

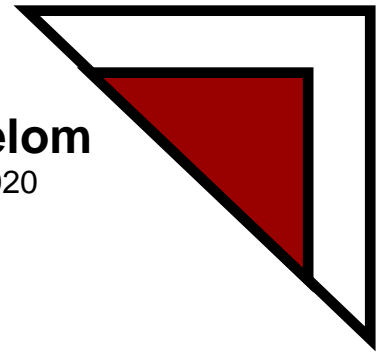


Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen
zur Unterstützung von Erwachsenen mit
Leukämien und Lymphomen e.V.

Multiples Myelom

ASH-Kongress 2020
(2021)



Neuigkeiten beim Multiplen Myelom – Bericht vom ASH-Kongress 2020

Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Dr. Raphael Lutz, Dr. Lukas John, Dr. Alexandra Poos und Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg. DLH info 73/2021.

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Das 62. Jahrestreffen der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (American Society of Hematology, ASH) war im Jahr 2020 stark durch die Covid-19-Pandemie geprägt und fand aufgrund dieser Umstände erstmalig als Online-Veranstaltung statt. Vom 2. bis 11. Dezember 2020 versammelten sich die Teilnehmer im eigenen Wohnzimmer vor dem Computer und diskutierten in wissenschaftlichen Symposien und anhand von Poster-Präsentationen neueste Entwicklungen in der Hämatologie. Das Spektrum der Beiträge zum Multiplen Myelom reichte von aktuellen Studienergebnissen zur Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation über neue Medikamente und Therapien mit CAR-T-Zellen, bispezifischen Antikörpern und anderen Kombinations- und Immuntherapien bis hin zu verbesserter Diagnostik. Im Folgenden sind einige Informationen zusammengefasst, die von den Autoren als besonders interessant erachtet wurden.

Autologe Blutstammzelltransplantation

Auch beim ASH-Meeting 2020 wurde mehrfach und intensiv über die Hochdosistherapie gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation berichtet. Seit 30 Jahren wird diese Behandlungsmethode für junge und fitte Patienten, die jünger als 70 Jahre sind, als Standard empfohlen. Sie hat jedoch starke Nebenwirkungen. Unter anderem kommt es zu fehlen-

der Produktion von Blutzellen über einen Zeitraum von ca. zwei Wochen. Auch die Schleimhäute werden durch diese Behandlung angegriffen, was mit Durchfall und Erbrechen einhergehen kann. Deshalb sind Studien initiiert worden, welche im Zeitalter der neuen, hoch effektiven Medikamente prüfen, ob es möglich ist, auf diese Art der Behandlung zu verzichten. In drei Studien, deren Ergebnisse auf dem Kongress präsentiert wurden, zeigte sich, dass das Ansprechen bei Patienten, die sich einer Hochdosistherapie unterzogen, besser war und die rückfallfreie Zeit (PFS) deutlich verlängert werden konnte.

Bei der Behandlung im Vorfeld der Hochdosistherapie, der sogenannten Induktionstherapie, waren über viele Jahre drei Medikamente der Goldstandard. In einer Studie zeigte sich nun, dass die Hinzunahme des Antikörpers Daratumumab, der gegen eine bestimmte Struktur auf Myelomzellen gerichtet ist (CD38), die Tiefe des Ansprechens vor und nach der Hochdosistherapie erhöhen kann. Die zusätzlichen Nebenwirkungen durch den Antikörper hielten sich im Rahmen. Die Infektionsrate war allerdings in der Gruppe der Patienten, welche zusätzlich den Antikörper erhielten, erhöht. Jedoch sind keine Patienten infolge einer Infektion verstorben.

Fazit ist, dass auf die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom gegenwärtig

nicht verzichtet werden sollte. Durch die Kombination mit neuen Medikamenten kann bei fiten Patienten in über 50% der Fälle eine Konstellation erreicht werden, in der auch mit sehr empfindlichen Methoden keine Krankheitsaktivität mehr nachweisbar ist.

Neue Medikamente und Immuntherapien

Die Myelomtherapie wurde in den letzten 20 Jahren umfassend weiterentwickelt. Trotz dieser bisherigen großen Erfolge besteht weiterhin Handlungsbedarf bei der Entwicklung neuer Substanzen, deren Kombination sowie bei der Etablierung neuer Therapieformen.

Von den großen, zulassungsrelevanten Studien wurde auf dem ASH-Kongress 2020 erstmals über die Ergebnisse der APOLLO-Studie berichtet. Bei Patienten, welche mit mindestens einer Therapie vorbehandelt waren, zeigte die Kombination **Daratumumab**/Pomalidomid/Dexamethason eine deutliche Verlängerung der rückfallfreien Zeit (PFS) im Vergleich zu Pomalidomid/ Dexamethason allein. Die Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit dieser Art Kombinationstherapie. **Isatuximab**, ebenfalls ein Anti-CD38-Antikörper (wie auch Daratumumab) ist in der Kombination mit Pomalidomid/Dexamethason bereits zugelassen für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien. Die Zulassung für Daratumumab/Pomalidomid/Dexamethason wird erwartet.

