Multiples Myelom

Positive Resultate zu Antikörper-haltigen Viererkombinationen in der ersten Therapielinie

Am diesjährigen virtuellen Kongress der European Hematology Association (EHA) sorgten unter anderem Daten zum Einsatz verschiedener Viererkombinationen in der Erstlinientherapie von transplantationsfähigen sowie nicht transplantationsfähigen Patienten für Aufsehen. Daneben konnten im rezidivierten/refraktären Setting für die BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie mit Ciltacabtagene autoleucel beachtliche Ansprechraten gezeigt werden.

Eines der Highlights des diesjährigen EHA-Kongresses auf dem Gebiet des Multiplen Myeloms (MM) stellten die von Prof. Dr. med. Philippe Moreau, Nantes (F), präsentierten Resultate des zweiten Teils der CASSIOPEIA-Studie dar (1). Im ersten Teil der randomisierten Phase-III-Studie erhielten transplantationsfähige Patienten mit einem neu diagnostizierten MM (NDMM) vor der Transplantation vier Zyklen einer Induktionstherapie und nach der Transplantation zwei Zyklen einer Konsolidierungstherapie mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason mit beziehungsweise ohne den Anti-CD38-Antikörper Daratumumab (Darzalex®) (VTd-Gruppe bzw. D-VTd-Gruppe) (2). Im Vergleich zu VTd verbesserte D-VTd die Tiefe des Ansprechens sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant. Im Teil 2 der Studie wurden Patienten mit mindestens einem partiellen Ansprechen im ersten Teil, unabhängig von der Induktions-/Konsolidierungstherapie, entweder zu einer Daratumumab-Erhaltungstherapie (16 mg/kg alle 8 Wochen für ≤ 2 Jahre, n = 442) oder zu einer reinen Beobachtung bis zum Krankheitsprogress re-randomisiert (n = 444) (1). Moreau wies darauf hin, dass das Design der Studie aus einer Zeit stammt (2015), in welcher noch keine Erhaltungstherapie als Therapiestandard etabliert oder zugelassen war. Aus diesem Grund wurde Daratumumab mit reiner Beobachtung verglichen. Zudem sei es damals noch nicht üblich gewesen, bis zum Progress zu behandeln, weshalb die Dauer der Erhaltungstherapie auf zwei Jahre begrenzt war. Der primäre Endpunkt des zweiten Studienteils war das PFS ab der zweiten Randomisierung.

CASSIOPEIA: signifikanter Unterschied im PFS

Nach einem medianen Follow-up von 35,4 Monaten zeigte sich, dass die Erhaltungstherapie mit Daratumumab im Vergleich zur reinen Beobachtung zu einem signifikant besseren PFS führte (nicht erreicht vs. 46,7 Monate; Hazard Ratio [HR]: 0,53; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,42–0,68; p < 0,0001). Eine Stratifizierung der Patienten entsprechend der Induktions-/Konsolidierungstherapie ergab jedoch, dass dieser Nutzen nur für die Patienten galt, die in Teil 1 der Studie VTd erhalten hatten (HR: 0,32; 95%-KI: 0,23–0,46; p < 0,0001). Diejenigen Patienten, die im ersten Teil der Studie mit D-VTd behandelt worden waren und danach eine Daratumumab-Erhaltungstherapie erhalten hatten, zeigten ein mit der Beobachtungsgruppe vergleichbares PFS (HR für D-VTd-DARA vs. D-VTd-Beobachtung: 1,02; 95%-KI: 0,71–1,47; p = 0,9133) *(Abbildung)*.

Die Verträglichkeit der Behandlung erwies sich insgesamt als gut. Schwere Nebenwirkungen traten bei 22,7% der Patienten unter Daratumumab-Erhaltungstherapie und bei 18,7% der Patienten im

