

Multiples Myelom

Immunmodulatoren sind neue Hoffnungsträger nach starker Vorbehandlung

Für Patienten mit fortgeschrittenem multiplem Myelom ist das Angebot an Therapieoptionen nach einem Versagen von Bortezomib und/oder Lenalidomid begrenzt; die Prognose in dieser Situation ist düster. Neue Ansätze, darunter monoklonale Antikörper oder die Kombination aus Pomalidomid und tief dosiertem Dexamethason, erweitern hier das Spektrum und scheinen auch bei älteren Patienten einsetzbar zu sein.

Auf dem Gebiet des multiplen Myeloms wurden am diesjährigen EHA-Kongress einige interessante Arbeiten präsentiert, die sich mit neuen Behandlungsmöglichkeiten bei rezidierten und/oder therapierefraktären Patienten beschäftigten. Eine dieser Studien, ELOQUENT-2, befasste sich mit Elotuzumab, einem neuen monoklonalen Antikörper.

Elotuzumab: duale Wirkung beim multiplen Myelom

Bei Elotuzumab handelt es sich um den ersten monoklonalen Antikörper seiner Art: Er ist gegen das Protein SLAMF7 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7) gerichtet, das auf natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und Myelomzellen exprimiert wird. Der humanisierte IgG1-Antikörper verfügt über einen dualen Wirkmechanismus. Zum einen führt seine Bindung an SLAMF7 der NK-Zellen zu deren Aktivierung (1, 2). Zum anderen bindet er an die Oberfläche maligner Plasmazellen und macht es den aktivierten NK-Zellen dadurch möglich, sie zu erkennen und ihre Apoptose zu induzieren (1). In einer Studie der Phase Ib/II zeigte Elotuzumab, kombiniert mit Lenalidomid/Dexamethason (Ld), bei Patienten mit einem rezidierten/refraktären multiplen Myelom (RRMM) hohe Ansprechraten und einen Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) (3).

Die Phase-III-Studie ELOQUENT-2 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Elotuzumab plus Ld (ELd) im Vergleich zu Ld (4). Es wurden bisher insgesamt 646 RRMM-Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (median 2 Vortherapien) im Verhältnis 1:1 (ELd bzw. Ld) randomi-

siert. 35% der Patienten waren gegenüber ihrer letzten Therapie refraktär. Auch Hochrisikopatienten mit del(17p) oder t(4:14) konnten teilnehmen (32% bzw. 9% der Patienten). Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen bis zur Progression oder bis zu inakzeptabler Toxizität. Die primären Endpunkte waren PFS und Gesamtansprechrate (ORR). Prof. Meletios Dimopoulos, Athen/Griechenland, stellte nun in Wien die Resultate einer vordefinierten Interimsanalyse vor:

Erste positive Phase-III-Studie mit immuntherapeutischem Antikörper

Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs (4. November 2014) standen 35% der Patienten im ELd-Arm und 21% im Ld-Arm weiterhin unter Therapie. Zu einem Abbruch der Behandlung kam es hauptsächlich aufgrund einer Krankheitsprogression (42% im ELd-Arm, 47% im Ld-Arm). Nach einem medianen Follow-up von 24 Monaten zeigte der ELd-Arm gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant höhere PFS-Rate (Abbildung 1). Das

mediane PFS lag in der Gruppe mit ELd bei 19,4 Monaten versus 14,9 Monaten im Vergleichsarm. Der Nutzen der Behandlung in Bezug auf das PFS blieb auch in den wichtigsten Subgruppen erhalten. Die ORR lag bei 79% im ELd-Arm (bzw. bei 66% im Ld-Arm) ($p = 0,0002$) (Abbildung 1).

Zu den Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 bei > 15% der Patienten gehörten Neutropenie (25% vs. 33%) und Anämie (15% vs. 16%). Infektionen (alle Grade) traten bei 81% der Patienten unter ELd und bei 74% der Patienten unter Ld auf. Die in Bezug auf die Exposition korrigierte Infektionsrate war in beiden Armen gleich. Infusionsbezogene Reaktionen traten bei 10% der Patienten mit ELd auf (vorwiegend Grad 1 und 2).

Prof. Dimopoulos meinte zum Schluss seiner Präsentation: «Dies ist die erste positive randomisierte Phase-III-Studie mit einem immuntherapeutischen Antikörper bei rezidierten/refraktären Myelompatienten. Sie repräsentiert die höchste Stufe an Evidenz für diese neue Option.» Derzeit läuft ein Follow-up zur Erfassung des Langzeiteffekts der Behandlung.

