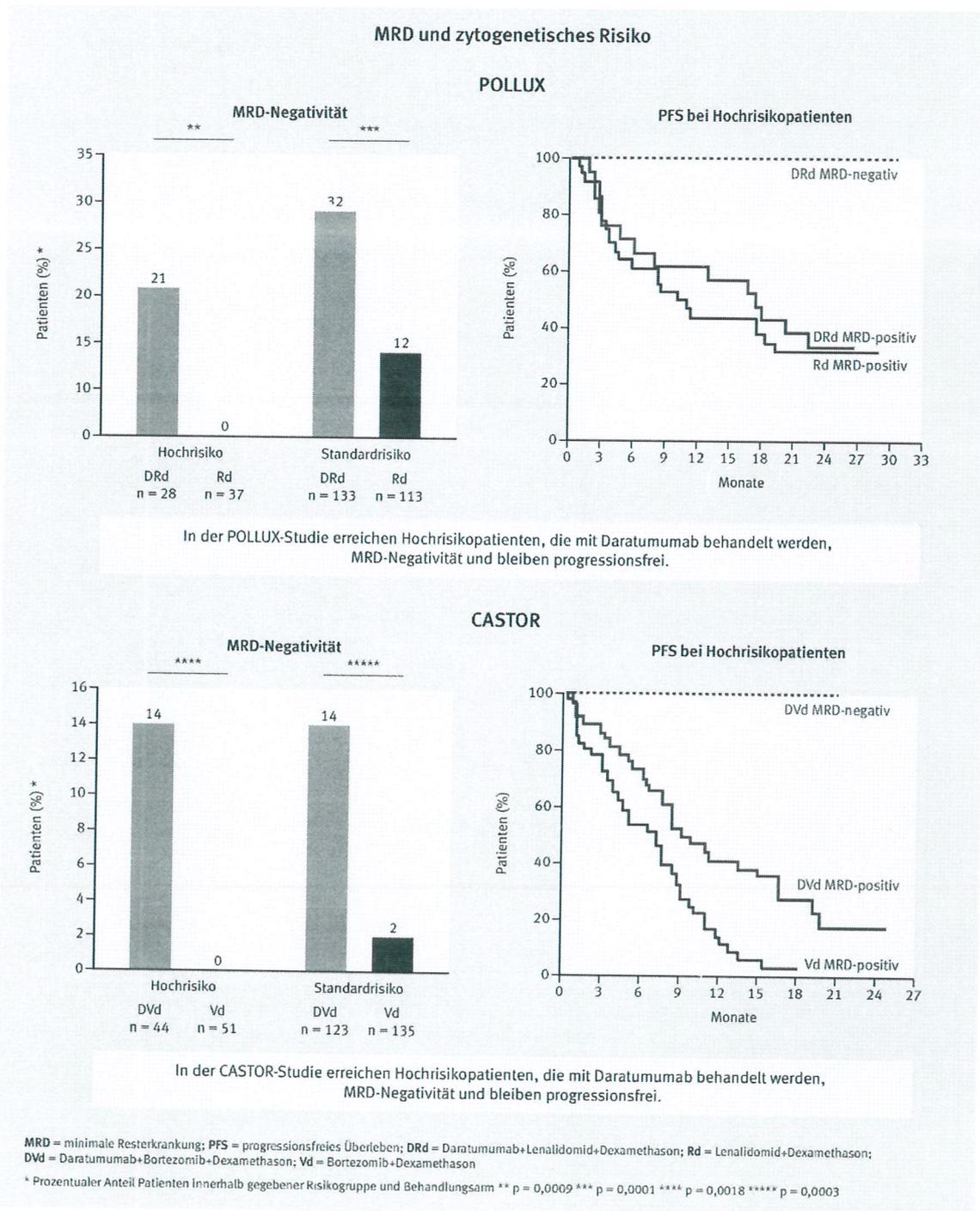


Abb. 1: Der Zusammenhang von zytogenetischem Risiko, minimaler Resterkrankung (MRD) und progressionsfreiem Überleben (PFS) bei Patienten in der POLLUX- (DRd vs. Rd) und in der CASTOR-Studie (DVd vs. Vd, modifiziert nach [6])

### Immunmodulatoren

Eine zunehmende Herausforderung stellen Myelompatienten dar, die unter einer Lenalidomidtherapie progredient werden. Mehrere Studien haben speziell für dieses Szenario Kombinationen getestet.

