



Neue Therapieansätze bei Triple-Class-refraktärem Multiplen Myelom

Dr. Hans Salwender, Hamburg; Dr. Jens Kisro, Lübeck

Zusammenfassung

Der Schwerpunkt dieser Fortbildung liegt auf den Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom (MM), die bereits eine Triple-Class-Refraktärität gegenüber den verfügbaren Therapieoptionen aufweisen. Die Bezeichnung Triple-Class-refraktär bezieht sich auf Patienten, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD-38-Antikörper behandelt wurden und die während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der Therapie einen Krankheitsprogress erfahren haben. Neben den Therapieoptionen, die bereits in den europäischen Leitlinien von 2021 und der Deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom“ von 2022 empfohlen werden, werden auch neuere zugelassene Substanzen vorgestellt. Dies schließt insbesondere Melphalanflufenamid, das auch unter dem Namen Melflufen bekannt und seit August 2022 zur Behandlung des Triple-Class-refraktären MM zugelassen ist, ein. Melflufen ist ein Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Peptid-Drug-Konjugate (PDC), der für die Behandlung des fortgeschrittenen MM zugelassen wurde. Es handelt sich um eine vielversprechende Therapieoption, die sich durch eine Kombination aus guter klinischer Wirksamkeit, einem gut beherrschbaren Nebenwirkungsprofil und der Erhaltung der Lebensqualität auszeichnet.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die aktuellen Leitlinienempfehlungen zum Vorgehen bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (MM),
- ✓ den Stellenwert der konventionellen Chemotherapie bei refraktärem MM,
- ✓ die Bedeutung moderner Immuntherapien und der CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit refraktärem MM,
- ✓ die Indikation und Wirksamkeit des neuen Peptid-Wirkstoff-Konjugats Melflufen in der Therapie des MM bei Patienten, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Oncopeptides GmbH