Die Hinzunahme von **Daratumumab** zu der etablierten Kombination Carfilzomib/Dexamethason konnte ebenfalls die Ansprechrate verbessern und die rückfallfreie Zeit (PFS) verlängern, wie das Update der CANDOR-Studie zeigte. Vergleichbare Ergebnisse waren auch von der IKEMA-Studie berichtet worden, die die Kombination **Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason** untersuchte.

Daratumumab/Carfilzomib/Dexamethason wurde im Dezember 2020 zur Behandlung von Patienten nach mindestens einer Vortherapie zugelassen. Für Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason erfolgte die Zulassung im April 2021 (ebenfalls für Patienten mit mindestens einer Vortherapie).

In einer anderen Untersuchung ergab die Hinzunahme von **Cyclophosphamid** zu Carfilzomib/ Dexamethason insbesondere bei Patienten, die nicht mehr auf Immunmodulatoren ansprechen, einen deutlichen Vorteil bei der rückfallfreien Zeit (PFS).

Die beiden Immunmodulatoren Lenalidomid und Pomalidomid sind in der Standardtherapie des Multiplen Myeloms weit verbreitet. Aber auch diese Substanzgruppe wird weiterentwickelt, z.B. in Form von **Iberdomid**. Iberdomid zeigte in einer Studie in Kombination mit Daratumumab oder Bortezomib ein Ansprechen bei ca. der Hälfte der stark vorbehandelten Patienten. Weitere Kombinationen mit Iberdomid werden in anderen und größeren Studien untersucht.

Erstmals wurde auf dem ASH-Kongress 2020 auch über Ergebnisse der GMMG-BIRMA-Studie berichtet. In dieser Studie werden Patienten mit einer zielgerichteten Therapie behandelt, deren Myelomzellen eine bestimmte Gen-Veränderung aufweisen (BRAF-Mutation). Der Vortrag erzielte viel Aufmerksamkeit. Durch eine Kombination zweier Medikamente (**Encorafenib** und **Binimetinib**) konnte bei stark vorbehandelten Patienten ein Ansprechen von über 80% erzielt werden. Die Therapie war gut verträglich.

Wie bereits in den vergangenen Jahren wurde wieder viel über frühe Ergebnisse auf dem Gebiet der zellbasierten Immuntherapie, d.h. einer Behandlung mit **CAR-T-Zellen**, berichtet. Hierbei fällt auf, dass sich die meisten CAR-T-Konstrukte von verschiedenen Entwicklern hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen im Wesentlichen ähneln. Das ist eine gute Nachricht angesichts der hohen Ansprechraten und des akzeptablen Nebenwirkungsprofils. Ein mehrtägiger Krankenhausaufenthalt mit engmaschiger Überwachung ist allerdings erforderlich. Die mit Abstand größte Studie zur CAR-T-Zelltherapie bei Multiplem Myelom ist die KarMMA-1-Studie, die voraussichtlich für Patienten mit mindestens drei Vortherapien (inkl. Proteasomen-Hemmer, Immunmodulator und Anti-CD38-Antikörper) in der ersten Jahreshälfte 2021 zur Zulassung dieser Therapieform führen wird. In nun präsentierten Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass auch Patienten im Alter von über 70 Jahren ähnlich gute Ergebnisse bei vergleichbaren Nebenwirkungen erzielen wie jüngere Patienten, sodass man schlussfolgern kann, dass das Alter an sich kein Ausschlussgrund für eine zellbasierte Immuntherapie ist.

Bispezifische Antikörper, oft auch „T-cell engager“ genannt, stellen einen weiteren neuen immuntherapeutischen Ansatz dar. Hierzu wurde über sehr viele, allerdings noch recht frühe, Studienergebnisse zu verschiedenen Konstrukten verschiedener Hersteller berichtet. Interessanterweise scheinen die An-