In einer Phase-II-Studie wurde untersucht, ob durch die Hinzunahme des PD1-Inhibitors **Pembrolizumab zu Lenalidomid/Dexamethason** ein Ansprechen auch bei Lenalidomid-refraktären Patienten erreicht werden kann [7]. Die 65 Patienten hatten im Median vier Vortherapien. 75% waren refraktär auf Lenalidomid. Das Gesamtansprechen der 50 auswertbaren Patienten lag bei 44% mit zwei stringenten CR (sCR), sechs VGPR und 14 partiellen Remissionen (PR). Wenn nur die Lenalidomid-refraktären Patienten betrachtet wurden, betrug die Ansprechrate 35,1%. Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Zytopenien.

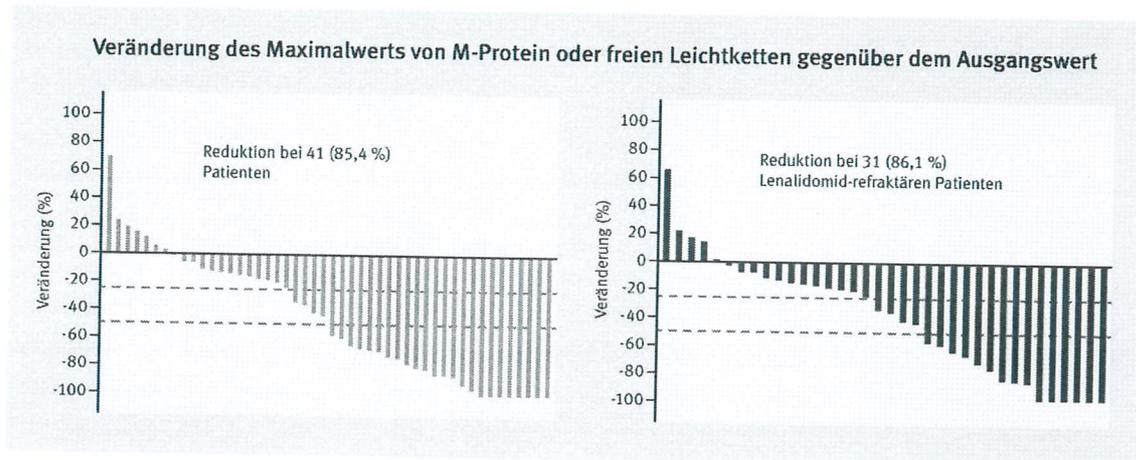


Abb. 2: Veränderung des Maximalwerts von M-Protein oder freien Leichtketten gegenüber dem Ausgangswert bei allen auswertbaren Patienten (links) bzw. bei den Lenalidomid-refraktären Patienten (rechts, modifiziert nach [7])

Eine andere Phase-II-Studie testete die Kombination aus **Bendamustin mit Pomalidomid und Dexamethason** [8]. Als maximale tolerable Dosis wurde Bendamustin 1 x 120 mg/m<sup>2</sup>, Pomalidomid 3 mg täglich (Tag 1–21) sowie Dexamethason 40 mg wöchentlich ermittelt. 38 Patienten, die im Median fünf Vortherapien hatten und alle Lenalidomid-refraktär waren, wurden eingeschlossen. Die Ansprechrate bei 34 auswertbaren Patienten lag bei 68%, wobei drei sCR, drei VGPR und 17 PR erreicht wurden. Das mediane PFS betrug 9,6 Monate, das mediane Gesamtüberleben 21,3 Monate.

Eine weitere Studie untersuchte **Bendamustin in Verbindung mit Ixazomib und Dexamethason** [9]. Die Bendamustindosis wurde in drei Dosisstufen (70, 80, 90 mg/m<sup>2</sup> jeweils Tag 1+2) gesteigert, während Ixazomib und Dexamethason in Standarddosis (4 mg beziehungsweise 40 mg jeweils einmal wöchentlich) verabreicht wurden. Die empfohlene Dosis für die Phase II war die Dosis 2 x 80 mg/m<sup>2</sup>. Bei 15 auswertbaren Patienten mit im Median fünf Vortherapien und Refraktärität auf mindestens ein IMiD und einen Proteasominhibitor konnten zwei VGPR und drei PR erreicht werden, was einer Gesamtansprechrate von 45% entsprach.

### CAR-T-Zellen

Das Prinzip, autologe T-Zellen gentherapeutisch so zu modifizieren, dass sie ein definiertes Tumorantigen erkennen und als CAR-T-Zellen für die Tumorzellen zytotoxisch werden, wird in verschiedensten Situationen klinisch erprobt. Beim multiplen Myelom sind die Daten zu CAR-T-Zellen, die sich gegen das B-Cell-Maturation-Antigen (BCMA) richten, im Moment am aussichtsreichsten.

