

## multiples Myelom

### Neue Strategien zur Behandlung refraktärer Patienten

**Beim diesjährigen EHA-Jahreskongress wurden Resultate mehrerer Arbeiten präsentiert, die unterschiedliche Strategien zur Behandlung von stark vorbehandelten, therapierefraktären Myelompatienten untersucht haben. Zum Thema Erstlinientherapie stand unter anderem die Endauswertung der 2006 gestarteten GIMEMA-MMY-3006-Studie in der Diskussion. Daneben gab es spannende Ergebnisse zu neueren Substanzen in der refraktären/rezidierten Situation.**

Die Phase-III-Studie GIMEMA-MMY-3006 verglich die Dreierkombination Bortezomib (Velcade®), Thalidomid und Dexamethason (VTD, n = 236) mit der Zweierkombination Thalidomid und Dexamethason (TD, n = 238) bei neu diagnostizierten Patienten mit einem multiplen Myelom (MM) (1). Die Kombinationen wurden dabei sowohl als Induktionstherapie vor einer doppelten autologen Stammzelltransplantation (ASCT) als auch als Konsolidierungstherapie nach der Transplantation eingesetzt. Wie die primäre Analyse zeigte, führte VTD zu einer signifikant höheren Rate eines kompletten (CR) oder nahezu kompletten Ansprechens (nCR) – sowohl nach der Induktion als auch nach den beiden Transplantationen und der Konsolidierung. «Dies bewirkte denn auch ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren», erläuterte Dr. med. Paola Tacchetti, Bologna, Italien. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben (OS) sei jedoch nicht signifikant unterschiedlich ausgefallen (86% vs. 84%; p = 0,03). Basierend auf diesen Resultaten werde eine Bortezomib-haltige Dreierkombination derzeit als Standardinduktionstherapie für transplantierbare, neu diagnostizierte MM-Patienten angesehen. «Bisher konnte aber keine prospektive Phase-III-Studie einen Überlebensvorteil für diese Strategie zeigen», ergänzte Dr. Tacchetti.

Die finale Auswertung der Studie MMY-3006, die von Tacchetti im Anschluss präsentiert wurde, sollte daher Langzeitergebnisse liefern zu Parametern wie dem progressionsfreien Überleben (PFS), dem OS, dem Verlauf nach einem Rezidiv oder einer Progression sowie zur Langzeitsicherheit, insbesondere zur Rate sekundärer Primärtumoren (SPM).

#### VDT versus TD – 10-Jahres-Daten unterstützen Dreierkombination

Die finale Analyse umfasste ein medianes Follow-up von 124,1 Monaten (2). Sie bestätigte ein signifikant längeres medianes PFS für VTD im Vergleich zu TD (59,6 vs. 40,7 Monate). «Ein Drittel der mit VTD behandelten Patienten war nach einem medianen Follow-up von über 120 Monaten noch am Leben und ohne Progression», betonte Dr. Tacchetti in diesem Zusammenhang. Patienten der VTD-Gruppe wiesen im Weiteren eine signifikant längere mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung auf (81,3 vs. 58,4 Monate).

Um einen allfälligen negativen Einfluss einer Induktion mit VTD respektive TD im Fall eines Rezidivs auszuschliessen, wurde zudem das PFS-2 analysiert, definiert als Zeitraum zwischen Beginn der Erstlinientherapie und dem zweiten Progress beziehungsweise Tod. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil von VTD im Vergleich zu TD (medianes PFS-2: 112,8 vs. 73,5 Monate; HR 0,64; p = 0,0006). Die finale Analyse ergab zudem, dass das mediane OS zum Zeitpunkt der Auswertung in der VTD-Gruppe noch nicht erreicht war (geschätzter Wert: 60%), während es in der Vergleichsgruppe 46% betrug. Daraus ergibt sich für VTD eine 32%ige Reduktion des Mortalitätsrisikos im Vergleich zu TD. Subgruppenanalysen zeigten, dass sowohl Hochrisikopatienten als auch Patienten mit Standardrisiko stärker von VTD als von TD profitierten. Angaben zur Inzidenz von Zweitmalignomen (SPM) waren für 95% der Patienten verfügbar (VTD: 233; TD: 218). Es ergab sich für beide Gruppen eine vergleich-

bare Inzidenz solcher Tumore (kumulative Inzidenz: 12% unter VTD vs. 9% unter TD). «Insgesamt gesehen bestätigen diese Langzeitdaten, dass eine Bortezomib- und Imid-haltige Dreierkombination die Standardtherapie für neu diagnostizierte, transplantierbare Myelompatienten darstellt», schloss die Referentin.