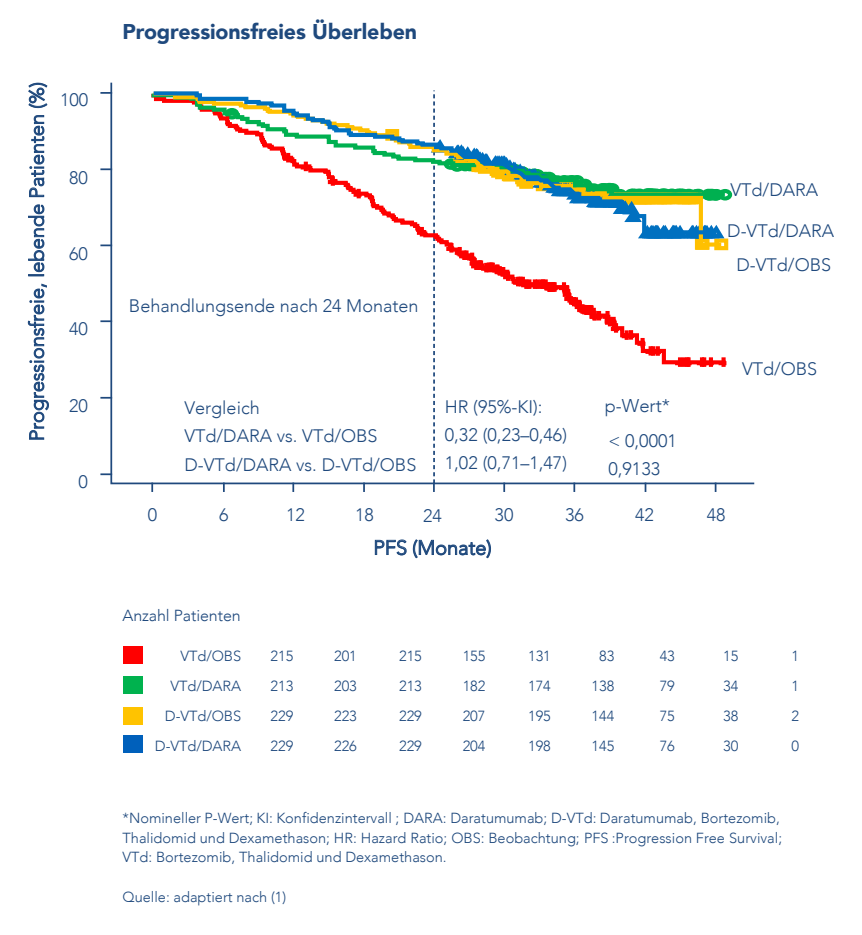

Abbildung: Progressionsfreies Überleben unter den vier in CASSIOPEIA untersuchten Therapiestrategien.

Beobachtungsarm auf. Zweitmalignome traten bei 5,5% der Patienten im Daratumumab-Arm und bei 2,7% der Patienten im Beobachtungsarm auf.

MAIA-Studie: verbessertes Gesamtüberleben

Neben CASSIOPEIA haben auch die primären Analysen der Phase-III-Studien ALCYONE und MAIA die überlegene klinische Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit Standardtherapieschemata gegenüber einer alleinigen Standardtherapie bei NDMM gezeigt (3, 4). Sowohl die Studie ALCYONE als auch die Studie MAIA schlossen NDMM-Patienten ein, die nicht transplantationsfähig waren. In ALCYONE liess sich zum ersten Mal ein Vorteil für das Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) unter einem Daratumumab-basierten Therapieregime bei NDMM-Patienten nachweisen (5). Die primäre Analyse der MAIA-Studie hatte ergeben, dass Daratumumab plus Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung oder das Eintreten des Todes um 44% gegenüber Lenalidomid und Dexamethason (Rd) reduzierte (4). Als Late-Breaking-Abstract stellte Prof. Dr. med. Thierry Facon nun ein Update der MAIA-Daten mit einem medianen Follow-up von 56,2 Monaten vor (6). Darin zeigte sich, dass der signifikante Nutzen hinsichtlich des PFS für D-Rd im Vergleich zu Rd mit einer Reduktion des Risikos für Progress oder Tod um 47% weiterhin erhalten blieb (medianes PFS für D-Rd nicht erreicht vs. 34,4 Monate für Rd). Die geschätzte 5-Jahres-PFS-Rate betrug 52,5% für D-Rd und 28,7% für Rd. Wie Facon erläuterte, stellten diese Resultate einen neuen PFS-Benchmark für nicht transplantationsfähige NDMM-Patienten dar. Zudem zeigte die Studie eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos für D-Rd versus Rd um 32% (HR: 0,68; 95%-KI: 0,53–0,86; p = 0,0013). Die geschätzte 5-Jahres-OS-Rate betrug 66,3% für D-Rd und 53,1% für Rd. Das längere Follow-up förderte keine neuen Sicherheitssignale zutage.

Facon betonte in seinem Fazit, dass diese PFS- und OS-Resultate in einer Population erzielt wurden, die sich zu 44% aus Patienten im Alter von 75 bis 90 Jahren zusammensetzte. Er kam zum Schluss, dass diese Resultate den Erstlinieneinsatz von D-Rd als Standardtherapie bei nicht transplantationsfähigen Myelom-Patienten unterstützen würden.

