

**DLH-Geschäftsstelle:**

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

Fax: 0228-33 88 9 222

E-Mail: [info@leukaemie-hilfe.de](mailto:info@leukaemie-hilfe.de)Internet: [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)

Mitglied bei

**Neue Therapieansätze***Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg, E-Mail einsele\_h@ukw.de*

In der klinischen Entwicklung sind neue immunmodulatorische Substanzen, d.h. Nachfolgesubstanzen von Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid, sogenannte CelMoDs (Iberdomid und CC-92480). Beide Substanzen sind im Reagenzglas und erfreulicherweise auch bei Patienten deutlich wirksamer als z.B. Lenalidomid und Pomalidomid. Auch bei Patienten, die auf Lenalidomid bzw. Pomalidomid nicht mehr ansprechen, ist ein Rückgang der Myelomparameter bei mehr als 25% der Patienten festzustellen.

**Neue Anti-CD38-Antikörper (neben Daratumumab)**

Isatuximab ist ein weiterer Anti-CD38-Antikörper, der in verschiedenen Kombinationen geprüft wurde. Die Kombinationen von Isatuximab + Carfilzomib/Dexamethason ist z.B. für Patienten interessant, die auf eine Therapie mit Lenalidomid und/oder Pomalidomid nicht (mehr) ansprechen.

**Neue Substanzen: Selinexor, Venetoclax**

Eine neue, inzwischen zugelassene Substanz ist Selinexor. Dieser Wirkstoff zeigte beim Multiplen Myelom in der Kombination mit Dexamethason auch bei Patienten, bei denen fünf Substanzen nicht mehr wirkten, noch zu 25% ein Ansprechen. Selinexor wird jetzt auch in anderen Kombinationen mit Daratumumab/Bortezomib/Carfilzomib weiterentwickelt. Als Nebenwirkungen traten vor allem Fatigue [chronische Erschöpfung], Appetitlosigkeit, leichte Übelkeit und auch Blutzellverminderungen auf.

Eine weitere Substanz, die in Studien schon verfügbar ist und von den Krankenkassen teilweise für den Einsatz genehmigt wird, ist der BCL2-Hemmer Venetoclax, der vor allem bei Patienten mit Multiplem Myelom, bei denen eine Translokation (11;14) nachgewiesen wird, sehr wirksam ist. Auch diese Substanz kann in verschiedenen Kombinationen eingesetzt werden. Dies wird in Studien derzeit intensiv untersucht. Unter Venetoclax kommt es vor allem zu Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt und zu Blutbildveränderungen im Sinne einer Unterdrückung der Blutbildung.

**Neue Immuntherapien: Immuntoxine (an Antikörper gekoppelte Anti-Myelom-Wirkstoffe)**

Belantamab Mafodotin ist ein in 2020 zugelassenes, neues Immunkonjugat, ein sogenannter ADC (antibody drug conjugate). Dieser gekoppelte Wirkstoff besteht aus einem Antikörper, der das Oberflächenmolekül BCMA bindet und mit einem Verbindungsstück (Linker) eine zytostatische Substanz direkt an die Myelomzelle heranführt. Dadurch wird die Myelomzelle durch den Antikörper, die Antikörper-vermittelte Immunreaktion und das direkt an die Myelomzelle herangeführte Zytostatikum abgetötet. Auch bei stark vorbehandelten Patienten mit drei, vier oder mehr Linien an Vortherapie ist Belantamab Mafodotin sehr wirksam. Selbst bei einer Vorbehandlung noch zusätzlich mit Daratumumab wird ein Ansprechen bei mehr als 25% der Patienten beobachtet. Ohne Daratumumab-Vorbehandlung sind die Ergebnisse noch besser. Die Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung betrug bei einem Teil der Patienten mehr als ein Jahr. Nebenwirkungen dieser Substanz betreffen vor allem das Auge, d.h. die Patienten haben zum Teil Sehstörungen mit Augenbrennen und Lichtempfindlichkeit, die sich aber grundsätzlich vollständig zurückbilden. Trotz dieser Nebenwirkungen und auch bei einem ggf. auftretenden Abfall der Blutplättchen wurde nach Absetzen der Substanz ein langanhaltendes Ansprechen gesehen.

