

Multiples Myelom

Therapieoptimierung mit alten und neuen Wirksubstanzen

Für die Behandlung des multiplen Myeloms steht ein grosses Armamentarium zur Verfügung. In welcher Sequenz wirksame Substanzen eingesetzt werden sollten, war ein Thema bei der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH). Für spätere Therapielinien zeichnen sich neue Therapiestrategien durch innovative Kombinationen ab.

Bessere Ergebnisse mit Daratumumab in der ersten Therapielinie

Sowohl Dara-Rd (Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason) als auch VRd (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) werden bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine Transplantation nicht geeignet sind, regelmässig eingesetzt. In der MAIA-Studie konnte eine Überlegenheit von Dara-Rd gegenüber Rd (Lenalidomid, Dexamethason) gezeigt werden, in der SWOG-S0777-Studie eine Überlegenheit von VRd gegenüber Rd, Letzteres allerdings nicht für Patienten ≥ 65 Jahre. Dass die Patienten besser von Daratumumab in der ersten Therapielinie im Vergleich zur Daratumumab-basierten Zweitlinienbehandlung nach VRd oder Rd profitieren, war das Ergebnis einer beim ASH 2021 präsentierten indirekten Studienanalyse (1). In der retrospektiven Auswertung wurden Therapiesequenzen mit Dara-Rd gefolgt von Pomalidomid- oder Carfilzomib-basierten Regimen gegenüber VRd oder Rd in der ersten Therapielinie gefolgt von einem Daratumumab-basierten Regime gegenübergestellt. Verwendet wurden Daten aus den klinischen Studien MAIA und PEGASUS sowie Real-World-Daten vom US-amerikanischen Flatiron-Health-Register.

Die Gesamtüberlebensraten nach 5, 10 und 15 Jahren waren bei Patienten unter Erstlinientherapie mit Dara-Rd gefolgt von Pomalidomid oder Carfilzomib in der zweiten Therapielinie denen der Allgemeinbevölkerung am nächsten. Am schlechtesten schnitt Rd in der ersten gefolgt von Daratumumab in der zweiten Therapielinie ab. Es wurden zwei Szenarien für die prozentuale

Abnahme der Wirksamkeit der Erstlinientherapie angenommen: 58,8% basierend auf den PFS-Daten der MAIA-Studie ohne und 27,2% mit Berücksichtigung von aus der Studie ausgeschiedenen Patienten. In beiden Szenarien war der mediane Gesamtüberlebensgewinn mit Daratumumab in der Erstlinie um mehr als 2 Jahre gegenüber der Erstlinientherapie mit VRd oder Rd verlängert.

Optimierung der Behandlung durch MRD-gesteuerte Intensivierung

Der MRD (minimale Resterkrankung)-Status ist ein prognostischer Marker, aber eine Remissions-adaptierte Therapie zum Erreichen der MRD-Negativität wurde bisher noch nicht formal untersucht. In der einarmigen Studie MASTER erhielten nun 123 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom (NDMM) über 4 Zyklen das Quadruplet Dara-KRd (Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason) als Induktion, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, der Konsolidierung mit Dara-KRd (4 Zyklen x2) und einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie (2). Nach jeder Therapiephase wurde der MRD-Status ($\leq 10^{-5}$) erhoben. Patienten nach zwei konsekutiven MRD-negativen Messungen wurden in der MRD-SURE-Studie beobachtet. Es konnten Daten von 118 Patienten ausgewertet werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit der beim ASH präsentierten Auswertung betrug 23,8 Monate.