#### PVd als Option für Lenalidomid-refraktäre Patienten

Verschiedene am Kongress präsentierte Arbeiten thematisierten Behandlungsstrategien für rezidierte/refraktäre MM-Patienten (rrMM), die in einer vorherigen Therapielinie eine Lenalidomid- oder Bortezomib-basierte Behandlung erhalten hatten und auf eine dieser Substanzen oder auf beide refraktär wurden.

Eine dieser Arbeiten stellt die Phase-III-Studie OPTIMISM dar (3). Sie untersuchte Pomalidomid (Imnovid®) in Kombination mit Bortezomib und tief dosiertem Dexamethason (PVd) im Vergleich zu Vd bei Lenalidomid-exponierten rrMM-Patienten. Pomalidomid wird unter anderem deshalb als geeigneter Kandidat für diese Therapiesituation angesehen, weil es in präklinischen Untersuchungen kombiniert mit Dexamethason eine starke antiproliferative und proapoptotische Aktivität sowohl gegenüber Lenalidomid-sensitiven als auch -resistenten MM-Zelllinien gezeigt hat (4). OPTIMISM schloss Patienten mit einer bis drei Vortherapien ein. Insgesamt wurden 281 Patienten zu PVd und 278 zu Vd randomisiert. Das mittlere Alter betrug 67 respektive 68 Jahre. Alle Patienten hatten zuvor eine Lenalidomidtherapie erhalten. Bortezomib hatten 72% respektive 73% der Patienten erhalten. Lenalidomid-refraktär waren 71% (bzw. 69%) der Patienten in den beiden Therapiearmen.

Nach einem medianen Follow-up von 16 Monaten zeigte sich, dass PVd im Vergleich zu Vd zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Progression oder Tod von 39% führte. Das mediane PFS betrug 11,2 vs. 7,1 Monate in der Intention-to-treat-Population (Tabelle). Pati-

enten, die lediglich eine Lenalidomid-haltige Vortherapie erhalten hatten, profitierten besonders. Bei ihnen war das PFS unter PVd mit 20,73 Monaten fast doppelt so lang wie unter Vd mit 11,63 Monaten. Auch die Ansprechraten lagen unter der Dreierkombination jeweils höher als im Vergleichsarm. Angaben zum OS sind noch nicht verfügbar. Neutropenien (42% vs. 9%), Infektionen (31% vs. 8%) und Thrombozytopenien (27% vs. 29%) wurden am häufigsten als Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 4 registriert.

### EPd versus Pd – Resultate der ELOQUENT-3-Studie

Als Late-Breaking-Abstract präsentierte Prof. Dr. med. Meletios Dimopoulos, Athen, Griechenland, die Resultate der randomisierten, offenen Phase-II-Studie ELOQUENT-3 (5). In dieser Studie wurden rrMM-Patienten entweder mit *Elotuzumab* (*Empliciti*<sup>®</sup>) plus Pomalidomid und tief dosiertem Dexamethason (EPd, n = 60) oder mit Pd (n = 57) behandelt. «ELOQUENT-3 stellt die erste randomisierte Studie dar, in der Pomalidomid plus Dexamethason allein beziehungsweise kombiniert mit einem monoklonalen Antikörper verglichen wird», erläuterte der Redner. Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, gegenüber der letzten Linie refraktär sein sowie refraktär oder rezidiert und refraktär gegenüber Lenalidomid und einem Proteasom-inhibitor. «Alle eingeschlossenen Patienten hatten als Vortherapie Lenalidomid und Bortezomib erhalten. Zwei Drittel waren sowohl gegenüber Lenalidomid als auch Bortezomib refraktär», ergänzte Prof. Dimopoulos in diesem Zusammenhang. Die in Stockholm präsentierte Auswertung beruhte auf einem minimalen Follow-up von 9,1 Monaten. Zum Zeitpunkt des Database-Locks führten noch doppelt so viele Patienten der EPd-Gruppe wie in der Pd-Gruppe ihre Behandlung fort. Das Risiko für Progression oder Tod lag unter EPd um 46% tiefer als in der Vergleichsgruppe. Das mediane PFS unter EPd war mit 10,3 Monaten mehr als doppelt so lang wie in der Gruppe mit Pd (4,7 Monate). «Dieser Vorteil blieb in allen analysierten Subgruppen erhalten, so zum Beispiel bei älteren Patienten, bei

Tabelle:

### Resultate der OPTIMISM-Studie (Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und tief dosiertem Dexamethason [PVd] versus Bortezomib/Dexamethason [Vd] bei Lenalidomid-exponierten rrMM-Patienten)

Wirksamkeit	Intention-to-treat-Population		nur 1 Vortherapie	
	PVd n = 281	Vd n = 278	PVd n = 111	Vd n = 115
<b>PFS (Monate)</b>				
<b>Median</b>	11,20	7,10	20,73	11,63
<b>HR (95%-KI)</b>	0,61 (0,49–0,77)		0,54 (0,36–0,82)	
<b>p-Wert</b>	< 0,0001		NA	
<b>ORR (&gt; PR) %</b>	82,2	50,0	90,1	54,8
<b>&gt; VGPR %</b>	52,7	18,3	61,3	22,6

HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen; PVd: Pomalidomid/Bortezomid/tief dosiertes Dexamethason; Vd: Bortezomib/tief dosiertes Dexamethason.

