



Myeloma Today

Herausgegeben von der International Myeloma Foundation

14. Jahressgipfel der IMWG der IMF

Führende Myelomexperten richten ihren Fokus auf MGUS, SSM, MRD, Erstlinientherapie, Rezidiv sowie auf neue und zukünftige Immuntherapien



EBENFALLS IN DIESER AUSGABE:

Wesentliche Abstracts zum Myelom der Kongresse der ASCO und EHA 2023

Präsentation spannender Daten zu Immuntherapien und zur Behandlung von Patienten mit Myelomrezidiv und vielem mehr! **SEITE 6**

CAR-T-Zell-Therapie bei einem früheren Rezidiv

Die auf den Kongressen der ASCO und EHA vorgestellten klinischen Daten beweisen die vielversprechende Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapien bei der Behandlung des Myeloms **SEITE 7**

Diese Ausgabe von Myeloma Today wird unterstützt von

AbbVie • Amgen • Bristol Myers Squibb • GSK • Janssen Oncology • Karyopharm Therapeutics • Sanofi • Takeda Oncology

14. Jahressgipfel der IMWG der IMF

Führende Myelomexperten richten ihren Fokus auf MGUS, SSM, MRD, Erstlinientherapie, Rezidiv und Immuntherapien

Von **Brian G.M. Durie, MD**
Vorsitzender der IMF und Chief Scientific Officer
Vorsitzender des IMWG-Gipfels

Am 6. Juni trafen sich mehr als 130 der weltweit führenden Myelomforscher für ein intensives dreitägiges Sitzungsprogramm auf dem Jahressgipfel 2023 der International Myeloma Working Group (IMWG, Internationale Myelom-Arbeitsgruppe). Die IMWG ist eine Initiative zur Zusammenarbeit mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse von Patienten mit Myelom zu verbessern. Sie ist die weltweit renommierteste Organisation für Myelom-Forscher und der IMWG-Gipfel ist eine der wichtigsten jährlichen Aktivitäten für viele der weltweit führenden Myelomexperten, die das ganze Jahr über an der Erfüllung der auf den Patienten ausgerichteten Mission der Organisation zusammenarbeiten.

Die Mitglieder der IMWG arbeiten an der Identifizierung, der Unterstützung und der Implementierung der vielversprechendsten Forschungsarbeiten zusammen, um das Ausbrechen des Myeloms zu verhindern, die Behandlung zu verbessern und eine Heilung zu finden. Die Beherbergung der wichtigen Arbeit der IMWG und ihrer Mitglieder ist ein entscheidendes Element des Engagements der IMF, die Myelomforschung zu erweitern und Myelompatienten auf globaler Ebene aufzuklären.

Der IMWG-Gipfel sorgt in seinen 14 Jahren jedes Jahr für eine unverwechselbare und außergewöhnliche Erfahrung. Er unterscheidet sich allgemein von anderen medizinischen Konferenzen und insbesondere von anderen Myelomkonferenzen. Unser gemeinsames Hauptziel ist es,

im Bereich der Myelomforschung für Fortschritte für den größtmöglichen Nutzen der Patienten zu sorgen. Während des IMWG-Gipfels 2023 lag unser Fokus auf den folgenden Themen, die den Hauptteil der Konferenz bildeten und eine Kombination aus Präsentationen und Brainstorming-Diskussionen umfassten:

MGUS und SMM

Dr. S. Vincent Rajkumar (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA) war neben mir Co-Vorsitzender des IMWG-Gipfels 2023 und ebenfalls Vorsitzender der Sitzung zu monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) und Smoldering multiple Myelom (SMM). Diese asymptomatischen Erkrankungen sind durch monoklonale Plasmazellproliferation im Knochenmark und fehlender Endorganschädigung gekennzeichnet.

Prävalenz von MGUS und SMM

Dr. Sigrun Thorsteinsdóttir (Universität Island) fasste ihre Ergebnisse zur populationsbasierten Studie „iStopMM“ (Iceland Screens Treats or Prevents Multiple Myeloma bzw. Island untersucht auf, behandelt oder verhindert das multiple Myelom) zusammen, die Teil der Black Swan Research Initiative® (BSRI®) der IMF ist. Das iStopMM-Projekt untersuchte in Island mehr als 80.000 Erwachsene im Alter ab 40 Jahre, um das Verhältnis von MGUS, SMM und aktivem Myelom in den frühen Stadien des Myeloms besser zu verstehen.



