

Multipl. Myelom

CAR-T-Zelltherapie erreicht bei stark vorbehandelten Erkrankten bisher längstes progressionsfreies Überleben

Am diesjährigen Kongress der European Hematology Association wurden beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom sehr gute Resultate zu Ciltacabtagene autoleucel bei stark vorbehandelten Erkrankten vorgestellt. Bei neudagnostizierten Patienten ging es unter anderem darum, inwiefern sich die minimale Resterkrankung zur Therapiesteuerung eignet.

Wird Daratumumab in Kombination mit einem Proteasom-inhibitor (PI), einem IMiD oder beidem gegeben, verbessert sich bei Personen mit einem neu diagnostizierten multiplen Myelom (NDMM) die Tiefe und Dauer des Ansprechens, auch bei Erkrankten, die eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten (1). Bei Patienten unter der gleichen Therapie wiesen in Studien diejenigen ein besseres Outcome auf, die den Status einer negativen minimalen Resterkrankung (MRD) erreichten (2). Inwiefern sich der MRD-Status zur Modulation der Therapie beim NDMM eignen würde, ist jedoch bisher nicht klar. Hier sollte die MASTER-Studie weiterhelfen.

Finale Analyse der MASTER-Studie

In der MASTER-Studie erhielten 123 Personen mit einem NDMM eine Induktionstherapie mit 4 Zyklen Dara-KRd (Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason), eine ASCT und eine Konsolidierung mit Dara-KRd (3). Die MRD wurde mittels Next Generation Sequencing am Ende der Induktion, nach der ASCT und nach jeweils vier Zyklen der Konsolidierung (maximal zwei Blöcke à acht Zyklen möglich) untersucht. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an MRD-negativen (< 10⁻⁵) Erkrankten. Patienten mit zwei aufeinanderfolgenden negativen MRD-Bewertungen wurden in eine behandlungsfreie MRD-Überwachung aufgenommen. Erkrankte, die nach der Konsolidierung weiterhin MRD-positiv waren, erhielten dagegen eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Wie Dr. med. Luciano Costa, Birmingham (USA), bei der Präsentation der finalen Analyse

der Studie betonte, war die Studienpopulation bewusst mit Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Anomalien (HRCA) angereichert (4). Ein Standardrisiko (0 HRCA) lag bei 53, ein hohes Risiko (1 HRCA) bei 46 und ein ultrahohes Risiko (2+ HRCA) bei 24 Teilnehmern vor.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,2 Monate hatten insgesamt 81% der Patienten eine MRD-Negativität erreicht. Überraschenderweise war dieser Anteil in allen drei Risikogruppen etwa gleich hoch, wie Costa berichtete. Bei 84 Erkrankten (71%) waren 2 aufeinanderfolgende MRD-Messungen negativ (MRD-SURE) und damit die Voraussetzungen für einen Therapiestopp erfüllt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) lag für die Gesamtpopulation nach 3 Jahren bei 88% (0 HRCA), 79% (1 HRCA) und 50% (2+ HRCA). Das Gesamtüberleben (OS) betrug nach 3 Jahren 94, 92 und 75%. Patienten, die am Ende der Induktionstherapie oder nach der ASCT MRD-positiv waren, wiesen nach 3 Jahren praktisch das gleiche PFS auf wie MRD-negative. «Dies legt nahe, dass die negativen Auswirkungen einer MRD-Positivität durch eine MRD-adaptierte Folgetherapie reduziert wird», erläuterte Costa. Das 3-Jahres-PFS für Erkrankte mit anhaltender MRD-Negativität (2 aufeinanderfolgende Messungen von < 10⁻⁵ im Abstand von mind. 1 Jahr) betrug 82% im Vergleich zu 55% bei den Betroffenen ohne anhaltende MRD-Negativität.

