

25. Juli 2020

Expertenkommentar: Neues zum Multiplen Myelom auf dem ASCO

Auch auf dem diesjährigen virtuellen ASCO-Meeting haben hämatologische Themen erneut an Bedeutung zugenommen; dies ist das Ergebnis vieler neuer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten bei hämatologischen Erkrankungen. Beim Multiplen Myelom (MM) werden besonders vielfältige Therapieoptionen erforscht und präsentiert. Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, kommentiert seine Eindrücke vom diesjährigen ASCO für JOURNAL ONKOLOGIE:



Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

„Weltweit sind über 60 CAR-T-Zell-Studien mit „B-Cell Maturation Antigen“ (BCMA) als Ziel-Antigen aktiv. BCMA wird auf Plasma- und Vorläuferzellen der B-Zell-Reihe exprimiert, und auch Myelomzellen zeichnen sich durch eine BCMA-Überexpression aus, sodass es sich als selektives Therapieziel eignet. Für die CAR-T-Zell-Behandlungen liegen mittlerweile Updates von wichtigen Phase-II-Studien vor. Einen Überblick über die Patientencharakteristika in den Studien KarMMa (1), EVOLVE (2) und CARTITUDE-I (3) gibt Tabelle 1.

Die Patientenzahlen in den Studien liegen zwischen 29 und 128; die overall response rate (ORR) zwischen 73 und 100%. Sehr erfreulich ist die hohe Rate von MRD (minimal residual disease)-Negativität (Sensitivität $> 10^{-5}$) zwischen 81 und 94%. In der KarMMa-Studie beträgt das progressionsfreie Überleben (PFS) 8,6 Monate. Der Einfluss der Target-Dosis von CAR-T-Zellen auf die Remissionsrate ist in Abbildung 1 dargestellt.

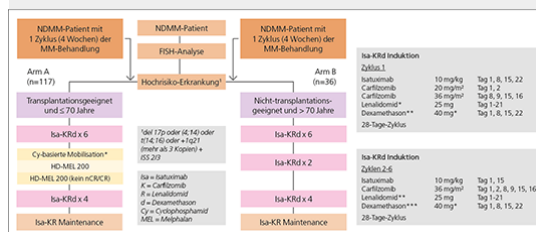
Tab. 1: Zusammenfassung der Patienten-Charakteristika der auf dem ASCO 2020 präsentierten CAR-T-Zell-Studien beim MM.

	KarMMa: Idecabtagene Videucel (n=128)	EVOLVE: Orvabtagene Autoleucel (n=62)	CARTITUDE-1: JNJ-4528 (n=29)
Medianes Alter (Bereich)	61 (33-78)	61 (33-77)	60 (50-75)
Hochrisiko-Zytogenetik, %	35	41	27
Tumorbelastung in BM	> 50% PC=51	–	≥ 60% PC=24
Extramedulläre PCs, %	39	23	10
Mediane Anzahl von Vortherapien	6 (3-16)	6 (3-18)	5 (3-18)
Dreifach refraktär, %	84	94	86

In den Vorträgen wurden Einflussfaktoren zur Prädiktion des PFS präsentiert und diskutiert. Ziel zukünftiger Studien sollte insbesondere die Transformation der Tiefenremission in ein längeres PFS sein. Der Vergleich von sog. „Standardtherapien“ mit CAR-T-Zell-Therapien zeigt bereits jetzt eine hochsignifikante Zunahme des PFS für die mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten (4). Es ist sehr zu wünschen, dass diese hocheffektive Therapieform auch in Deutschland zunehmend in prospektiven Studien intensiv geprüft wird. Regulatorische Auflagen in Deutschland sind im Vergleich zu anderen Industrieländern als sehr hoch einzuschätzen.

Immunmodulatoren wie Lenalidomid und Pomalidomid sind bei der Behandlung des MM sehr gut etabliert. Die immunmodulierenden Substanzen sind sehr effektiv, allerdings werden zahlreiche Patienten dagegen refraktär. CC-92480 ist ein Modulator der E3 Ubiquitin-Ligase Cereblon (CELMOd) mit immunmodulatorischen Eigenschaften. CC-92480 induziert eine verstärkte Degradation der für das Überleben von Myelomzellen wichtigen Transkriptionsfaktoren Ikaros und Aiolos. Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie wurden auf dem ASCO durch Prof. Dr. Paul Richardson vorgestellt (5). Bei den Studienteilnehmern war die Erkrankung während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Therapie rezidiert. Die Patienten waren i.d.R. im Median mit 6 vorhergehenden Therapien behandelt worden. Im Dezember 2019 hatten 66 Patienten CC-92480 in Kombination mit Dexamethason erhalten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenien und Infektionen. Die ORR betrug 21%. Die Studie wird fortgeführt und das Therapieschema soll weiter optimiert werden. Wichtig ist, dass das Ansprechen der Patienten unabhängig von der Refraktarität gegenüber den etablierten immunmodulierenden Substanzen war.