Mehr als 130 der weltweit führenden Myelomforscher nahmen am IMWG-Gipfel 2023 teil

Bemerkenswerterweise haben 5 % der Menschen über 50 Jahre eine MGUS, eine Erkrankung mit einem geringen Risiko (1 % pro Jahr) einer Progression zum SMM oder aktiven Myelom. Ein überraschendes Ergebnis war die Erkenntnis, dass das Risiko des IgA-Myeloms mit dem Alter im Gegensatz zu anderen Myelomtypen (IgG, IgD, IgE oder IgM) nicht ansteigt. Das Verständnis darüber, warum dies der Fall ist, kann zu Einblicken führen, die eine Progression zum aktiven Myelom verhindern kann.

Da sich diese Forschung noch im Anfangsstadium befindet, wird ein Screening aller Personen auf MGUS nicht empfohlen. Neue Untersuchungsmethoden, wie Massenspektrometrie, sind sehr empfindlich und können selbst geringste Mengen des Myelom-Proteins (M-Protein) erkennen. Es ist bislang unklar, ob dies für die Diagnose von MGUS bei Patienten mit sehr geringen M-Protein-Spiegeln geeignet ist.

Risikostratifizierung und Behandlung des SMM

Dr. María-Victoria Mateos (Universität Salamanca, Spanien) erörtere zwei Möglichkeiten zum Identifizieren von Patienten mit Hochrisiko-SMM (HR-SMM): Das Risikomodell der Mayo Clinic und das spanische Risikomodell. Obwohl diese Risikomodelle verschiedene Ansätze nutzen, sind beide bei der Identifizierung von Patienten mit einem hohen Risiko der Progression effektiv. Dr. Mateos meinte, dass die Behandlung des SMM risikoadaptiert sein sollte. Die Ergebnisse aktueller klinischer Studien unterstützen bei Patienten mit einem Risiko von 50 % der Progression zum Myelom nach 2 Jahren die Gabe von Revlimid® (Lenalidomid) + Induktionstherapie mit Steroid Dexamethason (Rd) gefolgt von einer Behandlung mit Revlimid, um eine Progression hinauszuzögern oder zu verhindern.

Dr. Mateos besprach außerdem die Daten der laufenden CESAR- und ASCENT-Studien, die beide verschiedene Ansätze beim SMM verfolgten und hervorragende Ergebnisse zeigten. In der sich anschließenden Diskussion untersuchten die Gipfelteilnehmer, wie sich die Bewertung des SMM weiter entwickelt und empfahlen, dass das HR SMM aufgrund seiner Behandlungsmethode eher in die Gruppe mit dem aktiven Myelom gehört. Die Ärzte meinten jedoch, dass die Kennzeichnung des SMM bestehen bleiben muss, da es eine Gruppe von Patienten definiert, die von einer Behandlung geringer Intensität profitieren.

Minimale Resterkrankung (MRD)

Dr. Rajkumar und ich hielten den Vorsitz der Sitzung zur minimalen Resterkrankung (MRD) mit den folgenden Präsentationen inne:

Auf peripherem Blut basierende Ansätze für MRD

Dr. Noemi Puig (Universität Salamanca, Spanien) präsentierte einen Vortrag, der die Erkennung der Myelomzellen im Blut behandelte. Diese Zellen werden als zirkulierende



Die Doktoren Nikhil C. Munshi, S. Vincent Rajkumar und Brian G.M. Durie

Tumorzellen (CTC) bezeichnet. Sie fand basierend auf den aktuellen Methoden heraus, dass nicht alle Patienten, bei denen Myelomzellen im Knochenmark nachgewiesen werden, nachweisbare CTC im Blut zeigen. Die Forschung läuft in dieser Hinsicht, um empfindlichere Methoden zum Erkennen von CTC zu finden, vielleicht unter Verwendung der Massenspektrometrie.

Blutproben sind verfügbarer als Knochenmarkproben und können im Laufe der Zeit auf eine Art und Weise überwacht werden, die bei Knochenmarkproben nicht möglich ist. Die meisten Ärzte glauben nicht, dass Blutuntersuchungen auf CTC das Knochenmark in der Diagnose und dem Staging des Myeloms ersetzen werden, jedoch können sich Blutuntersuchungen auf CTC mit der Zeit zu nützlichen, empfindlichen Überwachungswerkzeugen verwandeln.