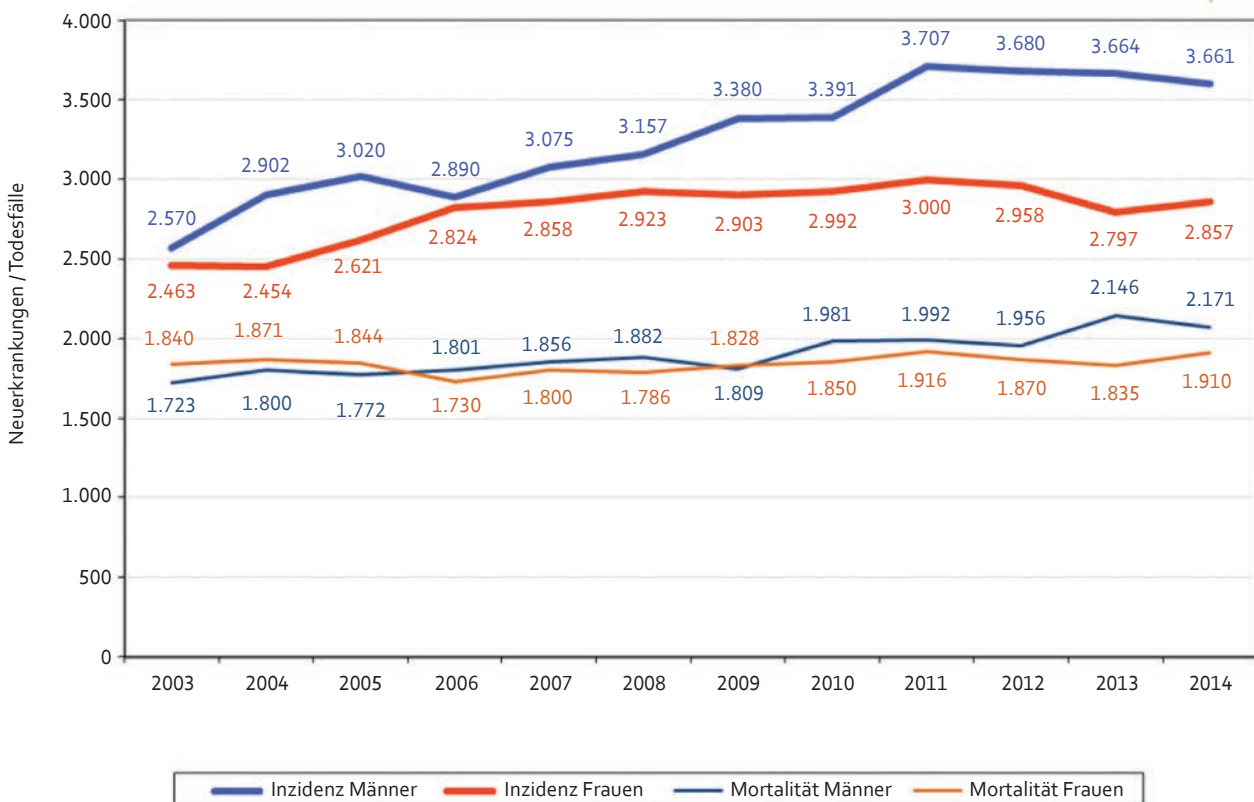
EINLEITUNG

Das Multiple Myelom (MM) wird in Deutschland pro Jahr bei etwa 3900 männlichen und 3000 weiblichen Patienten diagnostiziert, mit einer Inzidenz von etwa acht neuen Fällen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr, wobei Fälle von monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), solitärem Plasmozytom und Immunozytom ausgeschlossen sind [1]. Es handelt sich um die zweithäufigste hämatologische Malignität nach Lymphomen, mit einer weltweiten altersstandardisierten Inzidenz im Jahr 2016 von 2,1 pro 100.000 Personen (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,8–2,3) und einer altersstandardisierten Sterberate von 1,5 pro 100.000 Personen (95%-KI 1,3–1,7; ■ **Abb. 1**) [2]. Nach der Erstdiagnose eines MM beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für Männer 41 % und für Frauen 40 % [1]. Im letzten Jahrzehnt sind die Zahl der Neuerkrankungen aufgrund der Veränderungen in der Altersstruktur der Bevölkerung leicht angestiegen [3]. Insgesamt hat sich seit 1990 aber aufgrund neuer Therapieoptionen die Prognose für die Patienten kontinuierlich verbessert [4].

