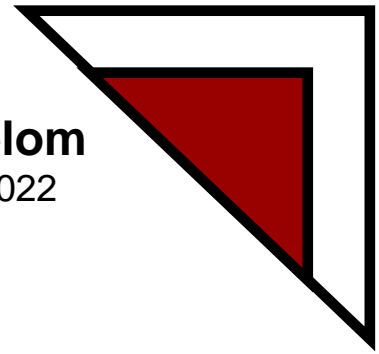




Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

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

**Multiples Myelom**  
ASH-Kongress 2022



## Neuigkeiten beim Multiplen Myelom Bericht vom ASH-Kongress 2022

*Dr. Jan Frenking, Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, DLH info 77/2023.*

**[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]**

Die 64. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) fand vom 10. bis zum 13. Dezember 2022 in New Orleans (USA) statt. Im Rahmen der internationalen Hybrid-Veranstaltung tauschten sich über 20.000 Ärzte und Wissenschaftler zu aktuellen Themen der klinischen und experimentellen Forschung bei hämato-onkologischen Erkrankungen aus. Das Multiple Myelom ist eine hämatologische Krebserkrankung, die auf eine Plasmazellentartung im Knochenmark zurückzuführen ist. Heutzutage ist diese Erkrankung in der Regel sehr gut behandelbar, jedoch ist ihr weiterer Krankheitsverlauf oft durch wiederkehrende Rückfälle und zunehmende Therapieresistenzen gekennzeichnet. Neue, insbesondere immuntherapeutische Ansätze führen zu einer kontinuierlichen Prognoseverbesserung. Diese bildeten daher einen der thematischen Schwerpunkte der ASH-Beiträge. Diese und weitere wichtige Erkenntnisse zum Thema Multiples Myelom werden im Folgenden von den Autoren zusammengefasst.

### Bispezifische Antikörper

Bispezifische Antikörper besitzen zwei Bindungsstellen, die gegen spezifische Oberflächenproteine gerichtet sind und eine Verbindung von körpereigenen Immunzellen (T-Lymphozyten) mit Myelom-Zellen bewirken.

Im Zuge der räumlichen Annäherung beider Zelltypen kommt es zur Immunzellaktivierung und Eliminierung der Myelom-Zellen.

Bispezifischer Antikörper	Zielstruktur
Alnuctamab	BCMA/CD3
Elranatamab	BCMA/CD3
Teclistamab	BCMA/CD3
Cevostamab	FcRH5/CD3
Talquetamab	GPRC5D/CD3

Die Arbeitsgruppe um Searle präsentierte Ergebnisse aus der Phase-1b-Studie „MajesTEC-2“. Diese untersucht das Sicherheitsprofil von **Teclistamab**, einem gegen BCMA und CD3 gerichteten bispezifischen Antikörper, in Kombination mit anderen Wirkstoffen bei Myelom-Patienten mit ein bis drei Vortherapien. Vorgestellt wurden Daten von 32 Patienten, die mit Teclistamab, Daratumumab und Lenalidomid („Tec-Dara-Len“) behandelt wurden. Die Gesamtansprechrate der auswertbaren Patienten lag bei 26 von 29 Patienten über beide Dosisstufen hinweg. Die häufigste Nebenwirkung war mit 81,3% ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), typischerweise einhergehend mit Fieber und ggf. Schüttelfrost. In 95% der Fälle trat es im ersten Zyklus mit ausschließlich mildem Schweregrad auf. Neurologische Ereignisse traten nicht auf. Weitere

häufige Nebenwirkungen waren Veränderungen des Blutbildes (insbesondere Neutropenie) und Infekte. Die vorläufigen Daten unterstreichen somit das therapeutische Potenzial von Teclistamab-haltigen Kombinationstherapien.