Auf Knochenmark basierende Ansätze für MRD

Dr. Nikhil C. Munshi (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA) besprach aktuelle Ansätze zum Messen der MRD bei Patienten mit Myelom. Er sagte, dass ein nachhaltig MRD-negativer Status relevant, vorhersagbar und bedeutungsvoll ist. Patienten, die einen MRD-negativen Status über empfindliche Untersuchungsmethoden erzielen und aufrechterhalten, zeigen meistens kein Rezidiv.

Spielt es eine Rolle, ob die MRD-Negativität während der Behandlung erreicht wurde? Die Ärzte haben keine Beweise dafür. Die Erhaltungstherapie kann im Laufe der Zeit zu MRD-Negativität bei Patienten führen, die früher MRD-positiv waren. Daher ist die Fortsetzung der Behandlung lohnenswert.

Können Entscheidungen für den Beginn oder Abbruch einer Behandlung basierend auf den MRD-Untersuchungsergebnissen erfolgen? In den meisten Fällen darf der MRD-Status laut Meinung der Ärzte nicht die klinische Entscheidungsfindung leiten. Die meisten Ärzte stimmten jedoch darin überein, dass sich Patienten mit Hochrisiko-Myelom und fortwährendem MRD-positiv Status mit einer Eskalation der Behandlung zum Erreichen der MRD-Negativität wohlfühlen würden. Die Hochrisiko-Erkrankung ist als Myelom mit einer oder mehreren Hochrisiko-Chromosomenmutationen definiert.

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

2023 IMWG GIPFEL – FORTSETZUNG VON SEITE 3

Erstlinientherapie

Dr. Jesús San Miguel (Universität Navarra, Spanien) hatte den Vorsitz über die Sitzung zur Erstlinientherapie, der ersten Therapie, die Patienten nach der Diagnose eines Myeloms erhalten.

Neu diagnostiziertes Myelom und Behandlungsstrategien

Dr. Nisha Joseph (Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, Georgia, USA) besprach die klinischen Daten für die Gabe von monoklonalen Anti-CD38-Antikörpern in der Induktionstherapie, einschließlich der GRIFFIN-Studie, welche die Zugabe von Darzalex® (Daratumumab) zum Induktionsregime mit drei Medikamenten („Triplet“) Velcade® (Bortezomib) + Revlimid + Dexamethason (VRd) untersuchte, und der GMMG-HD7-Studie, welche das „Quadruplet“ mit Sarclisa® (Isatuximab) + VRd (Isa-VRd) erforschte. Außerdem stellte Dr. Joseph die institutionellen Daten aus Emory vor.

Alle Studien zeigten ein tieferes Ansprechen mit höheren Raten einer MRD-Negativität bei der zusätzlichen Gabe von monoklonalen Anti-CD38-Antikörpern zur Induktionstherapie. Die Ärzte stimmten überein, dass, basierend auf dem weiteren Anstieg der Ansprechtiefe, die Gabe eines monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers als Teil der Induktionstherapie die Standardbehandlung (SOC) bei einem neu diagnostizierten Myelom sein muss. Bitte beachten Sie, dass etwa 85 % der Myelompatienten eine Standardrisiko-Erkrankung haben und 15 % der Patienten eine Hochrisiko-Erkrankung. Die Ärzte sind sich einig, dass eine Kombination aus einem



Das Podiumsgespräch zur Behandlung von frühen Rezidiven mit den Doktoren Saad Z. Usmani, Meletios A. Dimopoulos, Philippe Moreau und Sagar Lonial

Anti-CD38-Antikörper in der Induktionstherapie + VRd bei Standardrisiko-Patienten überlegen war. Bei Hochrisiko-Patienten waren die Ergebnisse im Vergleich zu einer Therapie mit VRd nicht eindeutig.

