

Multiples Myelom

Neue Therapieoptionen für die rezidierte/refraktäre Erkrankung

Die erste Jahresversammlung des European Myeloma Network (EMN) versammelte 600 Teilnehmer aus ganz Europa, um über die Fortschritte in der Therapie des multiplen Myeloms (MM) zu diskutieren. In einer Sitzung zum rezidierten und refraktären Myelom wurden neue Therapieoptionen und der optimale Zeitpunkt und Patienten-selektion für den Einsatz aufgezeigt.

Einsatz neuer PIs und IMiDs

Die Wirkstoffklassen der Proteasominhibitoren (PI) und der immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) sind die Backbones der Therapie des MM. Je nachdem, auf welchem der beiden Backbones die Vortherapie beruhte, ist die Folgetherapie im rezidierten/refraktären Setting zu wählen. Dr. **Francesca Gay**, Turin/Italien, führte Aspekte zur Therapieentscheidung und den Einsatz von neuen PIs und IMiDs an. Die generellen Prinzipien für die Therapiewahl nach dem ersten Rezidiv sind der Wechsel der Wirkstoffklasse und der Einsatz neuer Kombinationstherapien in der frühen Phase der Erkrankung.

Für transplantationsgeeignete Patienten mit Rezidiv nach Lenalidomid-basierter Induktionstherapie, die noch kein Bortezomib erhalten haben, sind PI-basierte Kombinationen eine Option. An Doubletten, so induziert, können Kd (Carfilzomib/Dexamethason) oder Vd (Bortezomib/Dexamethason) zur Anwendung kommen. Nach Möglichkeit sollten aber Vd-basierte Triplet-Regime mit Daratumumab, Paboninostat, Elotuzumab oder Cyclophosphamid eingesetzt werden (1). Kritisch sieht Gay das Verschwinden der Lenalidomid-sensitiven/naiven Patientenpopulation aufgrund der neu zugelassenen Lenalidomid-basierten Therapieoptionen.

Optionen bei Lenalidomid-refraktären Patienten

Sind Patienten geeignet für eine Transplantation, so wird nach Bortezomib-basierter Induktion und autologer Transplantation im Regelfall eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie angebo-

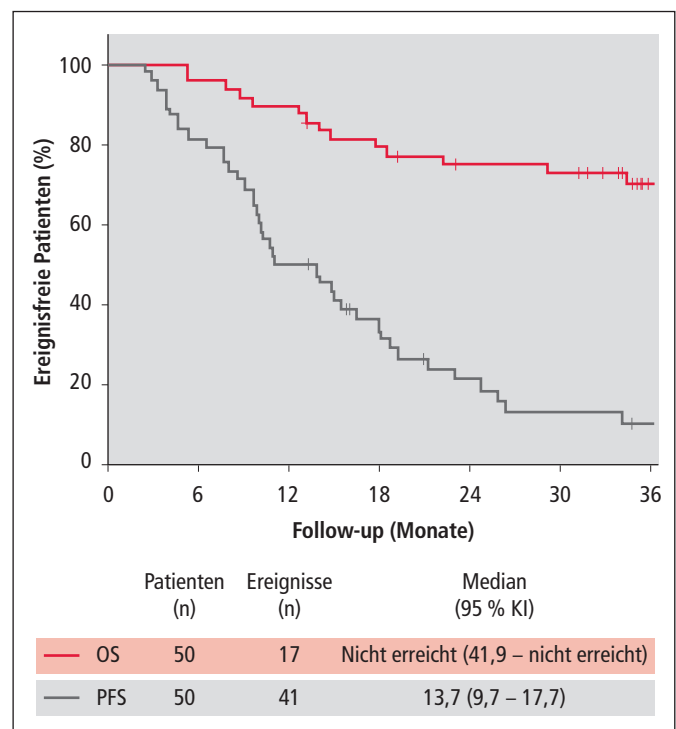
ten. Bei Bortezomib-vorbehandelten Patienten, die Lenalidomid-refraktär sind, stellt sich die Frage der Re-Therapie mit bereits verwendeten Substanzen oder Substanzklassen. In einer Subgruppenanalyse der CASTOR-Studie führte die zusätzliche Gabe von Daratumumab zu Vd bei Bortezomib-vorbehandelten Patienten zwar zu einer deutlichen PFS-Verlängerung, die aber im Vergleich mit Bortezomib-naiven Patienten weniger stark ausgeprägt war (2). Der Einsatz einer Substanz der gleichen Wirkstoffklasse wird in einer Subgruppenanalyse der ENDEAVOR-Studie bestätigt (3). Bortezomib-vorbehandelte Patienten lebten unter Kd 18,7 Monate und unter Vd