Hochrisikopatienten: grosser unerfüllter Therapiebedarf

Hochrisiko-Myelom-Patienten weisen immer noch eine schlechte Prognose auf. Neue Ansätze in der Erstlinientherapie sollen daher dazu beitragen, das langfristige Überleben dieser Patienten zu verbessern. Zu diesem Thema wurden von Dr. med. Roberto Mina, Turin (I), Resultate der FORTE-Studie vorgestellt (7). Transplantationsfähige NDMM-Patienten (n = 474) mit unterschiedlichem Risikoprofil (Standardrisiko, Hochrisiko [≥ 1 Hochrisiko-Anomalie] oder Ultrahochrisiko [≥ 2 Hochrisiko-Anomalien]) erhielten in der Studie randomisiert entweder Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason (KRd) oder Carfilzomib-Cyclophosphamid-Dexamethason (KCd) als Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) oder aber lediglich 12 Zyklen KRd. In einer zweiten Randomisierung wurden alle Patienten nach der Konsolidierung entweder zu einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid oder Carfilzomib-Lenalidomid randomisiert. Die Analyse von 396 Studienteilnehmenden zeigte schliesslich, dass die Patienten hinsichtlich des 4-Jahres-PFS und einer über ein Jahr anhaltenden MRD-Negativität (Minimal Residual Disease, MRD) unabhängig von ihrem Risiko am meisten von der Strategie KRd plus ASCT profitierten. Patienten, welche ein Jahr lang MRD-negativ waren, erreichten ein ähnliches 4-Jahres-PFS, unabhängig davon, welche Therapie sie erhalten hatten und unabhängig von ihrem Risikoprofil. Dies unterstreiche die Bedeutung des Erreichens einer MRD-Negativität, betonte Mina.

In Bezug auf den Einfluss der Erhaltungstherapie zeigte sich, dass KR im Vergleich zu R allein zu einem signifikant besseren PFS führte. Die 3-Jahres-PFS-Raten betrugen 90 vs. 73% für Standardrisikopatienten, 69 vs. 59% für Hochrisikopatienten und 67 vs. 42% für Ultrahochrisikopatienten.

Erste Resultate der GMMG-CONCEPT-Studie

In der GMMG-CONCEPT-Studie wurde bei Hochrisikopatienten zusätzlich zu KRd noch Isatuximab (Sarclisa®) eingesetzt (8). Die Studienteilnehmenden erhielten nach

einer Isa-KRd-Induktion mit beziehungsweise ohne nachfolgende ASCT (je nach Eignung der Patienten) eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie mit Isa-KRd. Prof. Dr. med. Katja Weisel, Hamburg (D), präsentierte nun erstmals die PFS-Daten der ersten 50 eingeschlossenen Patienten (46 transplantiert). Bei einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten lag das PFS aller Patienten nach 12 Monaten bei 79,6% und nach 24 Monaten bei 75,5%. Bei den transplantierten Patienten betrug die PFS-Rate nach 12 Monaten 80%, und nach 24 Monaten 75,6%. Behandlungsbezogene Nebenwirkungen waren mit einer Neutropenie Grad 3/4 bei 36% der Patienten (febrile Neutropenie: 4%) am häufigsten hämatologischer Art. Wie Weisel schloss, würden diese Resultate die Bedeutung der Vierfachtherapie, gerade auch für Patienten mit einem Hochrisikoprofil, unterstreichen.

CAR-T-Therapie: erste Resultate der CARTITUDE-2-Studie

Im rezidivierten/refraktären Setting wurden unter anderem erste Resultate der Studie CARTITUDE 2 vorgestellt (9). Diese Phase-II-Multikohorten-Studie untersucht

Auf einen Blick

- Eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab, nach einer Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VTd bzw. D-VTd, führte bei neu diagnostizierten, transplantationsfähigen Patienten im Vergleich zur reinen Beobachtung zu einer signifikanten Verbesserung des PFS (1).
- Das 5-Jahres-Update der MAIA-Studie zeigte für neu diagnostizierte, nicht transplantationsfähige Patienten eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 32% für D-Rd versus Rd (HR: 0,68; 95%-KI: 0,53–0,86; p = 0,0013) (6).
- In der Studie GMMG CONCEPT wurde bei neudiagnostizierten Hochrisikopatienten die Viererkombination Isa-KRd als Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie eingesetzt (8). Die ersten 50 eingeschlossenen Patienten erreichten eine PFS-Rate von 79,6% nach 12 Monaten und eine von 75,5% nach 24 Monaten.