**Elranatamab** ist ein weiterer gegen BCMA und CD3 gerichteter bispezifischer Antikörper. Die Arbeitsgruppe um Bahlis stellte Ergebnisse aus der Phase-2-Studie „MagnetisMM-3“ vor, die die Verwendung von Elranatamab als Monotherapie bei 123 Patienten mit Myelom untersucht. Es ist anzumerken, dass sich bei ca. 25% der Patienten eine Hochrisikozytogenetik und bei ca. einem Drittel Myelombefall außerhalb des Knochenmarkes fand. Mit im Mittel fünf vorangegangenen Therapielinien handelte es sich somit um ein schwer zu behandelndes Patientenkollektiv. Dennoch wurde eine Gesamtansprechrate von 61% erreicht. Nebenwirkungen traten ähnlich häufig auf wie bei Teclistamab.

Die Arbeitsgruppe um Wong stellte die Ergebnisse einer Phase-1-Studie zu **Alnuctamab** vor. Hierbei handelt es sich um einen bispezifischen Antikörper, der eine doppelte Bindung an BCMA und eine einfache Bindung an CD3 eingeht. **Cevostamab** ist ein bispezifischer Antikörper, der über eine Bindung an FcRH5 und CD3 Myelom-Zellen bzw. T-Zellen zusammenführt und aktuell im Rahmen einer Phase-1-Studie untersucht wird. Mit diesen beiden Antikörpern werden ähnliche Ergebnisse erzielt wie mit Teclistamab und Elranatamab.

Abschließend soll insbesondere auf die Präsentation der Arbeitsgruppe um Chari hingewiesen werden. Die Kollegen zeigten Daten aus der Phase-1/2-Studie „MonumentAL-1“. Insgesamt 288 Patienten erhielten eine Therapie mit dem gegen GPRC5D gerichteten bispezifischen Antikörper **Talquetamab**. 143 Patienten wurden mit der wöchentlichen Dosis 0,4 mg/kg und 145 Patienten mit der zweiwöchentlichen Dosis 0,8 mg/kg behandelt. Es ist zu betonen, dass es sich ebenfalls um ein schwer zu behandelndes Patientenkollektiv mit zahlreichen Vortherapien und einem relevanten Anteil aggressiver Krankheitsverläufe handelte. Dennoch erreichten insgesamt 73% der Patienten ein Therapieansprechen. Der Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR) oder besser lag bei 29%. Häufige Nebenwirkungen waren auch hier das Zytokinfreisetzungssyndrom, außerdem Geschmacksstörungen und Blutbildveränderungen. Insbesondere

Haut- und Nagelveränderungen sowie Infektionen und verminderte Blutzellwerte traten ebenfalls häufig auf.

Mit der Entwicklung von bispezifischen Antikörpern, die sich gegen FcRH5, GPRC5D und andere Zielstrukturen richten, geht die Hoffnung einher, dass auch bei Patienten mit Rückfall nach vorangegangener BCMA-gerichteter Therapie (wie bestimmte bispezifische Antikörper oder auch CAR-T-Zelltherapie) zukünftig weitere attraktive Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Zudem wird deutlich, dass Kombinationstherapien mit bispezifischen Antikörpern zu einem weiteren Paradigmenwechsel führen könnten. Hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen liegt ein Augenmerk insbesondere auf der Vermeidung von Infektionen und der überschießenden Immunreaktion (CRS) zu Therapiebeginn.

### CAR-T-Zelltherapie

Bei der CAR-T-Zelltherapie werden T-Zellen aus dem Blut von Patienten gewonnen, genetisch verändert und schließlich mittels Infusion zurückgegeben. Durch die Ausbildung eines sogenannten chimären Antigenrezeptors (CAR) können diese veränderten T-Zellen Myelom-Zellen erkennen, binden und eliminieren. Die gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Produkte **Ide-Cel** und **Cilta-Cel** stellen mittlerweile eine gut etablierte Therapieform bei Patienten mit Multiplem Myelom in fortgeschrittenen Therapielinien dar und zeichnen sich durch eine gute Wirksamkeit und ein adäquates Sicherheitsprofil aus. Sowohl Ide-Cel als auch Cilta-Cel sind zugelassen nach mindestens 3 Vortherapien und die Verfügbarkeit nimmt mit dem Ausbau der Produktionskapazitäten stetig zu.