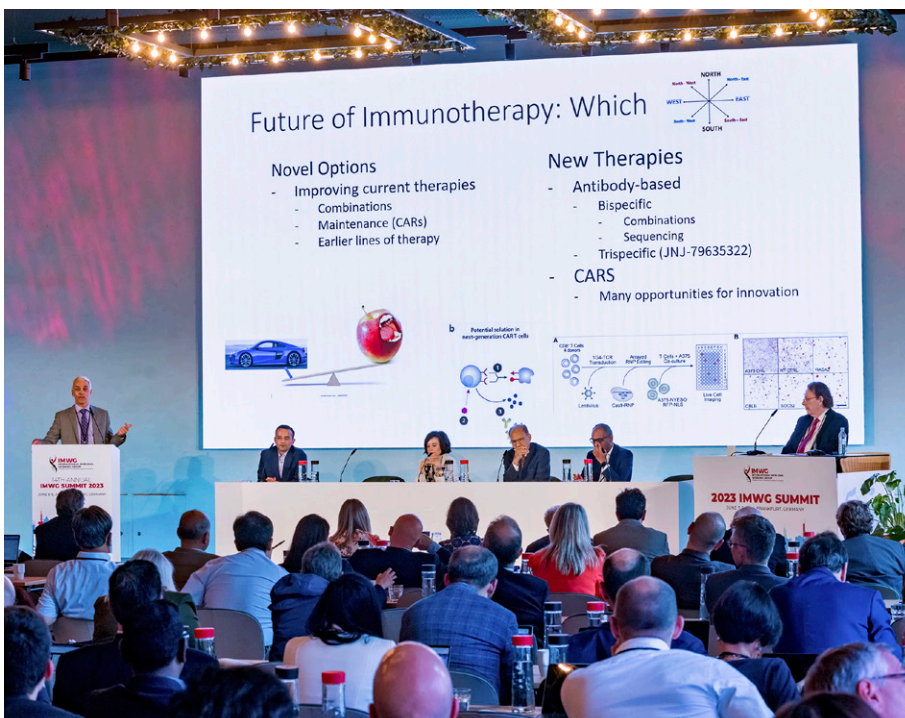
Dr. Joseph besprach außerdem die Erkenntnisse für die Gabe von Proteasom-Inhibitoren in Erstlinienregimes, einschließlich Velcade und Kyprolis® (Carfilzomib). Sie kam zu dem Schluss, dass Proteasom-Inhibitoren in der Erstlinientherapie für Patienten mit Hochrisiko-Myelom eine Rolle spielen.

Transplantationsstrategie

Dr. Peter Voorhees (Atrium Health Levine Cancer Institute, Charlotte, North Carolina, USA) untersuchte die Vergangenheit und besprach die Gegenwart und Zukunft der Stammzellentransplantation beim Myelom. Er sagte, dass der Weg zu einer Heilung des Myeloms über MRD verläuft.

Patienten, die einen MRD-negativen Status erreichen und aufrechterhalten, bleiben tendenziell länger in Remission. Daten aus vielen klinischen Studien zeigen, dass der beste Weg zu einer anhaltenden MRD-Negativität eine Dreifach- oder Vierfach-Induktions-/Konsolidierungstherapie gefolgt von einer autologen Stammzellentransplantation (ASCT) ist.

Dr. Voorhees sprach von derzeit laufenden klinischen Studien, welche die zukünftige Myelombehandlung beurteilen werden. Die MIDAS-Studie erforscht das Konzept einer risikoadaptierten Konsolidierung und Behandlung mit MRD-Untersuchung. CARTITUDE-6 untersucht die ASCT gegenüber der CAR-T-Zell-Therapie mit Carvykti® (Cilta-cel). Mehrere Phase-II-Studien beleuchten bispezifische Antikörper (auch als T-Zell-Engager bezeichnet) bei neu diagnostizierten Patienten. Die Ärzte zeigten sich optimistisch, dass verbesserte Behandlungen uns näher an eine Heilung bringen.



Das Podiumsgespräch zur Immuntherapie mit den Doktoren Thomas Martin, Ajai Chari, Paula Rodriguez-Otero, Nikhil Munshi, Rakesh Popat und Brian G.M. Durie

Behandlung des frühen Rezidives

Dr. Philippe Moreau (Universitätsklinikum Nantes, Frankreich) hatte den Vorsitz über die Sitzung zur Behandlung des frühen Rezidives inne.

Ansatz bei frühem Rezidiv

Dr. Meletios A. Dimopoulos (Fachbereich Medizin an der Universität Athen, Griechenland) besprach das frühe Rezidiv, das als während der ersten 3 Therapielinien auftretende Rezidiv definiert ist. Dr. Dimopoulos brachte das Argument an, dass Erkrankung, Behandlung und patientenbezogene Faktoren bei der Auswahl der Therapie beim ersten Rezidiv alle eine Rolle spielen. Behandlungsziele umfassen eine Maximierung des Ansprechens, ein Beibehalt der Krankheitskontrolle und ein Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität. Überlegungen zu Medikamenten, auf die ein Patient resistent oder refraktär sein könnte, und die Länge der zuvor erreichten Remission sind bei der Auswahl der nachfolgenden Therapie unerlässlich.