Daratumumab bei stark vorbehandelten Patienten

Zu Daratumumab, einem Anti-CD38-Antikörper, wurden die Resultate der offenen, internationalen, randomisierten,

Elotuzumab, kombiniert mit Lenalidomid/Dexamethason, verbessert signifikant das PFS sowie die ORR

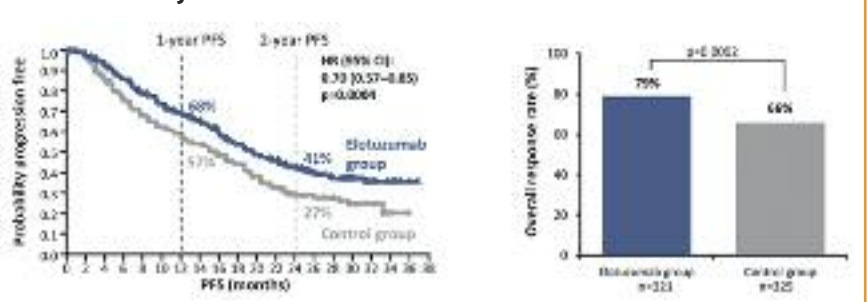


Abbildung 1: ELOQUENT-2-Studie: Elotuzumab, kombiniert mit Lenalidomid und Dexamethason, verbessert das progressionsfreie Überleben (PFS; links) und die Gesamtansprechrate (ORR; rechts) im Vergleich zu Lenalidomid/Dexamethason signifikant (4).

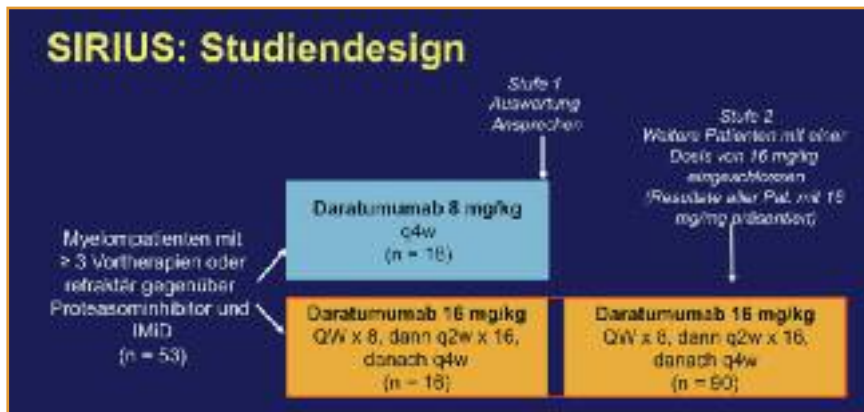


Abbildung 2: Design der Phase-II-Studie SIRIUS (5): Daratumumab bei stark vorbehandelten Myelompatienten

Abkürzungen: IMiD = immunomodulatory drug; MM = multiple myeloma; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PI = proteasome inhibitor; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks; QW = once weekly.

multizentrischen Phase-II-Studie SIRIUS präsentiert (5). In dieser Studie wurde der Antikörper bei stark vorbehandelten Myelompatienten eingesetzt; die Patienten hatten bereits mindestens 3 Vortherapien erhalten (inkl. Proteasom-inhibitor [PI] und IMiD) oder waren doppelt therapierefraktär (gegenüber PI und IMiD). Die Behandlung mit Daratumumab erfolgte in zwei Stufen (Abbildung 2).

Beim EHA-Jahrestreffen wurden die Daten von 106 Patienten präsentiert, die mit 16 mg/kg behandelt worden waren. Sie hatten im Median 5 Vortherapien erhalten. Bei 80% der Patienten war eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt worden. 75% der Patienten wiesen ein ISS-Stadium von 2 oder höher auf. Gesamthaft waren 96% der Patienten gegenüber der letzten Vortherapie refraktär, 95% waren gegenüber ihrer letzten PI- und IMiD-Behandlung refraktär.

Die ORR lag schliesslich bei 29,2%. Bei 3 Patienten wurde ein stringentes komplettes Ansprechen festgestellt, 10 wiesen ein sehr gutes partielles Ansprechen und 18 ein partielles Ansprechen auf. Die ORR war in den verschiedenen klinisch relevanten Subgruppen konsistent. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 7,4 Monate, die mediane Zeit bis zur Progression 3,7 Monate. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde «noch nicht erreicht». Das geschätzte 1-Jahres-OS liegt bei 65%. Nach einem medianen Follow-up von 9,4 Monaten sind 45,2% der Responder (14/31) weiterhin unter Therapie.