CAR-T-Zell-Produkt	Zielstruktur
Cilta-Cel	BCMA
Ide-Cel	BCMA
CC-98633 (BMS-986354)	BCMA
CC-95266 (BMS-986393)	GPRC5D

In aktuellen Studien werden nun insbesondere Konstrukte gegen andere Zielstrukturen und die Anwendung von CAR-T-Zellen in früheren Therapielinien untersucht. In diesem Zusammenhang ist beispielsweise der Vortrag der Arbeitsgruppe um Bal zu erwähnen. Vorgestellt wurden Daten aus einer Phase-1-Studie, die das gegen GPRC5D gerichtete CAR-T-Zell-Produkt **CC-95266 (BMS-986393)** bei Myelom-Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieli-

nien untersucht. 12 von 14 auswertbaren Patienten zeigten ein Therapieansprechen. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse zeigen Ähnlichkeit zu dem Nebenwirkungsprofil von bispezifischen Antikörpern, die gegen GPRC5D gerichtet sind. So fanden sich beispielsweise Haut- und Nagelveränderungen sowie Geschmacks- und Schluckstörungen.

Im Rahmen der KarMMa-2-Studie wurden unter anderem 37 Myelom-Patienten mit einem frühen Rückfall nach Standard-Erstlinien-therapie, welche eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation umfasste, mittels Ide-Cel behandelt. Auszüge aus den Studiendaten wurden von der Arbeitsgruppe um Usmani aufbereitet. Mit einer Gesamtansprechrate von 83,8% und einer MRD-Negativitätsrate von 85% (bezogen auf die in der MRD-Diagnostik auswertbaren Patienten) nach 6 Monaten zeigte sich eine sehr gute Wirksamkeit.

Ein potenzieller Nachteil der CAR-T-Zelltherapie gegenüber bispezifischen Antikörpern ist der aufwendige und kostenintensive Herstellungsprozess, der oft mehrere Wochen umfasst und die Gabe von überbrückenden Therapien notwendig macht. Eine beeindruckende Verkürzung der Herstellungszeit ist durch den sogenannten NEX-T-Prozess möglich. Ein Beispiel für ein resultierendes CAR-T-Zell-Produkt mit einer Herstellungszeit von 5-6 Tagen ist **CC-98633 (BMS-986354)**, welches im Rahmen einer Phase-1-Studie getestet wurde. Die Studiendaten wurden von der Arbeitsgruppe um Costa vorgestellt. Es wurde eine Gesamtansprechrate von 98,1% erzielt, wobei 29,6% der Patienten ein komplettes Ansprechen oder besser erreichten. Zudem zeigte sich ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil. Ein schwerwiegendes Zytokinfreisetzungssyndrom bzw. neurologische Nebenwirkungen fanden sich jeweils nur bei einem der 55 behandelten Patienten.

Zusammenfassend zeigen sich auf dem Gebiet der CAR-T-Zelltherapie mit der Etablierung von neuen Zielstrukturen und Herstellungsprozessen sowie der Anwendung in früheren Therapielinien beachtliche Fortschritte, sodass davon auszugehen ist, dass in wenigen Jahren der Einsatz auch bei weniger stark vorbehandelten Myelompatienten erfolgen wird.

### Weitere neuartige Therapieansätze

Neben der bereits angesprochenen Therapie mit bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zellen wurden weitere neuartige Therapieansätze thematisiert.

**Modakafusp Alfa** ist ein Fusionsprotein aus einem Botenstoff (Interferon alfa-2b) und einem Antikörperfragment. Das sog. „Immunzytokin“ ist in der Lage, CD38-positive Myelomzellen zu binden und den Zelltod auszulösen. Ergebnisse einer Phase-1/2-Studie zur Untersuchung der geeigneten Dosis, Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Multiplem Myelom wurden von der Arbeitsgruppe um Vogl vorgestellt. 30 Patienten mit mindestens drei vorangegangenen Therapielinien wurden mit dem vierwöchentlich verabreichten Medikament behandelt. In diesem Patientenkollektiv wurde eine Gesamtansprechrate von 43% verzeichnet. An relevanten Nebenwirkungen sind insbesondere Blutbildveränderungen und Infusionsreaktionen zu nennen. Der Wirkstoff könnte möglicherweise als Überbrückungstherapie oder als Behandlungsansatz bei Patienten mit Therapieresistenzen nach BCMA-gerichteter Vortherapie Einzug in den klinischen Alltag halten.

**Mezigdomid** gehört zur Gruppe der neuen, als Tablette verabreichten Cereblon-modulierenden Substanzen (CELMoD), die als Weiterentwicklung der bekannten Medikamente Lenalidomid und Pomalidomid angesehen werden können. Im Rahmen der laufenden Phase-1/2-Studie CC-92480-MM-001 wurde Mezigdomid allein oder in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit Multiplem Myelom untersucht. Daten aus dieser Studie wurden von der Arbeitsgruppe um Richardson vorgestellt. Untersucht wurden 101 Patienten mit zahlreichen Vortherapien, von denen ca. ein Drittel bereits eine gegen BCMA gerichtete Therapie erhalten hatte. Erreicht wurde eine Gesamtansprechrate von 39,6%. Häufige unerwünschte Ereignisse mit einem höheren Schweregrad umfassten verminderte Blutzellwerte und Infekte. Die Rate an höhergradigen, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen war vergleichsweise gering. Weitere Studien werden insbesondere das Potenzial von Mezigdomid als Bestandteil von Kombinationstherapien untersuchen.

## **Erstlinientherapie bei älteren Patienten**

Die Mehrheit der Patienten mit neu-diagnostiziertem Multiplem Myelom ist über 65 Jahre alt. Ein nicht unwesentlicher Anteil erfüllt die Kriterien der sog. „Frailty“, was mit körperlicher Gebrechlichkeit übersetzt werden kann. Bei dieser Patientengruppe muss besonders sensibel der mögliche Nutzen mit den Risiken der Therapie abgewogen werden. Im Rahmen der Phase-3-Studie „IFM2017\_03“ wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Daratumumab, Lenalidomid und 2 Zyklen Dexamethason mit der Einnahme von Lenalidomid und Dexamethason (fortlaufend) bei insgesamt 295 Patienten mit einem mittleren Alter von 81 Jahren verglichen. Der entsprechende ASH-Beitrag wurde von der Arbeitsgruppe um Manier präsentiert. Die Gesamtansprechrate der Daratumumab-Kombination lag bei 89% im Vergleich zu 77% unter Lenalidomid/Dexamethason. Obwohl die Daratumumab-Kombination mit einer höheren Rate an Blutbildveränderungen einherging, war die Rate an schweren Infektionen und die Rate an nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen vergleichbar. Die Kombination Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason (2 Zyklen) stellt somit ein sicheres und wirksames Therapieschema bei älteren und gebrechlichen Patienten dar.

## **Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation**

Abschließend wird auf einen Vortrag der Arbeitsgruppe um Pawlyn eingegangen. Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie wird standardmäßig bei Patienten nach Hochdosis-therapie und autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Die aktuell empfohlene, durchgehende Einnahme bis zum Wiederauftreten der Erkrankung und das potenzielle Nebenwirkungsspektrum von Lenalidomid führen im klinischen Alltag bei Patienten oft zu Verunsicherung und reduzierter Therapietreue. Für die behandelnden Ärzte stellt sich die Frage, welche Subgruppen von Patienten besonders von der Erhaltungstherapie profitieren und ob möglicherweise eine risikoangepasste Einnahmedauer definiert werden kann. Die Studie „UK NCRI Myeloma XI“ umfasste unter anderem 1248 Patienten, die nach Abschluss der Hochdosisphase entweder eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie bekamen oder nur beobachtet wurden. Generell ist festzuhalten, dass die Erhaltungstherapie auch nach mehreren