Bei den 84 Studienteilnehmern mit MRD-SURE betrug das kumulative 2-Jahres-Risiko einer Progression 9% (0 HRCA), 9% (1 HRCA) und 47% (2+ HRCA) (medianes Follow-up nach Therapiestopp:

32,7 Monate). Bei 23 Patienten musste die Behandlung wiederaufgenommen werden (16 Progress, 7 MRD-positiv ohne Progress), 61 blieben ohne Therapie anhaltend MRD-negativ. Dr. Costa fasste schliesslich zusammen: «Eine Dara-KRd-Induktion, ASCT und MRD-modulierte Konsolidierung sowie die Beendigung der Behandlung mit MRD-Überwachung führte bei den meisten Erkrankten mit Standard- oder Hochrisiko-NDMM zu sehr guten Resultaten. Die Behandlung von neu Erkrankten mit ultrahohem Risiko bleibt jedoch weiterhin eine Herausforderung.»

Bisher längstes PFS

Munshi et al. stellten die finalen Resultate der Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1 vor, in deren Rahmen 97 stark vorbehandelte rezidierte/refraktäre MM-Erkrankte (im Median 6 Vortherapien) mit dem CAR-T-Zell-Produkt Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) behandelt wurden (5). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,4 Monaten betrug das mediane PFS 34,9 Monate, mit einer geschätzten 36-Monats-PFS-Rate von 47,5% (Tabelle). Damit wurde mit einer einzigen Cilta-cel-Infusion ein längeres PFS als mit irgendeiner anderen dokumentierten Therapie in dieser Patientengruppe erreicht. Das mediane OS wurde nicht erreicht, mit einer geschätzten Überlebensrate von 62,9% nach 36 Monaten.

Von 49 MRD-auswertbaren Patienten hatten 26 eine MRD-Negativität von ≥ 12 Monaten, davon wiesen 20 ein MRD-negatives komplettes Ansprechen (CR) oder besser auf. Das mediane PFS wurde in diesen Untergruppen nicht erreicht (Tabelle).

Cilta-cel beim Lenalidomid-refraktären Myelom

Am Kongress ebenfalls vorgestellt wurden die ersten Resultate der Phase-III-Studie CARTITUDE-4 zu Cilta-cel (n =

208) im Vergleich zur Standardtherapie (Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason [PvD] oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason [DPd], n = 211) bei Lenalidomid-refraktären Erkrankten mit einer bis drei Vortherapien (6). Nach einem medianen Follow-up von 16 Monaten ergab die Studie für Cilta-cel ein um 74% reduziertes Risiko für Progression/Tod (Hazard Ratio [HR]: 0,26; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,18–0,38; p < 0,0001). Cilta-cel führte zudem zu einer signifikant besseren Gesamtansprechrate (ORR: 85 vs. 67%), zu einer signifikant höheren Rate eines kompletten Ansprechens oder besser (73 vs. 22%) sowie zu einer signifikant höheren Rate einer MRD-Negativität (61 vs. 16%) (p jeweils < 0,0001). Bei 97% der Teilnehmenden unter Cilta-cel und 94% unter Standardtherapie kam es zu einer Nebenwirkung vom Grad 3/4, v.a. Infektionen (27 und 25%) und Zytopenien (94 und 86%). Unter Cilta-cel trat bei 76% der Erkrankten zudem ein Cytokine-Release-Syndrom auf. Es starben 39 bzw. 46 Patienten (14 bzw. 30 aufgrund einer Progression). Die Studienautoren kamen zum Schluss, dass die Resultate das Potenzial von Cilta-cel unterstreichen, zu einem neuen Therapiestandard bei Lenalidomid-refraktären Myelom-Patienten nach dem ersten Rezidiv zu werden.

KarMMA-3-Resultate zu Hochrisikopatienten

Durch verbesserte Behandlungsschemata kommen rezidierte/refraktäre Myelom-Erkrankte (RRMM) immer früher im Therapieverlauf in Kontakt mit allen