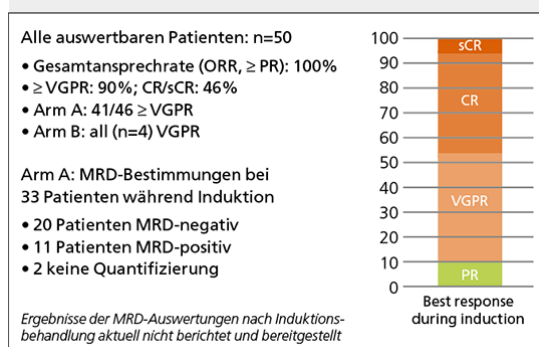
Abb. 1: Studiendesign GMMG - CONCEPT (NCT03104842). *Cy-basierte Mobilisation wurde nach einem Amendment nach 3 Induktionszyklen realisiert, ** Dosisanpassung von Lenalidomid entsprechend der Nierenfunktion, ***20 mg bei Patienten ≥ 75 Jahre



Auch die Prognose von MM-Hochrisiko-Patienten gilt es zu verbessern. Frau Prof. Dr. Katja Weisel stellte die Ergebnisse einer Zwischenauswertung der CONCEPT-Studie der German-speaking Multiple Myeloma Study Group (GMMG) vor (6). In der GMMG-CONCEPT-Studie werden die wirksamen Substanzen Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason mit dem gegen das CD38-Antigen gerichteten Antikörper Isatuximab kombiniert. Die Definition der Hochrisiko-Patienten erfolgt durch eine ungünstige Zytogenetik und die erhöhten ISS-Stadien 2 und 3. Die Studie gliedert sich in 2 Therapie-Arme. Patienten, welche für die Hochdosistherapie geeignet sind,

werden intensiv mit einer Induktionstherapie behandelt, transplantiert, konsolidiert und erhalten eine ebenso intensive Maintenance-Therapie. Patienten, bei denen keine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation erfolgen kann, werden mit zusätzlichen Konsolidierungstherapien behandelt (Abb. 1). Alle bisher ausgewerteten 50 Patienten zeigten ein Therapieansprechen, d.h. mind. das Vorliegen einer minimalen Remission (Abb. 2), ganze 46% der Patienten zeigten eine komplette Remission. Das Sicherheitsprofil fiel wie erwartet aus. Die Studie hat die Rekrutierung erfolgreich abgeschlossen. Hier gilt ein besonderer Dank den rekrutierenden Zentren, die diese Hochrisiko-Patienten identifiziert und erfolgreich in der Studie behandelt haben.

Abb. 2: Bestes Ansprechen auf die Therapie, nach 6 Induktionszyklen in der GMMG-CONCEPT-Studie.



Die Kombination von Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) ist in den USA eine Standardtherapie zur Behandlung von neu diagnostizierten MM-Patienten. Dort wird diese Kombination auch zur Induktion einer Remission vor Hochdosistherapien häufig angewendet. Für Transplantationspatienten gibt es in Europa noch kein positives EMA-Approval für diese VRd-Kombinationstherapie vor der Hochdosistherapie. Der nordamerikanische Standard VRd wurde mit der Kombinationstherapie KRd in einer großen Studie prospektiv verglichen. K steht für Carfilzomib, einen sehr potenten Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation. In der ENDURANCE-Studie wurden 1.785 Patienten eingeschlossen und in einen Therapie-Arm mit VRd (n=542) oder KRd (n=545) randomisiert (7). Die Gesamtansprechrates waren in beiden Therapie-Armen vergleichbar und auch das PFS und Gesamtüberleben (OS) unterschieden sich nicht signifikant. Nicht-hämatologische, d.h. insbesondere kardiale, pulmonale und renale Toxizitäten traten während der KRd-Therapie etwas häufiger auf, wohingegen periphere Neuropathien im VRd-Arm erwartungsgemäß vermehrt nachgewiesen wurden. Da KRd das OS im Vergleich zu VRd nicht verlängern konnte und bei Berücksichtigung der Nebenwirkungen und Therapiekosten, bleibt VRd der Standard bei der Induktionstherapie von neu diagnostizierten Myelom-Patienten. Inwieweit Subgruppen von neu diagnostizierten MM-Patienten, z.B. zytogenetisch definierte Hochrisiko-Patienten, von Carfilzomib profitieren, ist in weiteren Studien zu prüfen.

Literatur:

- (1) Munshi NC et al. ASCO20 virtual, Abstract 8503.
- (2) Mailankody S et al. ASCO20 virtual, Abstract 8504.
- (3) Berdeja JG et al. ASCO20 virtual, Abstract 8505.
- (4) Jagannath S et al. ASCO20 virtual, Abstract 8525.
- (5) Richardson P et al. ASCO20 virtual, Abstract 8500.
- (6) Weisel K et al. ASCO20 virtual, Abstract 8508.

(7) Kumar S et al. ASCO20 virtual, Abstract LBA3.