

26. April 2017

Elotuzumab beim Multiplen Myelom: Patienten mit nicht aggressivem Rezidiv profitieren besonders von immunonkologischer Therapie

Das Multiple Myelom ist eine bisher unheilbare Erkrankung, die von Remissionsphasen und Rezidiven geprägt ist (1). Mit jeder neuen Therapielinie nimmt im Regelfall sowohl die Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer der Remission ab (1,2). Für die Wahl der Therapie ist die Art des Rezidivs bedeutend. Aggressive und nicht aggressive Rezidive unterscheiden sich unter anderem in der Dauer der vorangegangenen Remissionsphase, der Geschwindigkeit des M-Protein-Anstiegs, der Entwicklung von Symptomen nach den CRAB-Kriterien, Anzeichen einer extramedullären Erkrankung und den LDH-Werten (2,3). So ergeben sich je nach Art des Rezidivs unterschiedliche Therapieziele. Bei einem aggressiven Rezidiv wird ein schnelles Therapieansprechen angestrebt, um den akuten Verlauf des Rezidivs zu unterbrechen. Bei einem nicht aggressiven Rezidiv ist der Therapiedruck geringer und eine langfristige Krankheitskontrolle steht im Vordergrund (s. Abb.) (4).

Mit Elotuzumab (Empliciti®) steht seit Mai 2016 ein immunonkologischer Wirkstoff für die Therapie des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms zur Verfügung. Auf Basis der Phase-III-Studie ELOQUENT-2 ist Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen zugelassen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (5). In einer Post-hoc-Analyse der Drei-Jahres-Daten der Studie ELOQUENT-2 wurden zwei Aspekte untersucht: zum einen der Einfluss der Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Studieneinschluss sowie der Zahl der Vortherapien auf das Behandlungsergebnis, zum anderen der Einfluss von Elotuzumab auf die Dynamik des Rezidivs. Die Analyse zeigte, dass Patienten mit nicht aggressivem Rezidiv besonders von der Behandlung mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (ELd) gegenüber einer Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (Ld) profitieren: Für Patienten im ELd-Arm, deren Erstdiagnose $\geq 3,5$ Jahre zurücklag und die erst eine vorangegangene Therapie erhalten hatten, verringerte sich das Risiko für einen Krankheitsprogress oder Tod um 53% im Vergleich zum Ld-Arm (HR 0,47; $p=0,013$). Aber auch bei Patienten mit einem aggressiveren Rezidiv, deren Erstdiagnose $\geq 3,5$ Jahre zurücklag und die mehr als eine vorangegangene Therapie erhalten hatten, führte die Behandlung mit ELd zu einer Reduzierung des Progressions- und Sterberisikos um 41% gegenüber der Therapie mit Ld (HR 0,59; $p = 0,004$) (6).