die Sicherheit und Wirksamkeit der gegen BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapie mit Ciltacabtagene autoleucel (Cilta Cel) sowie die Praktikabilität der Behandlung in ambulantem Setting. Präsentiert wurden die Resultate von 20 Patienten der Kohorte A (1 bis 3 Vortherapien mit Proteasom-Inhibitor und Immunmodulator, Lenalidomid-refraktär, keine Vortherapie mit Anti-BCMA-Therapeutika) mit einem medianen Follow-up von 5,8 Monaten. Die Einzelinfusion von Cilta Cel führte zu einer beachtlichen Gesamtansprechrate von 95%. Bei 30% der Patienten liess sich ein komplettes und bei 45% ein stringentes komplettes Ansprechen feststellen. Die Behandlung wies ein gutes Sicherheitsprofil auf. Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie zur ambulanten Umsetzung der Behandlung werden folgen. ■

Therese Schwender

Referenzen

1. *Moreau P et al.: Daratumumab maintenance vs observation in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone ± daratumumab and ASCT: CASSIOPEIA part 2 results. EHA 2021, Abstract #S180.*
2. *Moreau P et al.: Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019; 394:29-38.*
3. *Mateos MV et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2018;378:518-528.*
4. *Facon T et al.: Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019;380:2104-2115.*
5. *Mateos MV et al.: Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020;395:132-141.*
6. *Facon T et al.: Overall Survival Results with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Phase 3 MAIA Study. EHA 2021, Abstract #LB1901.*
7. *Mina R et al.: Efficacy of Carfilzomab based induction consolidation with or without autologous transplant and Lenalidomide or Carfilzomib Lenalidomide maintenance in high risk patients in the FORTE trial. EHA 2021 Abstract #S182.*
8. *Leypoldt L et al.: Updated interim analysis of the GMMG CONCEPT trial investigating Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (ISA-KRD) in front line treatment of high risk multiple myeloma. EHA 2021, Abstract #S183.*
9. *Agha M et al.: Efficacy and safety of the BCMA directed CAR T cell therapy, ciltacabtagene autoleucel, in patients with progressive multiple myeloma after 1-3 prior lines of therapy: initial results from CARTITUDE 2. EHA 2021, Abstract #S190.*

NEWS

Vorbehandelte Myelofibrose

Erweiterung des therapeutischen Arsenals durch Zulassung von Fedratinib

Der orale JAK2-selektive Inhibitor Fedratinib (Inrebic®) erhielt kürzlich die Zulassung zur Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie oder der Symptomatik bei Patienten mit primärer Myelofibrose (MF), Post-Polycythaemia vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die bereits mit Ruxolitinib vorbehandelt sind (1). Die Swissmedic-Zulassung basiert auf den Ergebnissen der JAKARTA-2-Studie, einem Teil des Entwicklungsprogramms mit insgesamt 608 Patienten, von denen 459 an Myelofibrose erkrankt waren. JAKARTA-2 war eine offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung von Fedratinib bei Myelofibrose-Patienten, die mit Ruxolitinib vorbehandelt waren und bei denen die Diagnose einer symptomatischen Intermediär-1-Risiko-Myelofibrose, einer Intermediär-2- oder Hochrisiko-Myelofibrose, einer Post-PV-MF oder einer Post-ET-MF mit Splenomegalie und einer Thrombozytenzahl von ≥ 50 x 109/l vorlag (2). In die Studie waren 97 Patienten aus zehn Ländern eingeschlossen, die mit der Einnahme von Fedratinib in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich begannen. Als primärer Endpunkt war die Wirksamkeit hinsichtlich einer Verkleinerung des Milzvolumens definiert, als sekundärer das Ansprechen hinsichtlich der Symptomatik. «Fedratinib zeigte eine klinisch bedeutsame Reduktion des Milzvolumens und der Symptomatik bei Patienten, deren Erkrankung unter Ruxolitinib progredient verlief. Die jetzt erteilte Zulassung stellt eine wichtige zusätzliche Behandlungsoption für Patienten dar, die dringend neue Therapien benötigen», kommentierte Prof. Claire Harrison, Prüfärztin der Studie, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust in London/UK, in einer Pressemitteilung.

Das Sicherheitsprofil zeigte sich kontrollierbar, die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Ereignisse und Zytopenien. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms traten unter Fedratinib schwere und tödliche Fälle von Enzephalopathie, einschliesslich Fälle von Wernicke-Enzephalopathie, auf: Schwerwiegende Verläufe wurden für acht der 608 Patienten berichtet (1,3%). Ein Fall verlief tödlich (0,16%).

Die Zulassung ist befristet und das Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. ■

Mü

Quellen:

1. *Pressemitteilung «Bristol Myers Squibb erhält Swissmedic-Zulassung für Fedratinib (Inrebic®) zur Behandlung von Patienten mit vorbehandelter Myelofibrose» vom 10. August 2021*
2. *Harrison CN et al.: Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. Am J Hematol 2020; 95(6): 594-603.*