sprechraten vergleichbar mit denen der CAR-T-Zelltherapie zu sein, soweit man dies angesichts der oft noch kleinen Patientenzahlen sagen kann. Über die Dauer des Ansprechens ist noch wenig bekannt. Der große Unterschied zur CAR-T-Zelltherapie ist bei bispezifischen Antikörpern, dass diese nicht für jeden Patienten individuell hergestellt werden müssen, sondern, wie auch andere Medikamente, sofort zur Verfügung stehen. Ebenfalls vielversprechend scheint die Tatsache, dass mehrere Konstrukte in der klinischen Entwicklung sind, die gegen unterschiedliche Strukturen auf Myelomzellen gerichtet sind. Eine Wirksamkeit ist auch dann zu erwarten, wenn bereits eine Therapie mit einem der anderen Konstrukte erfolgte. Die Nebenwirkungen scheinen, ähnlich wie bei der CAR-T-Zelltherapie, vor allem immunologischer Art zu sein, was eine anfängliche stationäre Überwachung von wenigen Tagen bei der ersten Verabreichung erfordert. In klinischen Studien werden bereits jetzt Patienten im weiteren Verlauf ambulant behandelt, sofern die erste Gabe gut vertragen wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sehr viele neue, erfolversprechende Therapieansätze in der klinischen Entwicklung sind. In 2021 ist mit neuen Zulassungen beim fortgeschrittenen Multiplen Myelom zu rechnen, nicht nur von neuen Kombinationen bereits bekannter Substanzen, sondern auch von CAR-T-Zell-Konstrukten.

MRD-Diagnostik

Im Bereich der MRD-Diagnostik wurden viele neue Ergebnisse vorgestellt, die es erlauben, MRD-Negativität besser einzuordnen [MRD = Minimale Resterkrankung]. Dr. Paula Rodriguez von der Universität Navarra konnte in einer gepoolten Analyse dreier Studien zeigen, dass die MRD-Negativität auch dann prognostisch relevant ist, wenn im Blut noch eine positive Immunfixation nachzuweisen ist. Die rückfallfreie Zeit (PFS) war bei entsprechenden Patienten nicht anders als bei Patienten mit negativer Immunfixation.

Dr. Stefania Oliva von der italienischen Studiengruppe konnte mit Ergebnissen aus der FORTE-Studie zeigen, dass MRD-Negativität unabhängig von der verwendeten Therapie und vom Zeitpunkt im Behandlungsverlauf zu einer besseren Prognose führt. Dies spricht erneut dafür, dass MRD-Negativität in Kürze zu einem weiteren Therapieziel wird.

Behandlung von Patienten mit Myelom-Frühform (Smoldering Myeloma)

In mehreren Beiträgen auf dem ASH-Kongress wurde gezeigt, dass Patienten mit einer Myelom-Frühform, die sich im weiteren Verlauf zu einem aktiven Myelom entwickelt, bereits typische Gen-Veränderungen eines aktiven Myeloms aufweisen. Bei Frühformen ohne Übergang in ein aktives Myelom war dies nicht der Fall. Entsprechende Untersuchungen könnten also dabei helfen zu entscheiden, welche Patienten mit einer Myelom-Frühform von einer Behandlung profitieren.

Durch eine frühzeitige Therapie könnten insbesondere Komplikationen, wie Knochenbrüche und Nierenversagen, aber auch Blutarmut, vermieden werden. Zu beachten ist bei solch einem Vorgehen allerdings, dass die Behandlung mit Nebenwirkungen einhergehen kann. Unter anderem wird die Infektanfälligkeit der Patienten erhöht. Aufgrund des nicht ausreichend bekannten Nutzen/Risiko-Verhältnisses sollten Patienten mit Myelom-Frühform möglichst im Rahmen von Studien behandelt werden. Die Ergebnisse einer solchen Studie wurden auf dem ASH-Kongress präsentiert. Bei der Mehrzahl der Patienten war nach intensiver Therapie die Krankheit auch mit sehr empfindlichen Methoden nicht mehr nachweisbar. Es bleibt zu hoffen, dass dieses gute Ansprechen lange anhält und vielleicht sogar zur Heilung führt.

Autorenkontakt

Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Dr. Raphael Lutz, Dr. Lukas John, Dr. Alexandra Poos und Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg,
E-Mail: annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de

Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen:

Autologe Blutstammzelltransplantation:

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosistherapie

CAR:

chimärer Antigenrezeptor

Immunmodulatoren (IMiDs):

im Rahmen der Myelom-Therapie Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid

Induktionstherapie:

Initial intensive Behandlung eines Tumors mit dem Ziel, ein möglichst vollständiges Ansprechen zu erreichen

MRD:

Minimale Resterkrankung (**M**inimal **R**esidual **D**isease)

Mutation:

Genveränderung. Mutationen, die nur im krebsartig veränderten Gewebe vorkommen, sind nicht erblich. Lediglich Mutationen, die in allen Zellen Körpers, also auch Ei- und Samenzellen vorkommen, sind erblich.

PFS:

Progression Free Survival, Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung, gemeint ist im Wesentlichen die rückfallfreie Zeit

Proteasomen-Hemmer:

Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib

Smoldering Myeloma:

to smolder [engl.] = schwelen, glimmern, glühen.
Frühform des Multiplen Myeloms