Eine MRD-Negativität erreichten 38% der Patienten nach der Induktionsphase, 65% nach der Stammzelltransplantation und 80% nach der Konsolidierung. Nach 2 Jahren lebten 91, 97

und 58% der Patienten mit 0, 1 bzw. ≥ 2 genetischen Hochrisikofaktoren ohne Progress. Die 2-Jahres-OS-Rate betrug für die Patientenkohorten 96, 100 bzw. 76%. 72% der Patienten konnten in die MRD-SURE-Studie überführt werden. Die Anzahl an genetischen Hochrisikofaktoren beeinflusste dabei den Anteil der MRD-negativen Patienten nicht, wohl aber die Dauer der Remission. 12 Monate nach Therapieabbruch wiesen 4% der Patienten ohne Risikofaktoren, 0% der Patienten mit 1 Hochrisikofaktor und 27% der Patienten mit 2 oder mehr genetischen Risikofaktoren einen Anstieg der MRD oder einen Krankheitsprogress auf.

Die Autoren schlussfolgerten, dass mit dem Erreichen von bestätigten MRD-Remissionen durch eine Quadruplet-Therapie die weitere Behandlung kontrolliert abgesetzt werden kann. Für Patienten mit ultrahohem genetischem Risikoprofil sollten neue effektive Konsolidierungsstrategien untersucht werden, um den Therapieerfolg zu verbessern.

Induktion mit Isatuximab verbessert MRD-Negativitätsraten

Die wirksame Induktionstherapie ist also wichtig, da mit einem maximalen Therapieansprechen vor der Transplantation die Prognose der Patienten verbessert wird. Eine ebenfalls sehr effektive Kombination wird durch die Hinzunahme des Anti-CD38-Antikörpers Isatuximab zu dem VRd-Regime erreicht. Laut den Ergebnissen der GMMG-HD7-Studie könnte Isa-VRd eine mögliche neue Standardtherapie bei neu diagnostizierten transplantationsgeeigneten Patienten mit multiplen Myelom sein (3). In der randomisierten Phase-III-Studie wurde Isatuximab zusätzlich zum VRd-Regime bei insgesamt 660 transplantationsgeeigneten MM-Patienten in einer verlängerten Induktionsphase von drei 6-wöchigen Zyklen geprüft. Primärer Endpunkt war

Tabelle

Die zusätzliche Isatuximab-Gabe beeinflusste die VRd-Dosisintensität nicht

	Isa-VRd (n = 330)	VRd (n = 328)
Relative Dosisintensität	% (Spanne)	% (Spanne)
Isatuximab	100 (32,4–110)	–
Lenalidomid	100 (22,6–102)	98,8 (7,1–104)
Bortezomib	98,1 (24,9–106)	97,6 (35,1–104)
Dexamethason	100 (11,1–133)	100 (31,8–120)
Dosisreduktionen	n (%)	n (%)
Isatuximab	6 (1,8)	–
Lenalidomid	102 (30,9)	98 (29,9)
Bortezomib	89 (27,0)	97 (29,6)
Dexamethason	51 (15,5)	47 (14,3)

(mod. nach [3])

der Anteil an MRD-negativen Patienten nach der Induktionsphase. Als Sensitivität für die Messung der MRD wurde 10⁻⁵ angesetzt.

Die eingeschlossenen Patienten waren median 59 bis 60 Jahre alt und häufiger (61–62%) männlich. Etwa drei Viertel der Patienten wiesen keine Hochrisikozytogenetik auf. 23,3 bzw. 30,1% der Patienten waren im R-ISS-Stadium I, 65,9 bzw. 56,2% im Stadium II und 8,5 bzw. 7,9 im Stadium III.

Am Ende der Induktionstherapie betrug die MRD-Rate 50,1% im Isa-VRd-Arm versus 35,6% nach VRd. Mit einer Odds-Ratio von 1,83 (95%-Konfidenzintervall: 1,34–2,51) war der Vorteil für die Isatuximab-haltige Therapie signifikant ($p < 0,001$). Patienten profitierten von der zusätzlichen Isatuximab-Gabe in allen untersuchten Subgruppen.