In einer Phase-I-Studie mit dem **BCMA-CAR-T-Konstrukt bb2121** wurden bisher 21 Patienten getestet, die im Median sieben Vortherapien hatten und von denen 29% refraktär auf Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid und Daratumumab waren [10]. Die Patienten erhielten eine Lymphozyten-depletierende Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid, gefolgt von einer Infusion mit autologen bb2121-Zellen. 18 Patienten waren für das Ansprechen auswertbar. Die Ansprechrate lag bei 89%, wobei vier Patienten eine CR und insgesamt elf Patienten eine VGPR oder besser erreichten. Darüber hinaus waren die CR-Patienten alle MRD-negativ. Bei einer kurzen Nachbeobachtung von wenigen Monaten kam es bisher zu keiner Progression. Die Nebenwirkungen waren vom Grad 1–2, 71% der Patienten hatten ein mildes bis moderates Zytokin-Release-Syndrom.

Eine chinesische Arbeitsgruppe berichtete von einer Studie mit dem **BCMA-CAR-T-Konstrukt LCAR-B38M**, in der 19 Patienten mit rezidiviertem MM behandelt wurden [11]. 14 Patienten entwickelten ein Zytokin-Release-Syndrom. Alle Patienten zeigten ein Ansprechen, davon 14 Patienten eine CR, vier eine VGPR und ein Patient eine PR. Von den sieben Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mehr als sechs Monaten zeigten sechs eine MRD-negative CR.

#### Fazit

- Antikörper sind ein fester Bestandteil der Rezidivtherapie geworden. In Kombinationen werden erstaunliche Ansprechraten erzielt.
- Neue Kombinationen aus bereits bekannten Substanzen bieten neue Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere für die wachsende Zahl von Lenalidomid-refraktären Patienten.
- CAR-T-Zellen gegen BCMA zeigen sehr hohe Ansprechraten, die für eine Monotherapie bisher nicht vorstellbar waren.

---

"Auch im Rezidiv ist heute ein tiefes Ansprechen bis hin zur MRD-Negativität erreichbar." Prof. Dr. med. Christoph Scheid

---

#### ❖ Kombinationstherapien bei neu diagnostiziertem multiplen Myelom

Neue Induktionstherapien sind auf dem Wege, immer bessere Remissionen vor einer autologen Stammzelltransplantation zu erreichen. Dabei stellt sich die Frage, inwieweit das bessere Ansprechen durch mehr Toxizität erkauft wird und ob die Sammlung von Stammzellen nach einer solchen Induktionstherapie beeinträchtigt ist.

**Daratumumab** wurde in einer Phase-Ib-Studie **zusammen mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason** bei 22 Patienten mit neu diagnostiziertem MM eingesetzt [12]. Interessant dabei war, dass Carfilzomib nur einmal wöchentlich in einer Dosis von 36 oder 70 mg/m<sup>2</sup> je nach Verträglichkeit gegeben wurde. Ebenso wurde zur besseren Praktikabilität die erste Dosis Daratumumab auf zwei Tage verteilt. Die Gesamtansprechrate nach vier Zyklen lag bei 100%. Dabei erreichten 71% mindestens eine VGPR und 5% eine sCR. Nach acht Zyklen stieg die sCR-Rate auf 27%, wobei insgesamt 87% der Patienten mindestens eine VGPR erreichten. Die mediane Stammzellausbeute lag bei 10,4 x 10<sup>6</sup>/kg CD34+-Zellen. Allerdings war bei vier von

sechs Patienten der Einsatz von Plerixafor notwendig. Die Verträglichkeit war insgesamt sehr gut, nur 27% entwickelten eine Infusionsreaktion. Auch kardiale Nebenwirkungen waren selten.