## **T-Zell-basierte (Immunzell-basierte Therapien)**

### **A. Bispezifische Antikörper**

Weitere neue Substanzen, die in Studien geprüft werden, sind sogenannte bispezifische Antikörper. Das sind kleine Moleküle, die Immunzellen, die zum Teil gegen andere Zellen oder Erreger gerichtet sind, direkt an die Myelomzelle heranführen und diese abtöten helfen. Es gibt inzwischen acht verschiedene bispezifische Antikörper, die gegen das Oberflächenmolekül BCMA gerichtet sind, von denen sich die Mehrzahl in sehr fortgeschrittenen klinischen Prüfungen befinden. Hier wird für die höchste Dosisstufe ein Gesamtansprechen von etwa 60-80% angegeben und bis zu über 40% komplettes Ansprechen, welches zum Teil auch bei massiv vorbehandelten Patienten schon über ein Jahr anhält. Vorteil der bispezifischen Antikörper ist die wöchentliche und nach gewisser Vortherapie auch zweiwöchentliche und dann vierwöchentliche Verabreichung. Einige der bispezifischen Antikörper stehen inzwischen für eine Verabreichung alle 3 Wochen zur Verfügung. Teilweise ist auch eine Anwendung als Spritze unter die Haut möglich. Eine rasche Zulassung ist aber aufgrund der noch weiterlaufenden Studien und zum Teil noch Dosisfindungsstudien nicht abzusehen (wohl erst 2023 oder später).

Weitere bispezifische Antikörper sind gegen andere Oberflächenmoleküle gerichtet, so zum Beispiel das Molekül FcRH5 oder das Molekül GPRC5D, die ebenfalls fast exklusiv auf Myelomzellen vorkommen.

Die Hauptnebenwirkungen der bispezifischen Antikörper bestehen in einer überschießenden Entzündungsreaktion (sog. Zytokin-Freisetzungssyndrom) und neurologischen Ausfällen, die aber überwiegend kurzanhaltend und so gering ausgeprägt sind, dass sie keine intensivere Therapie erforderlich machen. Bei einigen Patienten kommt es zu Infektionen, zum Teil mit eher seltenen Erregern. Es werden auch Blutbildveränderungen im Sinne einer Verminderung von bestimmten weißen Blutkörperchen und von Blutplättchen beschrieben [Neutropenie und Thrombozytopenie].

### **B. CAR-T-Zellen**

Vielversprechend sind auch sogenannte CAR-T-Zellen, also Immunzellen, die genetisch so verändert werden, dass sie Myelomzellen erkennen und vernichten können. Das Produkt Ide-cel wurde im April 2021 in den USA zugelassen. Wahrscheinlich wird es im August 2021 auch rasch in Europa zugelassen. Ein weiteres Produkt, Cilta-cel, könnte ebenfalls noch 2021 zugelassen werden. Hier ist selbst bei Patienten, die sich in der siebten/achten Linie der Therapie befinden, noch ein Gesamtansprechen von bis zu 100% und ein komplettes Ansprechen von bis zu 67% in den höchsten Dosisstufen feststellbar. Die Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie sind beim Myelom bisher deutlich geringer ausgeprägt als bei Patienten mit aggressiven Lymphomen oder Akuter Lymphatischer Leukämie. Allerdings treten nichtsdestotrotz bei etwa 3-5% der Patienten schwere, überschießende Entzündungsreaktionen und reversible neurologische Ausfälle auf. Es kommt auch zu längerfristigen Blutzellverminderungen, wie Neutropenie und Thrombozytopenie, die zum Teil 1-2 Monate bei stärkerer Ausprägung anhalten können und mit einem höheren Infektionsrisiko einhergehen. Neben Ide-cel und Cilta-cel sind eine Fülle von anderen CAR-T-Zellen mit neuen Konstrukten, die aber fast alle gegen das BCMA-Molekül gerichtet sind, bereits in fortgeschrittener klinischer Prüfung. Hierbei handelt es sich zum Beispiel um das CAR-T-Zell-Produkt Orva-cel, welches sich durch einen anderen Rezeptor für die Erkennung der Myelomzellen auszeichnet, der möglicherweise weniger stark vom körpereigenen Immunsystem erkannt wird oder bb21217, bei welchem weniger ausgereifte und so länger im Körper des Patienten verbleibende CAR-T-Zellen eingesetzt werden, die gegen das BCMA-Molekül gerichtet sind. Die Nachbeobachtungszeit ist allerdings noch begrenzt, sodass über die Dauer des Ansprechens für Orva-cel - und auch Cilta-cel - noch keine belastbaren Aussagen gemacht werden können.