Auf einen Blick

- Eine Dara-KRd-Induktion, ASCT und MRD-modulierte Konsolidierung sowie die Beendigung der Behandlung mit MRD-Überwachung führte bei den meisten Erkrankten mit Standard- oder Hochrisiko-NDMM zu sehr guten Resultaten (4).
- Bei stark vorbehandelten Erkrankten mit einem RRMM führte eine einzige Cilta-cel-Infusion zu einem längeren PFS als irgendeine andere dokumentierte Therapie in dieser Patientengruppe (5).
- Die Resultate der Studie CARTITUDE-4 unterstreichen das Potenzial von Cilta-cel, zu einem neuen Therapiestandard bei Lenalidomid-refraktären Myelom-Patienten nach dem ersten Rezidiv zu werden (6).
- Eine Analyse der KarMMA-3-Studie unterstützt den Einsatz von Ide-cel beim Triple-class-exponierten RRMM, unabhängig von allfällig vorliegenden Hochrisikosituationen (8).

drei verfügbaren Substanzklassen (PI, IMiD und Anti-CD38-Antikörper). Sie sind «Triple-Class Exposed» (TCE). In der KarMMA-3-Studie führte Idecabtagene vicleucel (Ide-cel) im Vergleich zur Standardtherapie (SOC) bei Personen mit einem TCE RRMM zu einem signifikant besseren PFS und ORR (7). In der von Patel et al. präsentierten Analyse wurde nun die Wirksamkeit (PFS, ORR und Rate eines kompletten Ansprechens [CRR]) von Ide-cel vs. SOC in verschiedenen Hochrisikogruppen bewertet, darunter Erkrankte mit zytogenetischen Anomalien, im R-ISS Stadium III, mit hoher Tumormasse, mit extramedulären Plasmozytomen sowie mit Triple-class refraktären Erkrankungen (refraktär gegenüber jeweils ≥ 1 IMiD/PI/Anti-CD38-Antikörper) (8).

Die Analyse ergab, dass mit Ide-cel behandelte Patienten ein geringeres Risiko für Krankheitsprogression oder Tod und eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen (mit höheren CRR) aufwiesen im Vergleich zu Erkrankten mit SOC-Therapien, und zwar unabhän-

gig von der Ursache des erhöhten Risikos. Gemäss Studienautoren unterstützen diese Ergebnisse den Einsatz von Ide-cel bei Personen mit TCE RRMM, einschliesslich Erkrankten mit einer schwer behandelbaren Hochrisiko-Krankheit.

Therese Schwender

Referenzen:

1. 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.
2. Jasielc JK et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone plus transplant in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2020;136:2513-2523.
3. Costa L et al.: Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2022;40:2901-2912.
4. Costa L et al.: Quadruplet induction therapy, ASCT and MRD-modulated consolidation and treatment cessation in newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the MASTER trial. *EHA 2023, Abstract S203*.
5. Munshi M et al.: CARTITUDE-1 final results: phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *EHA 2023, S202*.
6. Einsele H et al.: First Phase III results from CARTITUDE-4: Cilta-cel versus standard of care (PVD or DPD) in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *EHA 2023, S100*.
7. Rodriguez-Otero P et al.: Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023;388:1002-1014.
8. Patel K et al.: Idecabtagene vicleucel vs. standard regimens in patients with triple class exposed relapsed and refractory multiple myeloma: A KarMMA-3 analysis in high risk subgroups. *EHA 2023, S195*.

Tabelle

Resultate der finalen Analyse der CARTITUDE-1-Studie zu Ciltacabtagene autoleucel bei stark vorbehandelten rezidierten/refraktären Myelom-Erkrankten (5)

Subgruppen	n	PFS, median (95% CI), mo	30-Monate-PFS-Rate	36-Monate-PFS-Rate
Alle Patienten	97	34,9 (25,2 – NE)	54,2%	47,5%
\geq CR	76	38,2 (34,9 – NE)	66,8%	59,8%
12 Monate anhaltende MRD-Negativität ^a	26	NR (NE – NE)	74,9%	NE
12 Monate anhaltende MRD-Negativität CR ^a	20	NR (NE – NE)	78,5%	NE

^a ≥ 2 MRD-negative Bewertungen im Abstand von 6 oder 12 Monaten, ohne MRD-positive Proben in diesem Intervall. CR: komplettes Ansprechen; MRD: minimale Resterkrankung (10^{-5}); NE: nicht abschätzbar; NR: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben.