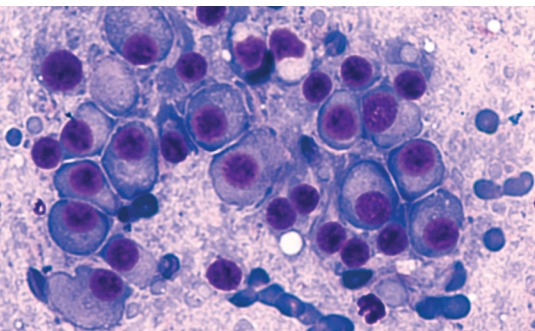


Multiples Myelom

Neue Therapiestrategien in der Erstlinie und in der Rezidivsituation



Das Jahr 2019 ist geprägt von einer ganzen Reihe großer Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom. Was in der Erstlinientherapie neu ist, welche Möglichkeiten es aktuell in der Rezidivtherapie gibt und was die MRD-Diagnostik tatsächlich für die Therapieentscheidung bringt.

Dr. med. Hans Salwender, Hamburg

Erstlinienbehandlung für ältere Patienten

Mittlerweile gibt es drei neue zugelassene Therapieschemata für ältere Patienten bzw. für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind. Dabei handelt es sich um das Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason-Regime (VRd), das Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednison-Regime (D-VMP) und das Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason-Regime (D-Rd).

Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason (VRd)

In der **SWOG 0777-Studie** erhielten alle Patienten eine Dauertherapie mit Lenalidomid und Dexamethason bis zum Progress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Randomisiert erhielt die Hälfte der Patienten zusätzlich über 24 Wochen Bortezomib in der Standarddosis – aufgrund des Beginns der Studie vor ca. 10 Jahren noch intravenös.

Diese Studie war nicht explizit für ältere Patienten konzipiert, sondern für Patienten, bei denen, insbesondere in den USA, zunächst keine Hochdosistherapie geplant war (*Durie et al. Lancet 2017*). In dem Kombinationsarm aus Bortezo-

mib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) waren nur 38% der Patienten über 65 Jahre.

Die für die Therapie älterer Patienten entscheidende Neuigkeit war eine Subgruppenanalyse beim ASH-Kongress im vergangenen Jahr. Hierbei zeigte die Studiengruppe eine Analyse nach Patientenalter. Es fand sich bei Patienten über 65 Jahre ein progressionsfreies Überleben (PFS) im VRd-Arm von 34 Monaten im Vergleich zu 24 Monaten mit Lenalidomid/Dexamethason (Rd). Das Hauptproblem in dieser Studie war eine hohe Rate an Polyneuropathien Grad 3/4 von 33%. Dieses war dem Umstand geschuldet, dass die Patienten das Bortezomib noch intravenös erhielten.

Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednison (D-VMP)

Als zweite Zulassung zur Erstlinienbehandlung bei älteren Patienten erfolgte die Kombination aus Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP).

In der sogenannten **ALCYONE-Studie** (*Mateos et al. NEJM 2017*) erhielten die

Patienten entweder das VMP-Regime über 1 Jahr (im ersten 6-Wochen-Zyklus das Bortezomib 2x pro Woche und in den übrigen 8 Zyklen das Bortezomib nur noch 1x pro Woche). Im anderen Studienarm wurde zu diesem Regime das Daratumumab als Dauertherapie bis zum Progress hinzu ergänzt. Das heißt, Patienten erhielten nach einem Jahr VMP plus Daratumumab nur noch den Antikörper als Monotherapie.

Es zeigte sich ein hervorragendes Ansprechen mit einer MRD-Negativitätsrate von 27% gegenüber 7% unter VMP allein. Das PFS zeigte eine Hazard-Ratio von 0,43 und ein medianes PFS für D-VMP, bei der aktualisierten Analyse, von 36,4 Monaten (*ASH 2019*).

An Nebenwirkungen auffallend war, dass trotz vergleichbarer Neutropenie-Rate die Rate an Pneumonien im Daratumumab-Kombinationsarm höher lag, wenn auch nur um ca. 8%. Diese etwas erhöhte Rate an Infektionen führte nicht zu einer erhöhten Anzahl von Todesfällen. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten über 75 Jahre oder mit einer mäßigen Niereninsuffizienz in

gleichem Maße profitieren wie Patienten unter 75 Jahren oder mit normaler Nierenfunktion.

Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason (D-Rd)

Für Kollegen, die die fortgesetzte Gabe von Bortezomib und Melphalan über 1 Jahr ablehnen, bietet sich aktuell als neue Zulassung die Kombination aus Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) an. Diese Dreierkombination ist als Dauertherapie bis zum Progress geplant (*MAIA-Studie; Facon et al. NEJM 2019*). Die bisherigen Effektivitätsanalysen sind sehr erfreulich, mit einer ebenfalls hohen Rate an MRD-Negativität für D-Rd von 24% gegenüber 7% für Rd. Für das PFS wurde der Median im Standardarm mit ca. 34 Monaten erreicht, was für die Zweierkombination für sich genommen bereits ein sehr gutes Ergebnis darstellt. Im D-Rd-Arm betrug das PFS nach 36 Monaten noch 68% (*ASH 2019*). Auch in dieser Studie zeigte sich eine mäßig erhöhte Rate an Infektionen, die nicht zu einer erhöhten Todesfallrate führte. ■

Erstlinientherapie jüngerer Patienten

■ Nachdem die Hinzunahme des CD38-Antikörpers Daratumumab in die Erstlinienbehandlung von älteren Patienten einen erheblichen Fortschritt erbrachte, stellte sich nun die Frage, ob der Antikörper in der Erstlinienbehandlung für junge Patienten, einschließlich Hochdosistherapie, einen vergleichbaren positiven Effekt hat.

In der **CASSIOPEIA-Studie** (*Moreau et al. Lancet 2019*) erhielten die Patienten vor der Hochdosistherapie und autologen Blutstammzelltransplantation vier Zyklen Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd), und nach der Hochdosistherapie zwei weitere Zyklen dieses Regimes. Randomisiert erhielt die Hälfte der Patienten zusätzlich Daratumumab. Es wurden nochmals höhere MRD-Negativitätsraten präsentiert als bei Patienten ohne Hochdosistherapie. Für die Viererkombination zeigte sich eine MRD-Negativität bei 64% der Patienten im Vergleich zu 44% mit VTd und

Dr. med.
Hans Salwender
Asklepios Klinik
Hamburg Altona



Hochdosis allein. Nach 18,8 Monaten Follow-up zeigte sich ein Unterschied im PFS von 93% versus 85%, mit einer Hazard ratio von 0,47. Das heißt, auch in der Kombination mit einer Standard-Erstlinienbehandlung für junge Patienten zeigt sich ein Zusatznutzen durch den CD38-Antikörper. Dies betrifft die meisten Subgruppen, auch wenn der Zusatznutzen bei Patienten mit Hochrisikogenetik weniger deutlich war als in den meisten anderen Subgruppen. Da auch hier in Kürze mit der Zulassung in Deutschland gerechnet wird, muss sich zeigen, wie dieses Regime angenommen wird, da – im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern – das VTd-Regime, mit zwei neurotoxischen Substanzen, in Deutschland weniger häufig verwendet wird. ■

Neuigkeiten im Rezidiv

■ In der Rezidiv-Situation wurden in den vergangenen Monaten eine Reihe von Kombinationen mit Pomalidomid präsentiert, die zum Teil mittlerweile ebenfalls zugelassen wurden.

Als erstes sei die **OPTIMISMM-Studie** erwähnt, in der alle Patienten bis zum Progress Bortezomib und Dexamethason (Vd) erhielten, und die Hälfte der Patienten hierzu randomisiert Pomalidomid (PVd) (*Richardson et al. Lancet Oncol 2019*). Das PFS wurde durch die Hinzunahme von Pomalidomid von 7,1 auf 11,2 Monate verlängert. Bei Patienten, die nur eine vorangegangene Therapie hatten, betrug das PFS unter PVd sogar 20,73 Monate im Vergleich zu 11,63

Monaten unter Bortezomib/Dexamethason allein. Wichtigste Nebenwirkungen > Grad 3 waren Neutropenie mit 42% im PVd- und 9% im Vd-Arm. Die Thrombozytopenie-Rate unter beiden Therapien war vergleichbar. Zusätzlich zeigt sich eine Rate an Grad-3/4-Infektionen von 31% versus 18%.

Während das PVd-Regime seinen größten Nutzen somit im ersten Rezidiv zeigt, stellt sich die Situation bei einer anderen Pomalidomid-Kombination anders dar. In der Studie **Eloquent 3** (*Dimopoulos et al. NEJM 2018*) erhielten die Patienten Pomalidomid und Dexamethason (Pd) bis zum Progress und randomisiert zusätzlich Elo-

tuzumab (EPd). Eine Besonderheit der Elotuzumab-Gabe hierbei war, dass nach anfänglicher Standarddosis, ab dem 3. Zyklus, Elotuzumab in einer Dosis von 20mg/kg alle 4 Wochen (und nicht wie sonst 10mg/m² alle 2 Wochen) verabreicht wird. In dieser Studie waren fast drei Viertel der Patienten refraktär auf ein Imid und einen Proteasom-inhibitor. Dennoch wurde durch die Dreierkombination das media-

So gekennzeichnete Artikel finden Sie auch auf www.aerztliches-journal.de/publikationen



ne PFS von 4,7 auf 10,3 Monate verlängert. Das Besondere hierbei war, dass dieser positive Effekt auch über die 4. Therapielinie hinaus mit vergleichbarem PFS-Wert fortbestand.

Späteres Rezidiv: CAR-T-Zell-Therapie

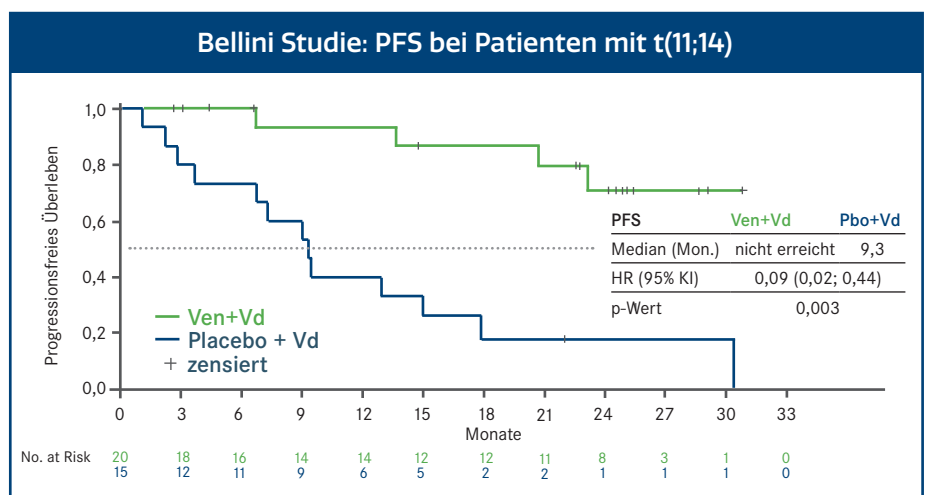
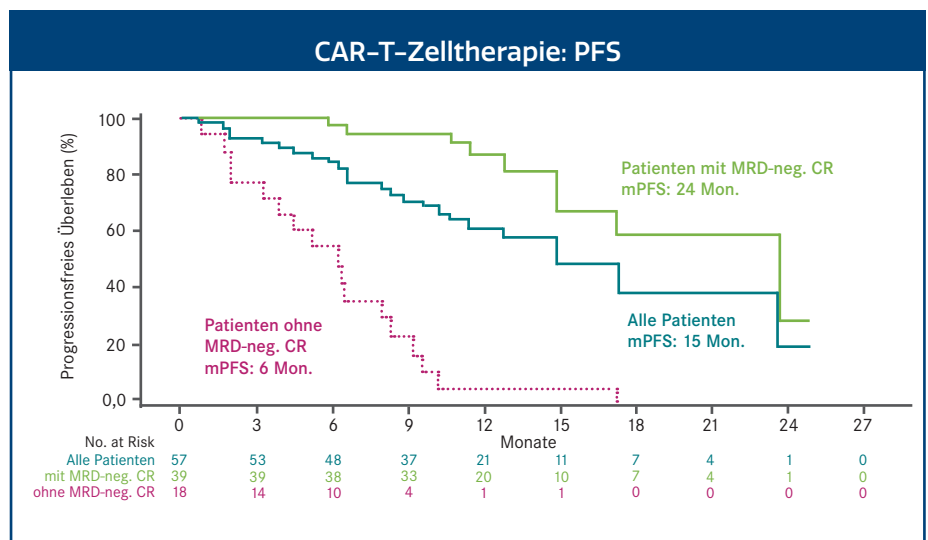
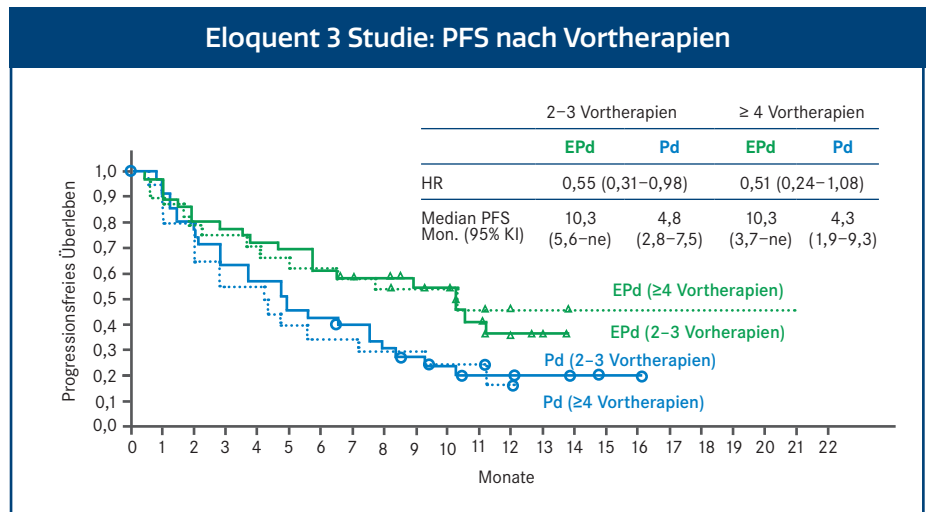
Nachdem in den letzten 2 Jahren eine große Euphorie um die CAR-T-Zell-Therapien auch bei multiplem Myelom entbrannte, (insbesondere bei solchen, die gegen das BCMA-Antigen gerichtet sind), stellte sich zuletzt eine gewisse Ernüchterung ein. Es zeigte sich wiederholt, dass auch in späten Therapielinien mit einer CAR-T-Zell-Therapie hervorragende Ansprechraten erreicht werden konnten. Allerdings waren diese Remissionen nicht von langem Bestand. So zeigte sich z.B. in der chinesischen Studie von *Zhao et al. (ASH 2018)* in 68% der Patienten mit 3 Vortherapien eine MRD-Negativität, aber das mittlere PFS aller Patienten betrug nur 15 Monate und das der MRD-negativen Patienten 24 Monate.