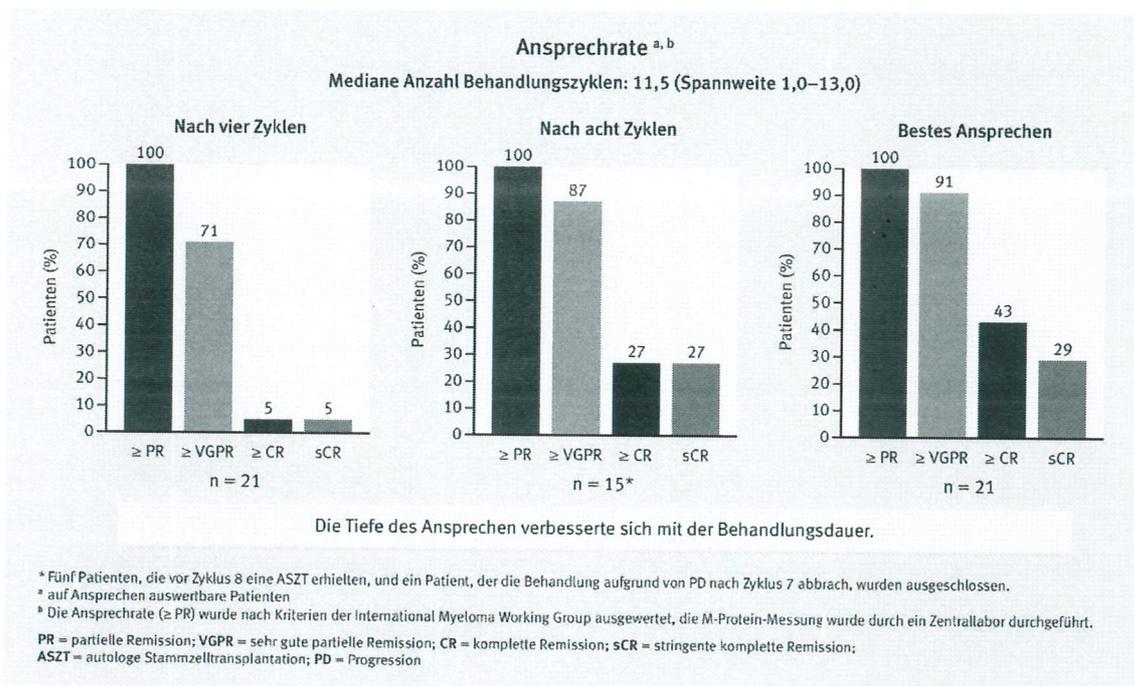


Abb. 3: Ansprechraten auf die Behandlung mit Daratumumab+Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason nach vier bzw. acht Zyklen und das beste Ansprechen auf die Behandlung (modifiziert nach [12])

Eine weitere Studie zur Induktionstherapie untersuchte die Ergänzung von **Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRD)** durch den gegen SLAMF7 gerichteten Antikörper **Elotuzumab (ELO)** [13]. 40 Patienten mit neu diagnostiziertem MM waren bezüglich des Ansprechens auswertbar. Das Gesamtansprechen nach vier Zyklen betrug 82% mit einer CR-Rate von 15%. 55% der Patienten erreichten mindestens eine VGPR. Die Sammlung von Stammzellen war bei allen dafür vorgesehenen Patienten möglich, allerdings musste in elf von 31 Fällen Plerixafor eingesetzt werden. Auffallend war eine relativ hohe Rate an nicht-hämatologischen Nebenwirkungen von Grad 3 und 4: 12% Hypophosphatämie, 10% Rückenschmerzen, 10% Fatigue, 10% Pneumonie, 8% Hypertonie und 8% Synkopen. Zwei Patienten starben in der Folge von infektiösen Komplikationen, fünf Patienten brachen die Studie wegen Grad-3/4-Nebenwirkungen ab.

Mit Spannung werden nun die Daten aus der GMMG-HD6-Studie erwartet, die den Vergleich von ELO+VRD gegenüber VRD zur Induktionsbehandlung randomisiert untersuchte.

Während in den vorgenannten Studien Kombinationen aus einem Proteasominhibitor und einem IMiD verwendet wurden, stellten präliminäre Ergebnisse der DSMM-XIV-Studie die Notwendigkeit dieser Kombination infrage [14]. In dieser Studie wurde zur Induktionsbehandlung **Lenalidomid/Dexamethason entweder mit Bortezomib (VRD) oder mit Adriamycin (RAD) kombiniert** und randomisiert geprüft. Hinsichtlich des Ansprechens war kein signifikanter Unterschied der beiden Kombinationen zu verzeichnen. So lag der Anteil der Patienten mit mindestens VGPR nach drei Zyklen RAD bei 38,9% gegenüber 46,3% bei VRD ( $p=0,11$ ). Auch

bei der CR-Rate (11,8% vs. 13%) und dem Anteil MRD-negativer Remissionen (21,3% vs. 26,8%) ergab sich kein signifikanter Unterschied. Auch die Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Allerdings fehlen noch Daten zum Ansprechen nach einer Hochdosistherapie und zum PFS.