Die Rate an komplettem Ansprechen unterschied sich nach der Induktionstherapie nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen, aber es wurden häufiger ein mindestens sehr gutes partielles Ansprechen (\geq VGPR: 77,3 vs. 60,5%; $p < 0,001$) und eine bessere Gesamtansprechrate (\geq PR: 90,0 vs. 83,6%; $p = 0,02$) beobachtet. Mit Ausnahme von Neutropenien wurden mit der Hinzunahme von Isatuximab nur unwesentlich häufiger Nebenwirkungen berichtet. Das Auftreten von Infektionen war vergleichbar. Die Dosisintensität des VRd-Regimes wurde durch Isatuximab nicht beeinflusst (Tab.).

Neue Kombinationstherapie für intensiv vorbehandelte Patienten

Als Substudie der DREAMM-5-Plattform-Studie wurde die Antitumor-Akti-

vität der Kombination von Belantamab Mafodotin und Feladilimab bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem multiplem Myelom untersucht. Belantamab Mafodotin, ein BCMA-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, ist bereits durch die EMEA für die Behandlung von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem multiplem Myelom (RRMM) zugelassen. Die Kombination mit komplementären Wirkstrategien könnte die Effektivität oder die Dauer des Ansprechens erhöhen, so die Hypothese der Wissenschaftler. In der DREAMM-5-Plattform-Studie wurden daher mehrere potenzielle Kombinationspartner geprüft und beim ASH Interimsergebnisse zur Kombination von Belantamab Mafodotin mit dem ICOS-Agonisten Feladilimab präsentiert (4). Insgesamt 25 Patienten im medianen Alter von 69 Jahren erhielten die Kombinationstherapie in drei verschiedenen Dosierungen. 17 Patienten wiesen bereits 5 oder mehr Therapielinien auf, knapp die Hälfte der Patienten hatte eine Stammzelltransplantation erhalten. Auf die Studienmedikation sprachen 52% der Patienten an, 32% zeigten ein mindestens sehr gutes partielles Ansprechen (\geq VGPR). 84% der Patienten berichteten therapieassoziierte Nebenwirkungen, 52% Nebenwirkungen Grad 3–4. 3 Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. ■

Ine Schmale

Auf einen Blick

- Die Sequenz mit Dara-Rd, gefolgt von Pomalidomid- oder Carfilzomib-basierten Regimen, verlängert das Gesamtüberleben um etwa 2,5 Jahre gegenüber der Sequenz VRd gefolgt von einem Daratumumab-haltigen Regime. Dara-Rd sollte infolgedessen die Standardbehandlung für transplantationsungeeignete Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom sein.
- Mit dem Quadruplet Dara-KRd werden hohe Raten an MRD-Negativität erreicht. Die Konsolidierung kann mithilfe des MRD-Status gesteuert werden. Für Patienten mit 2 genetischen Hochrisikofaktoren werden neue Schemata gebraucht.
- Mit einer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit könnte die zusätzliche Gabe von Isatuximab zum VRd-Regime eine mögliche neue Standardtherapie bei neu diagnostizierten transplantationsungeeigneten Patienten mit multiplem Myelom darstellen.
- Für intensiv vorbehandelte Patienten wurde mit der Kombination von Belantamab Mafodotin und Feladilimab eine vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität erreicht. Nebenwirkungen sind in der Regel durch Dosismodifikationen handhabbar.

Referenzen:

1. Fonseca R et al.: First-line use of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone confers survival benefit compared with second-line use of daratumumab-based regimens in transplant-ineligible patients with multiple myeloma: Analysis of different clinical scenarios. ASH 2021, Abstr. #118.
2. Costa LJ et al.: Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (Dara-KRd), autologous transplantation and MRD response-adapted consolidation and treatment cessation – Final primary endpoint analysis of the MASTER trial. ASH 2021, Abstr. #481.
3. Goldschmidt H et al.: Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib and dexamethasone as induction therapy for newly-diagnosed, transplant-eligible multiple myeloma: The phase III GMMG-HD7 trial. ASH 2021, Abstr. #463.
4. Callander NS et al.: DREAMM-5 study: Investigating the synergetic effects of belantamab mafodotin plus inducible T-cell co-stimulator agonist (aICOS) combination therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. ASH 2021, Abstr. #897.