Hier werden sich möglicherweise andere BCMA-gerichtete Therapien eher durchsetzen, wie Antibody-Drug-Konjugate oder bispezifische Antikörper.

Kombination mit Venetoclax

Eine weitere komplett neue Therapie im Rezidiv könnte die Kombination aus Venetoclax, Bortezomib und Dexamethason darstellen. In der **BELLINI-Studie** (*Kumar et al. EHA 2019*) erhielten die Patienten Bortezomib und Dexamethason (Vd) bis zum Progress oder hierzu randomisiert zusätzlich Venetoclax (Ven+Vd). Das progressionsfreie Überleben war mit der Dreierkombination beeindruckend von 11,5 auf 22,4 Monate verlängert.

Überraschenderweise war das Gesamtüberleben (zumindest in der frühen Analyse) im Verum-Arm schlechter als im



Standard-Arm. Beim Update der Daten (*Kumar et al. IMW 2019*) hatten sich die OS-Kurven angenähert und es zeigte sich nur noch eine nicht signifikante Erhöhung der Todesfälle im Venetoclax-Arm von 26% versus 20%. In der Subgruppe der Patienten mit einer Translo-

kation t(11;14) ergab sich ein nochmals höherer Nutzen für die Dreierkombination mit einer Hazard ratio von 0,09 im progressionsfreien Überleben und einem positiven Trend für das OS, der sich aktuell beim ASH 2019 bestätigt hat (*Harrison SJ et al.*).

Stellenwert der MRD-Diagnostik

■ Nach wie vor ein großes und viel diskutiertes Thema ist die MRD-Diagnostik. Auch hierbei ist die Euphorie in den vergangenen Jahren extrem hoch. Die MRD-Negativität wurde quasi als Marker für die Heilung der Patienten gehandelt. Eine Reihe von Studien hat die MRD-Negativität deshalb bereits als primären Endpunkt. In den vergangenen Monaten gab es jedoch eine Reihe von auch kritischen Studienergebnissen bzw. kritischen Äußerungen zu dem Thema MRD-Diagnostik.

Unterschiedliche Methoden – unterschiedliche Ergebnisse

In der **CASSIOPEIA-Studie**, siehe oben, wurden die verschiedenen Methoden zur MRD-Diagnostik verglichen (Next Generation Sequencing/NGS und Next Generation Flow/NGF). Hier zeigte sich, dass es in ca. 20% der Patienten keine Übereinstimmung zwischen den Methoden gab. In einigen Fällen war NGS positiv und NGF negativ und bei anderen Patienten umgekehrt. Das heißt, bereits bei der Methodenauswahl ergeben sich große Unterschiede im Ergebnis.