8,7 Monate progressionsfrei (HR 0,464; $p=0,0003$).

Eine weitere Frage ist, ob Lenalidomid-basierte Triplet-Regime eine Rolle bei Lenalidomid-refraktären Patienten in der zweiten Therapielinie spielen können – sei es nach Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei transplantierten Patienten oder bei transplantationsungeeigneten Patienten nach kontinuierlicher Rd-Therapie. Diese Frage wird in den Phase-III-Studien zu Elotuzumab-Rd, Daratumumab-Rd, Carfilzomib-Rd und Ixazomib-Rd bisher nicht geklärt. Beim Einsatz der neuen Rd-basierten Triplet-Regime bei Lenalidomid-refraktären Patienten sollte daher das Risiko einer suboptimalen Wirksamkeit und das Risiko einer dauerhaft notwendigen Reduzierung der Dosis aufgrund von Toxizitäten in die Therapieentscheidung Beachtung finden.

Da Lenalidomid und Pomalidomid keine Kreuz-Resistenzen aufweisen (4), könnten Pomalidomid/Dexamethason (Pd)-basierte Kombinationen eine Alternative für das Lenalidomid-refraktäre Patientenkollektiv bieten. Diverse Kombinationen mit Chemotherapie, Proteasominhibitoren und Antikörpern befinden sich in der klinischen Prüfung. Vielversprechende Ergebnisse wurden beispielsweise in einer Phase-I/II-Studie gezeigt, in der Lenali-

Abb. 1
Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) Lenalidomid-refraktärer Patienten unter der Kombination von Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVD) (mod. nach [5])



domid-refraktäre Patienten mit median zwei Vortherapien eine Behandlung mit PVD erhielten (► Abb. 1) (5).

Monoklonale Antikörper beim rezidierten Myelom

Dr. Niels van de Donk, VU University Medical Center Amsterdam, Niederlande, verwies auf die vorliegende Evidenz für den Einsatz monoklonaler Antikörper in der rezidivierenden Situation beim multiplen Myelom. Therapeutische Zielstrukturen sind u.a. SLAMF7 und CD38. Mit dem SLAMF7-gerichteten Antikörper Elo-tuzumab wurde keine Aktivität als Monotherapie bei vorbehandelten Myelom-Patienten gesehen, in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (Rd) konnte aber eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) verglichen mit Rd allein erreicht werden (HR 0,73; $p=0,0014$) (6). Der PFS-Vorteil hielt im Verlauf der Therapie an und betrug nach drei Jahren relativ 44 %. Auch bezüglich des OS wurde eine signifikante Risikoreduktion um 23 % beobachtet (HR 0,77; $p=0,0257$).

CD38, welches auf Myelomzellen in hohem Maße exprimiert wird, ist die Zielstruktur für

diverse Antikörper: Es wurden der chimerische Antikörper Isatuximab und die humanen Antikörper Daratumumab, MOR202 und TAK-079 entwickelt. Daratumumab wurde als Monotherapie bei intensiv vorbehandelten Patienten sowie in Kombination mit Rd (POLLUX-Studie) oder Vd (CASTOR-Studie) bei Patienten mit wenigstens einer Vortherapie zugelassen. In einer Netzwerkanalyse unter Verwendung von 17 randomisierten klinischen Studien konnte eine Reihenfolge von Triplet- und Doublet-Regimen bezüglich des besten PFS-Therapieerfolgs im Vergleich mit Dexamethason erstellt werden (► Abb. 2) (7).

