

Multiples Myelom

Eindrückliche therapeutische Fortschritte in der Hochrisikosituation

Vom neudiagnostizierten Multiplen Myelom mit Hochrisiko-Zytogenetik bis zum potenziell kurativen Ansprechen im stark vorbehandelten Setting: Die Jahrestagung der European Hematology Association (EHA) präsentierte eindrucksvolle Fortschritte in der Myelomtherapie.

Patienten mit einem neudiagnostizierten Multiplen Myelom (NDMM) und Hochrisiko(HR)-Merkmalen haben auch im Zeitalter moderner Kombinationstherapie nach wie vor eine schlechte Prognose. Studien mit dieser Patientenpopulation gab es bisher kaum. «Unsere akademische Studie CONCEPT hat zum Ziel, diese Lücke zu schließen», erklärte Dr. Lisa Leypoldt, Hamburg/D, zu Beginn ihres Vortrags. Als hohes Risiko galt dabei: ≥ 1 Hochrisiko-Zytogenetik (del(17p), t(4;14), t(14;16), ≥ 3 Kopien 1q21) in Kombination mit einem ISS-Stadium II oder III. Resultate einer ersten, zwischen 2017 und 2020 rekrutierten, Kohorte mit sowohl transplantierbaren als auch nicht transplantierbaren Teilnehmern wurden bereits publiziert (1). Zusätzlich wurden zwischen Juni 2021 und November 2022 weitere transplantierbare Patienten für eine zweite Kohorte rekrutiert. Dr. Leypoldt stellte nun in Mailand das erste Mal Resultate zu allen transplantierbaren HR-NDMM-Patienten aus Kohorte 1 und 2 vor ($n = 219$) (2). Die im Median 60-jährigen Teilnehmer hatten 6 Zyklen Isa-KRd (Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason), anschliessend hochdosiertes Melphalan und eine autologe Stammzelltransplantation, gefolgt von 4 Zyklen Isa-KRd-Konsolidierung und 26

Zyklen Isa-KR Erhaltungstherapie erhalten. Der primäre Endpunkt war eine nicht mehr nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD; Next Generation Flow, 10^{-5}) am Ende der Konsolidierung (etwa 15 bis 18 Monate nach Studieneinschluss), getestet gegen die Nullhypothese einer MRD-Negativitätsrate $\leq 50\%$.

Bemerkenswerte Resultate erzielt

Mit einer MRD-Negativitätsrate von 74,8% am Ende der Konsolidierung wurde der primäre Endpunkt erreicht. Insgesamt erreichten fast 87% der Teilnehmer im Behandlungsverlauf eine MRD-Negativität. «Wir denken, das ist bei dieser Studienpopulation ein recht bemerkenswertes Resultat», so Dr. Leypoldt. Das Ansprechen erwies sich zudem als anhaltend, mit einer Rate an MRD-negativen Teilnehmern von 67,1% nach > 1 Jahr und 44,7% nach > 2 Jahren.

Nach einem medianen Follow-up von 43 Monaten (69 Monate Kohorte 1, 33 Monate Kohorte 2) lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 72,8 Monaten. Nicht nur das Erreichen einer MRD-Negativität, sondern insbesondere das Verbleiben führte dabei zu einem signifikanten PFS-Vorteil (Hazard Ratio [HR]: 0,15; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,07–0,29, $p < 0,0001$). Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde bisher noch nicht erreicht. Zusammenfassend sagte Dr. Leypoldt: «Die vollständige CONCEPT-Kohorte stellt unseres Wissens die bisher grösste prospektive Studienkohorte von rein Hochrisiko-NDMM-Patienten dar und unterstützt den Einsatz von Isa-KRd als Standardtherapie bei dieser schwer zu behandelnden Population.»