Das nächste Problem ist, dass mit einer Knochenmark-basierten Diagnostik extramedulläre Herde nicht auffindbar sind. Man müsste somit diese Diagnostik mit einer PET oder ähnlichem ergänzen. Hier stellt sich bereits die nächste Frage, wie häufig diese Untersuchung, die mit einer Strahlenbelastung einhergeht, wiederholt werden soll. Per se sind die Bestimmungszeitpunkte von größter Relevanz für das Ergebnis (nach 4 Zyklen einer wirksamen Therapie werden mehr Patienten MRD-negativ sein als nach 2 Zyklen), aber andererseits sind diese nicht allgemein festgelegt bzw. den präsentierten Studienergebnissen nicht (immer) zu entnehmen.

Ein weiteres Problem ist die Proben-Analyse, wenn aus einer Knochenmark-

Punktion mehrere Blutröhrchen für verschiedene Untersuchungen entnommen werden und bei den letzten Proben nur noch wenige Plasmazellen vorhanden sind. Dann ergibt sich die Frage, zu welchem Remissions-Zeitpunkt die MRD-Diagnostik durchgeführt wurde.

Ursprünglich ging man davon aus, dass die MRD-Negativität die Steigerung der kompletten Remission ist. In der CASSIOPEIA-Studie zeigte sich aber nun, dass ca. die Hälfte der Patienten,



In dieser sehr spannenden Zeit der fortgesetzten Verbesserung der Therapieergebnisse und der regelmäßigen Entwicklung neuer Therapien bleiben doch einige Fragen offen. Dennoch, auch dieses Jahr gab es eine ganze Reihe großer Fortschritte für unsere Patienten, sei es für ältere oder für jüngere Patienten die für eine Hochdosis-Therapie geeignet sind.

die MRD-negativ waren, keine klassische komplette Remission hatten.

Wenn nun aber nur Patienten mit einer kompletten Remission untersucht werden, z.B. aus ökonomischen Gründen oder um die Anzahl schmerzhafter Knochenmark-Punktionen zu reduzieren, würde man diese Patienten mit MRD-Negativität bei serologisch lediglich sehr guter partieller Remission übersehen.

Zusätzlich zeigt sich in verschiedenen Studien, dass bereits das Erreichen einer kompletten Remission daran scheitern kann, dass bestimmte Untersuchungen fehlen, z.B. 24-h-Sammelurin oder KM-Punktion. Das heißt, der Patient ist möglicherweise in kompletter Remission, aber da ein Befund fehlt, ist er nicht als komplette Remission zu werten. Dieses Problem betraf in einigen Studien einen relevanten Anteil der Patienten.

Konsequenz für die Therapiewahl fraglich

Meines Erachtens stellt aber das weitaus größte Problem dar, dass wir keine mit Daten belegten Aussagen treffen können, wie wir mit welchem MRD-Ergebnis auch immer umgehen sollen. Das Bauchgefühl sagt am ehesten, dass Patienten die eine MRD-Negativität erreichen, auf weitere Therapie verzichten können. Die Ergebnisse z.B. in der Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Hochdosis-Therapie lassen aber etwas ganz anderes vermuten. Hier profitierten die Patienten am meisten, die die beste Remission hatten (komplette Remission). Andererseits würde nach dem o.g. meistens per se eine MRD-Diagnostik bedeuten, dass der Patient bereits in einer kompletten Remission ist (sonst hätte man die Diagnostik nicht veranlasst). Wenn der Patient in dieser Situation MRD-positiv ist, konnte durch die bisherige Therapie doch immerhin eine komplette Remission erreicht werden!

Ob in dieser Situation ein Therapiewechsel wirklich eindeutig bessere Ergebnisse bringt, müsste erst durch Studien belegt werden. Insgesamt können wir somit weder für Patienten mit MRD-Negativität noch für Patienten mit MRD-Positivität guten Gewissens Therapieentscheidungen fällen. Benötigt werden deshalb Studien, die für jede dieser Situationen einen randomisierten Vergleich anstellen zu Dosis-Eskalation, Dosis-Deeskalation, Therapiefortführung oder Therapieende. ■

*Dr. med. Hans Salwender
Sektionsleiter Multiples Myelom,
Asklepios Tumorzentrum Hamburg,
AK Altona und St. Georg
E-Mail: h.salwender@asklepios.com*