Vielen Patienten sind bei einem Rezidiv auf Revlimid resistent oder refraktär, da viele von ihnen eine Revlimid-Behandlung über einen längeren Zeitraum erhielten. Obwohl Anti-CD38-Antikörper in der Zweitlinientherapie eine der Grundbehandlungen sind, werden sie immer häufiger in der Erstlinientherapie eingesetzt, wodurch andere Therapien, wie CAR-T-Zell-Therapie und bispezifische Antikörper früher in die Behandlung aufgenommen werden können. Die 10%–15 % der Myelompatienten, die nach ihrer Erstbehandlung schnell ein Rezidiv zeigen, sind schwierig zu behandeln, da dies auf eine aggressive Erkrankung hinweist. Die Ärzte stimmen überein, dass klinische Studien für viele dieser Patienten eine gute Option sein könnten.

Immuntherapie

Dr. Munshi fungierte als Vorsitzender der Sitzung.

CAR-T-Zell-Therapie und bispezifische Therapie: Patientenauswahl, Behandlung von Nebenwirkungen

Dr. Ajai Chari (Icahn School of Medicine am Mount Sinai, New York, New York, USA) besprach die CAR-T-Zell-Therapie und bispezifische Antikörper, die noch nie dagewesene Ansprechraten beim Myelom von etwa 70%–100% aufwiesen. Jedoch zeigen diese neue Behandlungsansätze beträchtliche Nebenwirkungen, die im Bereich des Myeloms neu sind. Das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), eine durch Fieber und grippeähnliche Symptomen gekennzeichnete akute systemische Entzündungsreaktion, tritt bei den meisten Patienten auf und verläuft in den meisten Fällen mild. Es kann mit Steroiden und/oder Tocilizumab behandelt werden. Eine Infektion tritt ebenfalls bei Patienten auf, die mit CAR T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern behandelt wurden.

Die IMWG veröffentlichte kürzlich Empfehlungen, um die Vermeidung einer Infektion anzusprechen, die für Patienten mit Myelom gefährlich werden kann. Neurotoxizität, eine seltene aber gefährliche Nebenwirkung, kann ebenfalls auftreten. Die Ärzte müssen Patienten engmaschig auf Zeichen einer Neurotoxizität überwachen, damit sie schnell eingreifen können. In Anbetracht der vielen für die Patienten

verfügbaren neuen Immuntherapien und der sich veränderten Versorgungsstandards der Erstlinientherapien muss der Reihenfolge der Behandlung ein besonderes Augenmerk gegeben werden.

Neue und zukünftige Immuntherapien

Dr. Thomas Martin (UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, Kalifornien, USA) besprach das noch nie dagewesene Ansprechen auf die CAR-T-Zell-Therapien und bispezifischen Antikörper, die auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) abzielen, ein in der Oberfläche der Myelomzellen zu findendes Protein, und merkte an, dass viele weitere neue Ziele zu erwarten sind. Es gibt Möglichkeiten, die Therapien auf eine neue Art und Weise, in neuen Kombinationen und zu anderen Zeit (z. B. in früheren Therapielinien oder als Behandlung) einzusetzen. Vorläufige Daten legen nahe, dass die CAR-T-Zell-Therapien und bispezifische Antikörper sogar in frühen Therapielinien bessere Ergebnisse erzielen können, da die Immuntherapien das Immunsystem des Patienten nutzen, um die Myelomzellen abzutöten, und Patienten haben in den frühen Therapielinien tendenziell ein robusteres Immunsystem.

Die RedirecTT-1-Studie kombiniert den bispezifischen Antikörper Tecvayli™ (Teclistamab) mit Talquetamab, einem anderen bispezifischen Antikörper mit einem anderen Ziel. Diese Studie zeigte eine beeindruckende Ansprechrate von 96,3 % in einer der Dosierungskohorten. Die Studie zeigte bei Patienten mit extramedullärer Erkrankung ebenfalls eine Wirksamkeit.