Die insgesamt sehr guten Erfolge mit den neuen Antikörpern plus Rd oder Vd können allerdings kaum zur Therapieentscheidung herangezogen werden. Die Selektion müsste daher auf Basis der Tumor- und Patientencharakteristik sowie den vorangegangenen Therapien erfolgen, bemerkte van de Donk. In Zukunft sieht er Kombinationen mit Pomalidomid/Dexamethason und CD38-Antikörpern in der Behandlung von Myelom-Patienten im zweiten Rezidiv, wie sie in den Studien APOLLO, ICARIA und ELOQUENT-3 untersucht werden (8). Auch bei neu diagnostizierten Myelompatienten werden Kombinationen mit An-

tikörpern geprüft. Diese könnten Standard für die Therapie älterer Patienten werden.

Immuntherapien: Hoffnungen enttäuscht

Die immunonkologische Strategie der PD-1-Blockade durch monoklonale Antikörper hat zu einem Paradigmenwechsel bei einer Vielzahl von Tumoren geführt. Auch beim multiplen Myelom wurden mit den anti-PD-1-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab in Phase-I-Studien vielversprechende Ergebnisse erreicht. Diese konnten allerdings in Phase-III-Studien nicht bestätigt werden, wie Dr. Paula Rodriguez Otero, University of Navarra/Italien, auf dem EMN berichtete.

Mit der Kombination von Pembrolizumab plus Lenalidomid/Dexamethason wurde bei Myelom-Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung in der Phase-I-Studie Keynote-023 ein medianes progressionsfreies Überleben von 7,2 Monaten erreicht, Lenalidomid-refraktäre Patienten lebten median 6,3 Monate progressionsfrei (9). Es sprachen 44 % bzw. 35,1 % der Patienten auf die Therapie an.

Wie auch bei anderen Entitäten gezeigt, war die Dauer des Ansprechens auf die PD-1-Blockade mit median 18,7 Monaten bzw. 24,9 Monaten erneut sehr lang. Nach einem Jahr lebten 82,6 % aller Patienten und 84,4 % der Lenalidomid-refraktären Patienten, nach zwei Jahren waren es 64,7 und 59,1 %. Zudem ging diese gute Effektivität mit einer guten Verträglichkeit einher. Die Kombination von Pembrolizumab mit Pomalidomid und Dexamethason wurde ebenfalls in einer Phase-I/II-Studie untersucht (10). Hier sprachen 60 % der Patienten auf die Therapie an sowie 68 % der doppelt refraktären Patienten. Das mediane PFS betrug 17,4 Monate.

In den Phase-III-Studien Keynote-183, in der Pomalidomid/Dexamethason gegen Pomalidomid/Dexamethason plus Pembrolizumab bei RRMM-Patienten verglichen wurde, und Keynote-185, die Rd versus Rd plus Pembrolizumab bei neu diagnostizierten Patienten prüfte, konnte keine Verbesserung des experimentellen Arms gegenüber dem Kontrollarm gezeigt werden. Im Gegenteil wurde in beiden Studien, mit einer Nachbeobachtungszeit von 8,1 bzw. 6,6 Monaten, ein besseres Ergebnis für den Kontrollarm erzielt (HR 1,61 bzw. 2,06) (11). Auch die Inzidenz von schweren Neben-