Als Nebenwirkungen der Behandlung (> 20%) wurden Fatigue (39,6%), Anämie (33%), Übelkeit (29,2%), Thrombozytopenie (25,5%), Rückenschmerzen (22,6%), Neutropenie (22,6%) und Husten (20,8%) registriert. Infusionsassoziierte Reaktionen (IRR) traten bei 42,5% der Patienten auf und waren hauptsächlich vom Grad 1 und 2 (> 90% im ersten Zyklus). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer IRR ab. Bei 5 Patienten (4,7%) kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund einer Nebenwirkung, keines der Ereignisse wurde jedoch von den Prüfern der Prüfmedikation Daratumumab zugeschrieben.

Damit zeigte die Daratumumab-Monotherapie (16 mg/kg) bei dieser stark vorbehandelten Population eine bedeutende und anhaltende Aktivität mit tiefem Ansprechen und einem günstigen Sicherheitsprofil.

Pomalidomid und tief dosiertes Dexamethason

Als Poster wurden mehrere Arbeiten im Zusammenhang mit der Phase-IIIb-Studie STRATUS (MM-010) vorgestellt. Diese einarmige Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des IMiD Pomalidomid (Imnovid®; POM, 4 mg), kombiniert mit tief dosiertem Dexamethason (LoDEX, 40 mg bei < 75 J., 20 mg bei > 75 J.), bei refraktären rezidivierten und refraktären Patienten (6). An der bisher grössten Studie zu dieser Kombination bei stark vorbehandelten Patienten nahmen 91 Zentren in 19 eu-

ropäischen Ländern teil. Bis Januar 2015 wurden insgesamt 676 Patienten mit dieser Strategie behandelt. Dabei zeigte sich, dass die ORR, das PFS und OS unabhängig von der Vortherapie ausfielen, auch bei Patienten, die gegenüber Lenalidomid und/oder Bortezomib refraktär waren. Das Nebenwirkungsprofil war mit demjenigen der pivotalen POM-Studien vergleichbar.

In einem weiteren Poster wurden die Resultate der Kombination POM/LowDex bei verschiedenen Altersgruppen miteinander verglichen (7). POM, kombiniert mit LoDEX, erwies sich dabei unabhängig vom Alter (< 65 J. vs. > 65 J. und < 70 J. vs. > 70 J.) als gut wirksam und verträglich. Das mediane PFS (4,2 bis 4,7 Monate) und die mediane ORR (32–34%) waren mit den Resultaten der bisherigen Phase-III-Studien zu POM/LoDEX vergleichbar. Das Sicherheitsprofil und die Pomalidomid-Dosis-Intensität waren über alle Altersgruppen ähnlich und ebenfalls im Einklang mit den bisher vorliegenden Resultaten.

Die Autoren beider Arbeiten kamen zum Schluss, dass die Kombination POM/LoDEX bei Lenalidomid- und/oder Bortezomib-refraktären Patienten zu den Standardtherapien gehören sollte. Eine POM-Startdosis von 4 mg erschien ihnen dabei unabhängig vom Alter angebracht.

Therese Schwender

Referenzen:

- Collins SM et al.: Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother.* 2013; 62: 1841–1849.
- Guo H et al.: Immune cell inhibition by SLAMF7 is mediated by a mechanism requiring src kinases, CD45, and SHIP-1 that is defective in multiple myeloma cells. *Mol Cell Biol.* 2015; 35: 41–51.
- Richardson PG et al.: Final Results for the 1703 Phase 1b/2 Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2014; 124: Abstract 302.
- Dimopoulos MA et al.: ELOQUENT-2: a phase 3, randomized, open-label study of lenalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *EHA 2015, Abstract: S471.*
- Lonial S et al.: Phase 2 study of daratumumab monotherapy in patients with ≥ 3 lines of prior therapy or double refractory multiple myeloma: S4767414MMY2002 (SIRIUS). *EHA 2015, Abstract S430.*
- Dimopoulos MA et al.: The STRATUS (MM-010) trial: a single-arm, phase 3b study evaluating safety and efficacy of pomalidomide + low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *EHA 2015, Abstract P273.*
- Palumbo A et al.: Outcomes for older patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide + low-dose dexamethasone in the STRATUS (MM-010) trial, a single-arm, phase 3b study. *EHA 2015, Abstract P272.*