IMWG-Ausschüsse

Trotz all der Fortschritte bleiben Fragen und es werden praxisnahe Datensätze benötigt, um für den einzelnen Patienten die optimale Behandlung zu finden und die Behandlung in die beste Reihenfolge zu bringen. Die folgenden IMWG-Ausschüsse nutzten die Gelegenheit des nahenden Abschlusses des GIPFELS, UM IHRE BERICHTE VORZUSTELLEN: DER SMM-AUSSCHUSS, DER KNOCHENERKRANKUNGS-AUSSCHUSS, DER IMMUNTHERAPIE-AUSSCHUSS UND DER MASSENSPEKTROMETRIE- UND MRD-AUSSCHUSS.

DER 14. JAHRESGIPFEL DER IMWG WAR IN JEDER HINSICHT MIT EINEM REGEN UND PRODUKTIVEN Austausch erfolgreich. Es besteht kein Zweifel, dass eine derartige beispielhafte Zusammenarbeit in der Forschung neue und aufregende Entwicklungen mit sich bringen wird, die das Leben von Patienten mit Myelom verbessern. **MT**



Bitte besuchen Sie videos.myeloma.org, wenn Sie die IMWG-Konferenzserie *Making Sense of Treatment* (Die Behandlung verstehen) und die hilfreichen „Ask Dr. Durie“-Videos ansehen möchten. Besuchen Sie blogs.myeloma.org, wenn Sie die Blog-Reihe *Week in Review* von Dr. Brian G.M. Durie lesen möchten.

ASCO und EHA 2023: Bispezifische Antikörper, CAR-T und vieles mehr!

Eine große Anzahl an Forschungsabstracts zum Myelom wurden im Juni 2023 von herausragenden Experten auf den Jahreskongressen der American Society of Clinical Oncology (ASCO, Amerikanische Gesellschaft für klinische Onkologie) und der European Hematology Association (EHA, Europäischer Hämatologieverband) vorgestellt. Großes Interesse lag dabei auf dem Einsatz der CAR-T-Zell-Therapie in früheren Krankheitsstadien. Daten aus der CARTITUDE-4-Studie wurden sowohl auf dem Kongress der ASCO als auch dem Kongress der EHA vorgestellt. Diese Studie vergleicht Carvykti® (Ciltacabtagene Autoleucel oder Cilta-cel) mit den Therapien der Standardbehandlung (SOC) bei frühem Rezidiv.

Die Ergebnisse mit Carvykti zeigten eine Verringerung von 74 % beim Progressionsrisiko. Die Rate der kompletten Remission (CR) und stringenten kompletten Remission (sCR) lag mit Carvykti bei 73,1 % gegenüber 21,8 % mit SOC. Bei der aktuellen Nachbeobachtung lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei SOC bei 11,8 Monaten, welches mit Carvykti bislang noch nicht erreicht wurde. Dies ähnelt den Ergebnissen der KarMMa-3-Studie, die Abecma® (Idecabtagen-Vicleucel oder Ide-cel) gegenüber der SOC verglich und bei dem Abecma-Ansatz deutliche Vorteile beim PFS zeigte.

Neueste Daten mit bispezifischen Antikörper wurden auf den Kongressen der ASCO und EHA vorgestellt. Spannende Ergebnisse wurden in Bezug auf die RedirecTT-1-Studie präsentiert, die den Einfluss der bispezifischen Antikörper Tecvayli® (Tecclistamab) und Talquetamab bei gleichzeitiger Gabe zum Anvisieren von BCMA und GPRC5D bewertet. In der Dosisfindungsstudie der Phase Ib wiesen 33 % der Studienteilnehmer eine Hochrisiko-Zytogenetik und 32 % eine extramedulläre Erkrankung (EMD) auf.

Bei der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) lag die beeindruckende Gesamtansprechrate (ORR) bei 96,3% und 40,7 % der Patienten erreichten eine CR oder sCR.

Ein unerwartetes Ergebnis war die hohe Remissionsrate von 85,7 % der Patienten mit EMD, wobei 28,6 % eine CR oder sCR erzielten, und das Verschwinden von multiplen Weichteilläsionen im gesamten Körper. Der „Doppelziel“-Ansatz ist einer der neuen Möglichkeiten, der auf die Behandlungsansätze mit bispezifischen Antikörper und CAR-T-Zellen angewendet werden kann.