Patienten mit höherem ISS\*-Stadium zu Studienbeginn, bei Patienten mit ungünstiger Zytogenetik, bei Patienten mit mehr als vier Vortherapien sowie bei Patienten, die sowohl Lenalidomid- als auch Bortezomib-refraktär waren», führte Prof. Dimopoulos aus. Zum OS konnte er erst vorläufige Daten präsentieren. Diese sprachen für einen günstigeren Effekt von EPd im Vergleich zu Pd (13 Todesfälle unter EPd, 18 unter Pd).

Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Referent dazu: «Insbesondere war die Rate von Neutropenien unter EPd niedriger als erwartet. Infusionsreaktionen traten bei 5% der Patienten auf.»

Prof. Dimopoulos schloss sein Referat mit der Bemerkung: «Unsere Studie zeigt, dass EPd eine neue Therapieoption für diejenigen rezidierten und/oder refraktären Myelompatienten darstellt, bei denen eine Therapie mit Lenalidomid und einem Proteasom-inhibitor versagt hat.»

### CAR-T-Zelltherapie – bb2121 bei stark vorbehandelten Patienten

bb2121 stellt eine CAR-T-Zelltherapie der zweiten Generation dar, die gegen BCMA (B-cell maturation antigen) gerichtet ist. «BCMA wird praktisch durchgängig von Myelomzellen exprimiert, wobei die Expression grossenteils auf Plasmazellen und einige reife B-Zellen beschränkt ist», erklärte Dr. med. Jesús

Berdeja, Nashville, USA. Dadurch stelle es ein gutes therapeutisches Ziel dar.

Die von ihm anschliessend präsentierten Daten bezogen sich auf 43 Myelompatienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die im Rahmen der Phase-I-Studie mit bb2121 behandelt wurden, 21 von ihnen in der Dosisescalationsphase (50 × 10<sup>6</sup> bis 800 × 10<sup>6</sup> CAR-T-Zellen) und 22 in der Dosisexpansionsphase (150 bis 450 × 10<sup>6</sup>) (6). Nach einem Follow-up von 5 Monaten führten aktive Dosen von bb2121 (> 150 × 10<sup>6</sup> CAR T-Zellen) zu einem tiefen und anhaltenden Ansprechen. Das mediane PFS von 18 Patienten aus der Dosisescalationskohorte betrug 11,8 Monate. Bei 16 Patienten, die eine MRD-Negativität erreichten, belief sich das mediane PFS auf 17,7 Monate.

Die Nebenwirkungen bei Dosen von bis zu 800 × 10<sup>6</sup> CAR-T-Zellen erwies sich als kontrollierbar, es kam vor allem zu CRS (cytokine release syndrome) Grad 1 bis 2. Bei 1 Patienten trat eine reversible Neurotoxizität vom Grad 4 auf.

«Eine globale pivotale Studie mit bb2121, genannt KarMMA, schliesst derzeit in Nordamerika und Europa Patienten ein. Weitere Studien zum Einsatz in früheren Therapielinien sind in Planung», ergänzte Berdeja. ■

Therese Schwender

#### Referenzen:

1. Cavo M et al.: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376: 2075–2085.

\* ISS = International Staging System.

2. Tacchetti P et al.: A triplet bortezomib- and immunomodulator-based therapy before and after double ASCT improves overall survival of newly diagnosed MM patients: final analysis of phase 3 GIMEMA-MMY-3006 study. EHA 2018, Abstract S105.
3. Richardson P et al.: OPTIMISMM: Phase 3 trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma. EHA 2018, Abstract S847.
4. Rychak E et al.: Pomalidomide in combination with dexamethasone results in synergistic anti-tumour responses in pre-clinical models of lenalidomide-resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2016; 172: 889–901.
5. Dimopoulos M et al.: Elotuzumab plus pomalidomide/dexamethasone (EPd) vs Pd for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (rrMM): results from the phase 2, randomized open-label ELOQUENT-3 study. EHA 2018, LB2606.
6. Raje N et al.: bb2121 anti-BCMA CAR T cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: updated results from a multicenter phase I study. EHA 2018, Abstract S138.