Neben der optimalen Induktion vor einer autologen Stammzelltransplantation gibt es viele Fragen bezüglich der Posttransplantationsbehandlung. Während die **Lenalidomiderhaltung** inzwischen Standardtherapie geworden ist und europaweit zugelassen wurde, ist die **Rolle einer zweiten Transplantation und/oder einer Konsolidierung** vor der Erhaltungstherapie weiter unklar. Die amerikanische STAMINA-Studie [15], in der Patienten vor einer Hochdosistherapie randomisiert wurden, untersucht diese Fragen in einem dreiarmligen Design. Entweder erhielten sie nur eine Erhaltungstherapie, eine zweite Hochdosistherapie oder eine Konsolidierung mit vier Zyklen VRD, jeweils gefolgt von einer Lenalidomiderhaltungstherapie. Sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Armen. Auch eine Subgruppenanalyse von Patienten, die keine VGPR vor der Transplantation erreichten, und solchen mit mindestens einer VGPR erbrachte keine Unterschiede. Eine finale Analyse ist für 2018 geplant, wenn die Nachbeobachtung mindestens fünf Jahre betragen wird.

### Fazit

- Durch die neue Vierfachkombination aus Antikörper, Proteasominhibitor, IMiD und Dexamethason in der Induktion lässt sich bei über 70% der Patienten eine VGPR oder besser erreichen.
- Auch mit einer IMiD-basierten Induktion mit Adriamycin und Dexamethason sind MRD-negative Remissionen bei einem Viertel der Patienten zu erreichen.
- Die optimale Induktionstherapie wird sich nur durch groß angelegte Phase-III-Studien mit ausreichender Nachbeobachtung ermitteln lassen.
- Die Rolle einer Konsolidierung nach einer Hochdosistherapie bleibt derzeit weiterhin unklar.

---

“Die Suche nach der optimalen Substanzkombination vor und nach einer Hochdosistherapie bleibt in Anbetracht der vielen Möglichkeiten eine große Herausforderung für die Myelomstudiengruppen.” Prof. Dr. med. Christoph Scheid

---

### ❖ Quellen

1. Mikhael J et al. A phase Ib study of isatuximab in combination with pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies — Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2017, Chicago, abstract 8007.
2. Palumbo A et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 754—766.
3. Dimopoulos MA et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319—1331.
4. Bahlis NJ et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (POLLUX). Presented at Poster Session: Hematologic Malignancies — Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2017, Chicago, abstract 8025.
5. Lentzsch S et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DvD) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). Presented at Poster Session: Hematologic Malignancies — Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2017, Chicago, abstract 8036.

6. Weisel KC et al. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DvD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies — Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2017, Chicago, abstract 8006.
7. Ocio EM et al. Pembrolizumab (Pembro) plus lenalidomide (Len) and low-dose dexamethasone (Dex) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and biomarker analyses. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 8015).
8. Sivaraj D et al. Phase I/II dose expansion of a trial investigating bendamustine and pomalidomide with dexamethasone (BpD) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies — Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2017, Chicago, abstract 8008.
9. Dhakal B et al. Bendamustine with ixazomib and dexamethasone (BID) for double refractory relapsed multiple myeloma (RRMM): Phase I safety and dosing results. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 8012).
10. Berdeja JG et al. First-in-human multicenter study of bb2121 anti-BCMA CAR T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results. Presented at Poster Session: Developmental Therapeutics — Immunotherapy, ASCO 2017, Chicago, abstract 3010.
11. Fan FX et al. Durable remissions with BCMA-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory/relapsed multiple myeloma. Presented at Oral Abstract Session: Developmental Therapeutics — Immunotherapy, ASCO 2017, Chicago, abstract LBA3001.
12. Jakubowiak AJ et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MMY1001): An open-label, phase 1b study. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies — Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2017, Chicago, abstract 8000.
13. Laubach J et al. An open-label, single arm, phase IIa study of bortezomib, lenalidomide, dexamethasone, and elotuzumab in newly diagnosed multiple myeloma. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies — Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2017, Chicago, abstract 8002.
14. Knop S et al. Lenalidomide, doxorubicin hydrochloride and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone prior to scheduled stem cell transplant in newly diagnosed myeloma. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies — Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2017, Chicago, abstract 8001.
15. Somlo G et al. Response status as predictor of survival after autologous hematopoietic cell transplant (AHCT), without or with consolidation (with bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone) and len maintenance (AM vs. ACM) versus tandem AHCT and len maintenance (TAM) for up-front treatment of patients (pts) with multiple myeloma (MM): BMT CTN0702-stamina (NCT01109004). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 8010).

- Bildnachweis: „Chicago buildings“: © Pavel Cheiko/Fotolia; "Chicago River View": © james\_pintar/Fotolia