Signifikant mehr Personen MRD-negativ mit DKRd

Die randomisierte, multizentrische ADVANCE-Studie wurde ins Leben gerufen, um NDMM-Patienten unabhängig von einer Transplantationseignung Zugang zu einer modernen, wirksamen Therapie zu geben. Sie untersucht, ob die Zugabe von Daratumumab zum Triplet Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (DKRd, $n = 148$) im Vergleich zu KRd ($n = 139$) die Behandlungsergebnisse zu verbessern vermag (3). Alle Teilnehmer der Studie erhielten 8 Therapiezyklen. MRD-positive Patienten konnten im Anschluss eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Auf einen Blick

- Mit Isa-KRd konnte bei transplantierbaren Patienten mit Hochrisiko-NDMM eine MRD-Negativitätsrate von 74,8% und ein medianes PFS von über 6 Jahren erreicht werden (2).
- Die Zugabe von Daratumumab zu KRd (DKRd) führte zu einer signifikant höheren MRD-Negativitätsrate (59% vs. 33%) und könnte einen neuen Therapiestandard darstellen (3).
- Ein Drittel der Patienten mit RRMM blieb nach einmaliger Cilta-cel-Gabe in der Studien CARTITUDE-1 über mindestens fünf Jahre progressionsfrei – ein Hinweis auf ein kuratives Potenzial (4).
- Eine reduzierte Selinexor-Dosis bei Len-refraktärem Myelom war in einer Subgruppenanalyse der BOSTON-Studie mit besserer Wirksamkeit, weniger Nebenwirkungen und verbesserter Lebensqualität assoziiert (5).

erhalten, alle anderen gingen direkt in die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid über. Der primäre Endpunkt war die Rate der MRD-Negativität in der ITT-Population (10^{-5} ; gemessen mittels Next Generation Sequencing nach Zyklus 8).

Die Studie ergab schliesslich, dass die Kombination DKRd eine signifikant höhere MRD-Negativitätsrate erreicht als KRd (59 vs. 33%; adjustierte Odds Ratio 2,9; $p < 0,0001$) (siehe Abb.). «Dabei erwies sich DKRd sowohl bei Personen unter als auch über 60 als überlegen», sagte Prof. Ola Landgren, Miami/USA. Eine Stratifizierung nach zytogenetischem Risiko zeigte, dass DKRd auch bei Personen mit hohem Risiko besser abschnitt als KRd (59 vs. 41%). «Diese Differenz war aufgrund der geringen Grösse der Gruppen allerdings nicht signifikant», kommentierte Prof. Landgren.

Bei einem medianen Follow-up von 31,2 Monaten waren 92% der Teilnehmer unter DKRd und 83% unter KRd progressionsfrei ($p = 0,1400$). «Da die MRD-Negativität ein starker Prädiktor für das PFS ist, denken wir, dieser Unterschied wird mit einem längeren Follow-up noch signifikant werden», ergänzte der Experte.

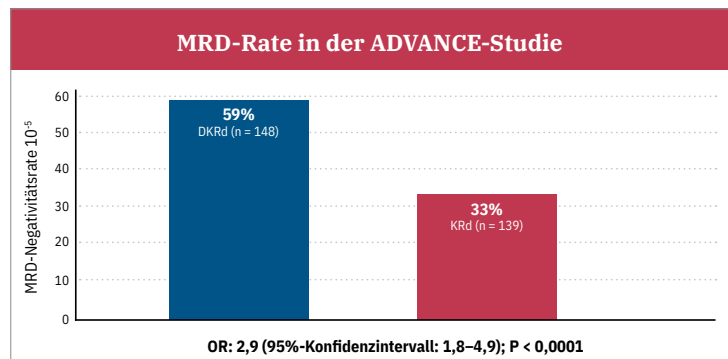
Das Sicherheitsprofil von DKRd erwies sich als konsistent mit den bekannten Profilen der Einzelsubstanzen. Insgesamt kam es in beiden Studienarmen zu einer vergleichbaren Zahl an behandlungsbedingten Nebenwirkungen. Prof. Landgren schloss damit, dass DKRd künftig als neuer Therapiestandard für NDMM-Patienten gelten sollte, die eine Therapie mit KRd-Backbone erhalten.

Kuratives Potenzial von Cilta-cel

Die CARTITUDE-1-Studie untersuchte Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom (RRMM). Am EHA-Kongress wurden nun Langzeitdaten mit einem medianen Follow-up von 61,3 Monaten vorgestellt (4). Von insgesamt 97 behandelten Personen waren 32 (33%) nach einmaliger Cilta-cel-Infusion seit mindestens fünf Jahren ohne Progression und hatten keine weitere Myelomtherapie benötigt. Vor dem Einschluss in die Studie betrug der Zeitraum zwischen Start der letzten Vortherapie und einer Progression im Median 4 Monate. Die Langzeitresponder hatten vor Studieneinschluss im Median 6,5 Vortherapien erhalten, 90,6% waren triple-class-refraktär, 46,9% penta-refraktär. Auch Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik oder extramedullärer Erkrankung zeigten ein Langzeitsprechen. Das mediane OS in der Gesamtgruppe lag bei 60,7 Monaten.