Das Video „The IMWG Conference Series: Making Sense of Treatment“ (Die IMWG-Konferenzserie: Die Behandlung verstehen) erfasst die lebhafteste Diskussion der Myelomforschung der Kongresse von ASCO und EHA 2023 sowie die Höhepunkte des IMWG-Gipfels 2023. Sie möchten die Wiederholung dieser informativen Veranstaltung, die von Dr. Brian G.M. Durie moderierte wurde und die Doktoren María-Victoria Mateos und Thomas Martin als Podiumsteilnehmern hatte und am 15. Juni 2023 aufgenommen wurde, nicht verpassen. Sehen Sie sich das Video an und seien Sie an vorderster Front bei den Neuigkeiten zum Myelom! **MT**

IMWG-Konferenzserie ASCO und EHA 2023



BRIAN G.M. DURIE, MD



MARÍA-VICTORIA MATEOS, MD, PHD



THOMAS MARTIN, MD

WIEDERHOLUNG ANSEHEN

<https://mmsm.link/44ppr34>

Automatisch von YouTube erzeugte Untertitel könnten verfügbar sein



#WHEREISDRJOE

CAR-T-Zell-Therapien sind bei einem früheren Einsatz beim Myelom vielversprechend

Von Dr. Joseph Mikhael,
Chief Medical Officer der IMF

Die Chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie hat bereits einen tiefgreifenden Einfluss bei vielen Blutkrebsen, einschließlich Myelom. Zwei CAR-T-Zell-Therapien wurden von der US-Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) für den Einsatz beim Myelom zugelassen.

Im März 2021 wurde Abecma® (generischer Name „Idecabtagen-Vicleucel oder kurz „Ide-cel“) als erste CAR-T-Zell-Therapie von der FDA für Patienten mit Myelom zugelassen. Sie ist die erste CAR-T-Zell-Therapie, die das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) anvisiert, ein am Wachstum und Überleben der Myelomzellen beteiligtes Protein. Abecma ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit relapsiertem oder refraktärem Myelom nach mindestens 4 vorangehenden Therapien zugelassen – darunter ein Immunmodulator, ein Proteasom-inhibitor und ein monoklonaler Anti-CD38-Antikörper.

Am Februar 2022 erteilte die FDA die Zulassung für Carvykti® („Ciltacabtagene Autoleucel“ oder kurz „Cilta-cel“) zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom nach 4 Therapielinien, darunter einen Proteasom-inhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper.

Der CAR-T-Zell-Ansatz zur Behandlung des Myeloms ist eine Immuntherapie, die das Immunsystem stärkt, der natürlichen Abwehr unseres Körpers, die infizierte und maligne (krebsartige) Zellen zerstört und Zelltrümmer aus dem Weg räumt. Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden die T-Zellen des Patienten genommen und so synthetisiert, dass sie die Myelomzellen angreifen und zerstören. Die T-Zellen werden zum Erreichen dieses Ziels aus dem Blutstrom der Patienten „geerntet“, dann zu hochspezialisierten Laboren gesandt, welche die Zellen synthetisieren und vervielfältigen, bis eine ausreichend Menge aktiver T-Zellen für eine wirksame Therapie hergestellt wurden. Das T-Zell-Produkt wird dem Patienten mittels einer Infusion verabreicht. Die infundierten T-Zellen greifen sofort die Myelomzellen an.

Wir sehen Remissionsraten, die beim stark vorbehandelten Myelom dreimal höher sind als vorherige Therapien, sogar

bis fast 100%! Nicht nur die Remissionsraten sind hoch. Wir sehen, dass diese Remissionen für eine sehr lange Zeit anhalten. Einige Patienten haben dauerhafte Remissionen, die Jahre andauern. Jedoch sind Abecma und Carvykti von der FDA für den Einsatz bei Patienten mit mindestens 4 vorherigen Therapielinien zugelassen. Dies kann sich demnächst ändern. Zwei große klinische Studien, eine mit Abecma und eine mit Carvykti, setzen CAR-T-Zell-Therapie in früheren Behandlungsphasen ein, einschließlich bei einem neu diagnostizierten Myelom.