Jahren mit einem deutlichen Vorteil hinsichtlich der Dauer bis zum Wiederauftreten der Erkrankung (PFS) assoziiert war. Dies gilt sowohl für Patienten mit Standard- als auch Hochrisiko-Myelom. Im weiteren Verlauf deutete sich nach 3 Jahren jedoch zumindest bei Patienten mit MRD-Negativität nach der Transplantation ein Nachlassen dieses Effektes an. Weitere Studien sind notwendig, um die optimale Einnahmedauer in Abhängigkeit von Patienten- und Krankheitsmerkmalen bestimmen zu können.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass es derzeit erhebliche Fortschritte bei der Therapie des Multiplen Myeloms gibt, insbesondere auf dem Gebiet der Immuntherapien. Es bleibt zu hoffen, dass durch die Kombination von etablierten und neuen Therapieansätzen eine Heilung der Erkrankung in greifbare Nähe rückt.

## **Autorenkontakt**

Dr. Jan Frenking und Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Heidelberger Myelomzentrum, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg,  
E-Mail: [anja.kunze@med.uni-heidelberg.de](mailto:anja.kunze@med.uni-heidelberg.de)

## **Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen**

### **Allogene Stammzelltransplantation:**

Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender

### **Antigen:**

Struktur, die dem Körper „fremd“ erscheint und das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern anregt.

### **Autologe Stammzelltransplantation:**

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosis-therapie

### **Bispezifische Antikörper:**

Antikörper mit zwei Bindungsstellen, die gegen spezifische Oberflächenproteine gerichtet sind und eine Verbindung von körpereigenen Immunzellen (T-Lymphozyten) mit Tumorzellen bewirken

**CAR:**

chimärer Antigenrezeptor

**CAR-T-Zelltherapie:**

Die CAR-T-Zelltherapie ist eine Krebsimmuntherapie, bei der die T-Zellen des Patienten entnommen und gentechnisch so verändert werden, dass sie nach Rückgabe in den Patienten Krebszellen erkennen und abtöten können.

**CD38-Antikörper:**

Daratumumab, Isatuximab

**Chimäre:**

Organismus aus genetisch unterschiedlichen Zellen

**CRS:**

Cytokine Release Syndrom (Zytokinfreisetzungssyndrom)

**Erhaltungstherapie:**

Therapie zur Erhaltung des durch die vorangegangene Behandlung erreichten Therapieerfolges

**Frailty:**

Gebrechlichkeit

**Immunmodulatorische Arzneimittel:**

Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid

**Inhibitor:**

Hemmstoff

**Lymphozyten:**

bestimmte weiße Blutkörperchen; unterschieden werden B- und T-Lymphozyten

**Maligne:**

bösartig

**Monotherapie:**

Behandlung mit nur einer Substanz

**MRD:**

Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)

**Neutropenie:**

Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten)

**PFS:**

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

**Phase 1-, 2-, 3-, 4-Studie:**

Neue Arzneimittel durchlaufen in ihrer Entwicklung verschiedene, aufeinander aufbauende Studienphasen

**Proteasom-Inhibitoren:** Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib

**Refraktär:**

Kein (ausreichendes) Ansprechen auf die Therapie oder Krankheitsfortschreiten während der Therapie

**Rezidiv:**

Rückfall

**T-Zellen:**

andere Bezeichnung für T-Lymphozyten; siehe auch Lymphozyten

**Zytogenetik:**

Mikroskopische Untersuchung von Zahl und Aufbau der Chromosomen

**Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS):**

Überschießende Immunreaktion, die mit Symptomen wie unter anderem Fieber und Schüttelfrost einhergeht.

**Zytopenien:**

Verminderte Blutzellwerte