Im Weiteren ergab die Analyse, dass eine langfristige Krankheitskontrolle mit funktionelleren T-Zellen vor der Infusion und einem höheren Effektor-zu-Zielzell-Verhältnis nach der Infusion assoziiert war. An einem Zentrum wurden zudem 12 Langzeitresponder über fünf Jahre hinweg jährlich mittels PET/CT und MRD-Testung untersucht und stets als negativ beurteilt. «Für mich sind diese Patienten geheilt oder potenziell geheilt», kommentierte Prof. Sundar Jagannath bei seiner Präsentation.

Mit einem zusätzlichen Follow-up von 28 Monaten seit der letzten Analyse waren zwei zusätzliche Fälle von Zweit-



Die Behandlung mit Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (DKRd) führte beim neu diagnostizierten Multiplen Myelom zu einer signifikant höheren Rate einer nicht mehr nachweisbaren minimalen Resterkrankung (MRD) als KRd Quelle: modifiziert nach (3)

neoplasien (solide Tumore) gemeldet worden. Es traten keine neuen neurokognitiven Nebenwirkungen auf. «Wir sind der Meinung, dass die Resultate dieses Langzeit-Follow-ups das kurative Potenzial von Cilta-cel beim rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelom unterstreichen», so Prof. Jagannath.

Selinexor-Dosisreduktion beim Len-refraktären RRMM

Im Rahmen der BOSTON-Studie wurde die Kombination aus Selinexor, Bortezomib und Dexamethason (SvD) beim RRMM untersucht. Eine am EHA vorgestellte Subgruppenanalyse fokussiert auf Betroffene mit einer Lenalidomid(Len)-refraktären Erkrankung ($n = 53$) und analysiert den Einfluss von Selinexor-Dosisanpassungen auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität (5).

Insgesamt 35 der 53 Len-refraktären Personen bekamen eine reduzierte Selinexor-Dosis mit im Median 77,8 mg/Woche (vs. 100 mg/Woche in der Gruppe ohne Reduktion). Die mediane Therapiedauer war mit 34,4 Wochen länger als in der Gruppe ohne Dosisreduktion (10,9 Wochen).

Patienten mit reduzierter Selinexor-Dosis erzielten insgesamt bessere Resultate. So lag die Gesamtansprechrate bei 74% (vs. 56%), die Ansprechdauer bei 15,3 Monaten (vs. 4,2 Monate), das PFS bei 13,9 Monaten (vs. 5,1 Monate) und die Zeit bis zur nächsten Therapie bei 14,8 Monaten (vs. 4,8 Monate). Auch das Nebenwirkungsprofil war günstiger. Nach der Dosisreduktion traten Übelkeit, Müdigkeit, Appetitverlust und Erbrechen seltener auf. Patienten mit Dosisreduktion zeigten denn auch eine bessere Lebensqualität. Die Resultate der Dosisreduktion bei Len-refraktären Personen stimmen mit den Resultaten der BOSTON-Gesamtpopulation überein und sprechen für eine individuelle Dosisanpassung zur Optimierung der Selinexor-Therapie. □

Therese Schwender

Quelle: EHA2025 Congress, 12. bis 15. Juni 2025, Mailand & virtuell.

Referenzen:

1. Leypoldt LB et al.: Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2024;42:26-37.
2. Leypoldt LB et al.: Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (IsaKRd) for high-risk newly diagnosed multiple myeloma: first-time report of the full cohort of transplant-eligible patients in the GMMG-CONCEPT trial. *EHA 2025, Abstract S209.*
3. Landgren CO et al.: A randomized, multi-center study of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) with or without daratumumab (D) for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *The ADVANCE clinical trial. EHA 2025, Abstract S207.*
4. Jagannath S et al.: Long-term (≥ 5 year) remission and survival after treatment with Ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *EHA 2025, Abstract S192.*
5. Delimpasi S et al.: Impact of Selinexor dose reductions on Selinexor, Bortezomib, Dexamethasone outcomes in patients with Lenalidomide-refractory multiple myeloma: BOSTON trial subgroup analysis. *EHA 2025, Abstract PF743.*