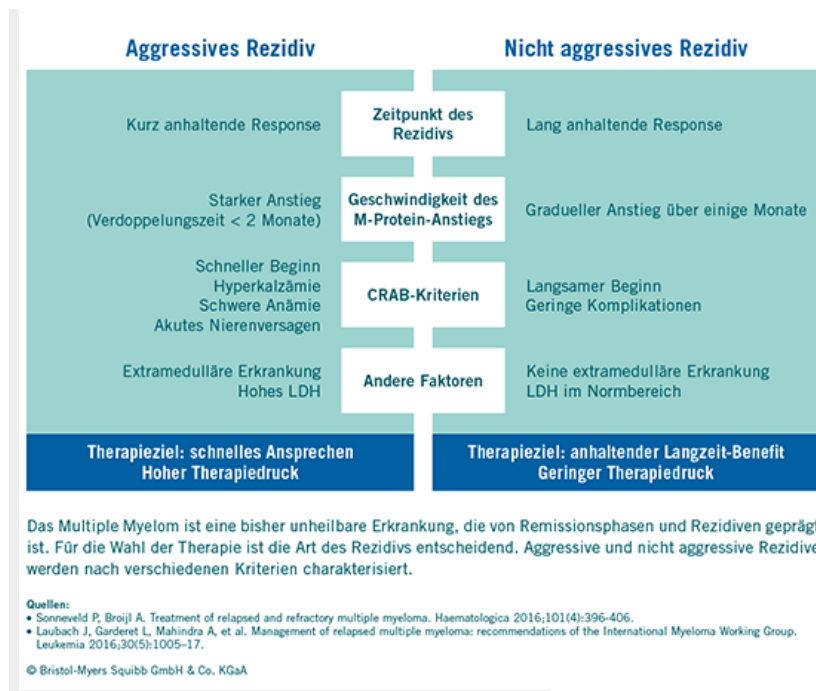


Abb. 1: Die Art des Rezidivs bestimmt das Therapieziel beim Multiplen Myelom. ©BMS

Langanhaltendes Therapieansprechen bei guter Verträglichkeit

Zudem zeigte die Post-hoc-Analyse mittels eines Serum-M-Protein basierten dynamischen Modells, dass die Tumorlast bei mit ELd behandelten Patienten rascher zurückging als unter Ld allein und im weiteren Verlauf der Behandlung auch langsamer wieder anstieg (6). Die Drei-Jahres Analyse der ELOQUENT-2-Studie zeigte ein verringertes Risiko für eine Progression oder einen tödlichen Krankheitsverlauf um 27% (HR 0,73; 95%-KI: 0,60-0,89; $p=0,0014$) (7). Die Zugabe von Elotuzumab zu Ld führte bei den mehrheitlich älteren Myelom-Patienten nur zu einem geringfügigen Anstieg der Nebenwirkungen. Es handelte sich dabei überwiegend um leichte Nebenwirkungen der Grade 1 und 2 (5).

Patienten erhalten Elotuzumab zunächst wöchentlich und ab dem dritten Zyklus im zweiwöchigen Abstand als Infusion. Bereits ab der dritten Infusion kann die Infusionsdauer auf etwa eine Stunde reduziert werden (5). Insgesamt sprechen die Daten der Studie ELOQUENT-2 dafür, dass die Zugabe von Elotuzumab zu Ld eine Progression der Krankheit verzögern kann. Patienten mit einem nicht aggressiven Rezidiv profitieren hierbei besonders von der langanhaltenden Krankheitskontrolle durch die Therapie mit ELd. Dies könnte in dem immunonkologischen Wirkansatz von Elotuzumab begründet sein.

Zielgerichtete Immunaktivierung durch Elotuzumab

Elotuzumab ist ein immunaktivierender Antikörper, der spezifisch an das Rezeptorprotein SLAMF7 (Signaling Activation Molecule Family Member 7) bindet, das vornehmlich auf Myelomzellen und Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimiert wird. Durch einen dualen Wirkmechanismus wird das Immunsystem stimuliert, sodass es die Myelomzellen besser erkennen und angreifen kann. Elotuzumab aktiviert hierbei zum einen direkt die NK-Zellen und markiert zum anderen die Myelomzellen. Dies führt zu einer Rekrutierung der aktivierten NK-Zellen, die die Myelomzellen gezielt durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) eliminieren (5,8).

Quelle: Bristol-Myers Squibb

Literatur:

- (1) Kurtin SE. Relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma. *J Adv Pract Oncol* 2013;4(Suppl 1):5-14.
- (2) Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016;101(4):396-406.
- (3) Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma

Working Group. *Leukemia* 2016;30(5):1005-17.

(4) Hamed NAM. *Evolving therapy in relapsed myeloma. Canc Ther Oncol Int J* 2016;2(5):1-4.

(5) Fachinformation Emplificiti[®]. Stand November 2016.

(6) Dimopoulos M, Palumbo A, Weisel K, et al. *Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 post-hoc analysis of PFS an tumor regrowth by time from diagnosis and prior lines of therapy. EHA 2016, Poster und Abstract 280.*

(7) Dimopoulos M, Lonial S, White D, et al. *Eloquent-2 Update: A phase 3, randomized, open-label study of elotuzumab in combination with lenalidomide/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma - 3-year safety and efficacy Follow-up. ASH 2015, Abstract 28.*

(8) Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, et al. *Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. Cancer Immunol Immunother* 2013;62(12):1841-9.