Die KarMMa-3-Studie bewertet Abecma bei Patienten mit 2 bis 4 vorherigen Behandlungslinien durch den Vergleich mit einer von 5 Standardbehandlungen (SOC), die aktuell beim Myelomrezidiv eingesetzt werden:

1. Darzalex® (Daratumumab) + Pomalyst® (Pomalidomid) + Dexamethason (DPd),
2. Darzalex + Velcade® (Bortezomib) + Dexamethason (DvD),
3. Ninlaro® (Ixazomib) + Revlimid® (Lenalidomid) + Dexamethason (IRd),
4. Kyprolis® (Carfilzomib) + Dexamethason (Kd) oder
5. Empliciti® (Elotuzumab) + Pomalyst + Dexamethason (EPd).

Bei der Nachbeobachtung über knapp 18 Monate lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 13,3 Monaten im Studienarm mit Abecma gegenüber 4,4 Monaten im SOC-Studienarm. Die Remissionsrate lag jeweils bei 71 % gegenüber 42%. Dies ist ein bemerkenswerter Unterschied zu Gunsten der CAR-T-Zell-Therapie.

Daten aus der CARTITUDE-4-Studie mit Carvykti wurden kürzlich auf den Jahreskongressen der American Society of Clinical Oncology (ASCO, Amerikanische Gesellschaft für klinische Onkologie) und der European Hematology Association (EHA, Europäischer Hämatologieverband) vorgestellt. Carvykti wurde bei Patienten mit 1 bis 3 vorherigen Therapielinien im Vergleich zu den SOC-Regimen mit DPd und DVd bewertet. Mit etwa 16 Monaten der Nachbeobachtung lag das PFS für den SOC-Studienarm

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

ASK DR. JOE – FORTSETZUNG VON SEITE 7

bei 11,8 Monaten im Vergleich zum Studienarm mit Carvykti, bei dem das PFS noch nicht erreicht wurde. Der Unterschied der PFS-Kurven ist recht bemerkenswert. Bei den Remissionsraten gibt es ebenfalls einen deutlichen Unterschied, mit 85 % im Studienarm mit Carvykti gegenüber 63 % im SOC-Studienarm.

Beide Studien scheinen zu belegen, dass ein früherer Einsatz der CAR-T-Zell-Therapie bei der Myelomkrankung zu einer niedrigeren Toxizität führt: geringeres Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), neurologische Toxizität und niedrige Blutwerte. Dies ist nicht ganz überraschend, da neue Behandlungen in frühen Therapielinien wirksamer erscheinen, jedoch ist der Grad der Verbesserung bemerkenswert. Es kann jedoch auch sein, dass die T-Zellen der Patienten bei einem früheren Einsatz wirksamer und sicherer sind.

Was bedeutet dies also für Patienten mit Myelom? Es ist erfreulich, diese beeindruckenden Ergebnisse zu sehen, und wir erwarten, dass sich in naher Zukunft die Zulassungen der FDA für beide CAR-T-Zell-Therapieprodukte ändern wird, um ihren Einsatz in früheren Erkrankungsstadien zu ermöglichen. Allerdings müssen wir sagen, dass viele Myelompatienten Schwierigkeiten beim Zugang zur

CAR-T-Zell-Therapie erleben. Dabei handelt es sich um ein komplexes Problem, zu dem Produktionsprobleme, Plätze in Behandlungszentren, ethnische Herkunft, sozio-ökonomischer Status und Geographie – einige Myelompatienten leben schlicht und ergreifend nicht in der Nähe von Zentren, an denen eine CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt wird – gehören.

Es gibt ein Licht am Horizont, da sich die Produktion erhöht und immer mehr Behandlungszentren eine CAR-T-Zell-Therapie anbieten. Die Ergebnisse der KarMMa-3- und CARTITUDE-4-Studie sind wahrlich sehr aufregend. Wir bewerten nun die CAR-T-Zell-Therapie als Erstlinientherapie und vergleichen sie sogar mit der autologen Stammzellentransplantation. Vielleicht sehen wir bald den Einsatz der CAR-T-Zell-Therapien in frühen Erkrankungsstadien des Myeloms. **MT**

Schauen Sie für die nächste Kolumne der Reihe #WHEREISDRJOE von Dr. Mikhael wieder rein, und wenden Sie sich bei Fragen und Anliegen zum Thema Myelom an die IMF InfoLine. Sie erreichen uns von Montag bis Donnerstag von 9 bis 16 Uhr (Pacific Time) und Freitag von 9 bis 14 Uhr unter der Nummer +1-800.452.CURE in den USA und Kanada und +1-818.487.7455 in anderen Ländern. Schicken Sie Ihre Anfrage bitte per E-Mail an InfoLine@myeloma.org.