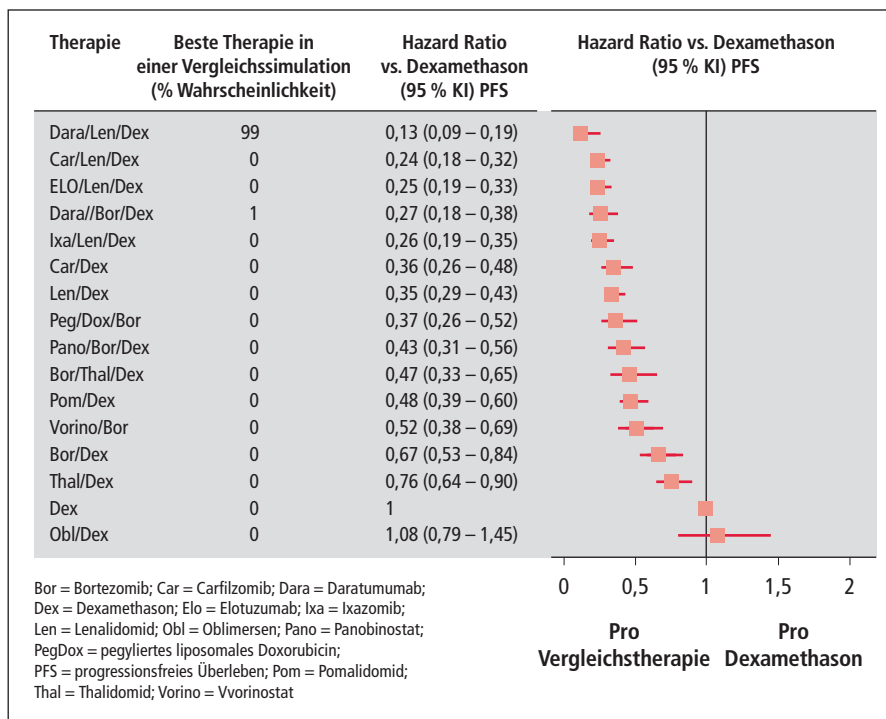


Abb. 2 Forest-Plot der Network-Metaanalysen-Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) diverser Therapieregime beim multiplen Myelom (mod. nach [7])

Anzeige

wirkungen war im Pembrolizumab-Arm höher. Aufgrund dieser Daten wurden beide Studien frühzeitig geschlossen und die Rekrutierung aller Studien, welche die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren mit IMiDs untersuchten, abgebrochen. **Rodríguez Otero** schloss dennoch nicht aus, dass mit anderen Substanzen oder Kombinationen eine Rolle für die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren beim multiplen Myelom gefunden werden kann.

Dr. Ine Schmale, Westerborg

Literatur

1. Moreau P et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv52-iv61.
2. Mateos MV et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma based on prior lines of therapy: Updated analysis of CASTOR. *ASH* 2016, Abstract 1150.
3. Mateos MV et al. Relapsed or refractory multiple myeloma patients treated with second-line carfilzomib and categorized by prior exposure to bortezomib: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *ASH* 2017, Abstract 1840.
4. Ocio EM et al. In vivo murine model of acquired resistance in myeloma reveals differential mechanisms for lenalidomide and pomalidomide in combination with dexamethasone. *Leukemia* 2015; 29: 705–714.
5. Paludo J et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood* 2017; 130: 1198–1204.
6. Dimopoulos MA et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol* 2017; 178: 896–905.
7. Van Beurden-Tan CHY et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1312–1319.
8. Van de Donk NWCJ et al. CD38 antibodies in multiple myeloma: Back to the future. *Blood* 2018; 131: 13–29.
9. Rodríguez-Otero P et al. Pembrolizumab plus lenalidomide and low-dose dexamethasone for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Efficacy and biomarker results from the phase 1 KEYNOTE-023 study. *EHA* 2017, Abstract 5783.
10. Badros A et al. Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2017; 130: 1189–1197.
11. FDA Safety communication vom 31. August 2017. Im Internet unter <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm574305.htm>.

Quelle: 1st European Myeloma Network (EMN) Meeting vom 19. bis 21. April 2018, Turin/Italien.