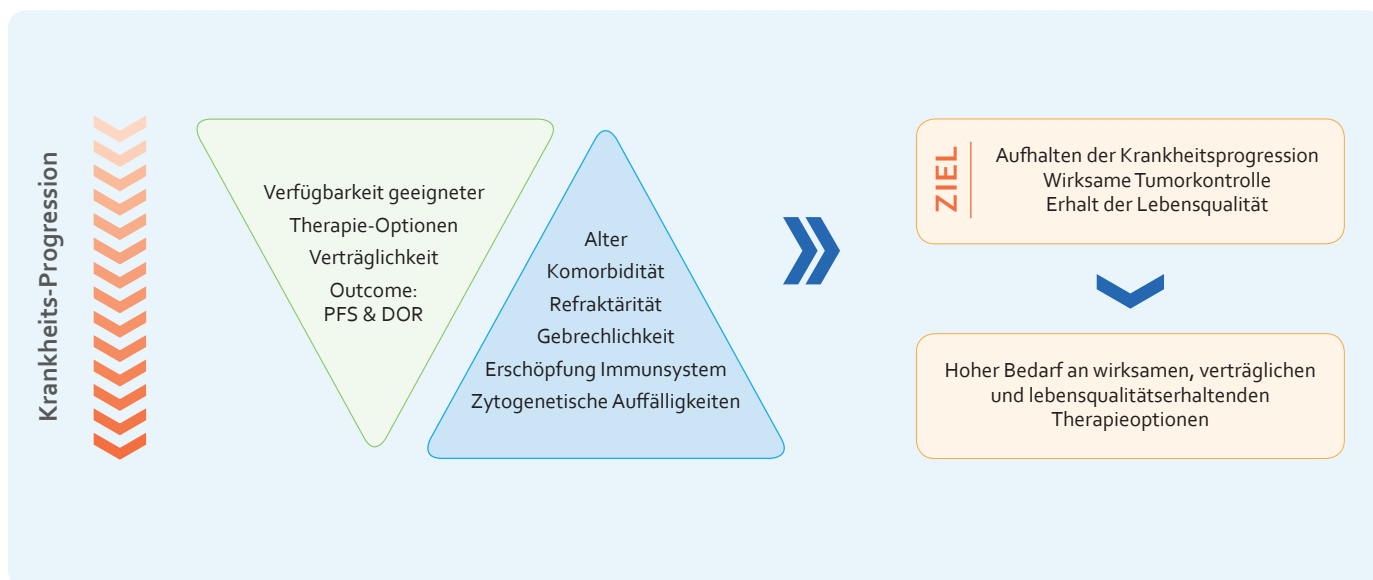
Abbildung 1

Entwicklung der Neuerkrankungen und Todesfälle im Zusammenhang mit Multiplem Myelom in Deutschland; adaptiert nach [3]

Inzidenz und Mortalität des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10: C90, Neuerkrankungen / Todesfälle)



Seit einigen Jahren stehen drei Hauptmedikamentenklassen zur Behandlung des MM zur Verfügung, die seit ihrer Einführung die Behandlungsparadigmen verändert und die Patientenergebnisse erheblich verbessert haben: Proteasom-Inhibitoren (PI), immunmodulatorische Wirkstoffe (IMiD) und monoklonale Antikörper [3]. Trotz der erzielten Fortschritte entwickeln die meisten Patienten im Krankheitsverlauf eine Resistenz gegenüber diesen Wirkstoffen [5]. Wenn das MM eine Dreifachresistenz gegenüber diesen drei Medikamentenklassen entwickelt hat, spricht man von einem Triple-Class-refraktären Multiplen Myelom (TCR-MM) [6]. Die aktive Erforschung des rezidivierenden und refraktären MM hat in den letzten Jahren zur Einführung einer Vielzahl neuer Therapieoptionen für diese Patientengruppe geführt. Allerdings besteht bei TCR-MM nach wie vor wenig Konsens über die optimale therapeutische Vorgehensweise [6]. Es ist ein individueller Therapieansatz erforderlich, der sich an den spezifischen Bedürfnissen des Patienten orientiert [6–14]. Die Erhaltung der Lebensqualität ist hierbei ebenso wichtig wie die Wirksamkeit der Therapie [5, 6]. Es kommt erschwerend hinzu, dass mit zunehmender Refraktärität des MM auch komplizierende Faktoren wie fortgeschrittenes Alter und Komorbiditäten sowie Gebrechlichkeit zunehmen, während die Verfügbarkeit geeigneter Therapieoptionen und ihre Verträglichkeit gleichzeitig abnehmen (■ **Abb. 2**).



LEITLINIENEMPFEHLUNGEN

Sowohl die Richtlinien der European Hematology Association und der European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) von 2021 als auch die deutsche S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom“ bieten Empfehlungen zur Therapie für Patienten mit einer Dreifach-Resistenz (■ **Abb. 3**) [3, 15]. Diese Leitlinien bieten zwar eine wichtige Orientierung für die Behandlung von TCR-MM, jedoch ändert sich das Spektrum der verfügbaren Therapien sehr schnell, und neue Studienergebnisse werden laufend publiziert, sodass das Feld äußerst dynamisch ist. Daher sind Leitlinienempfehlungen allein oft nicht ausreichend, um alle Patienten mit rezidivierendem MM, insbesondere bei Dreifachresistenz, optimal zu versorgen [6, 16]. Es erfordert eine individuelle, auf den Patienten zugeschnittene Herangehensweise und die Berücksichtigung der neuesten Entwicklungen und Erkenntnisse aus der klinischen Forschung.

Abbildung 2

Die Herausforderungen in der Therapie des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms; zusammengefasst nach [6–14]

Abkürzungen
DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens)
PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben)

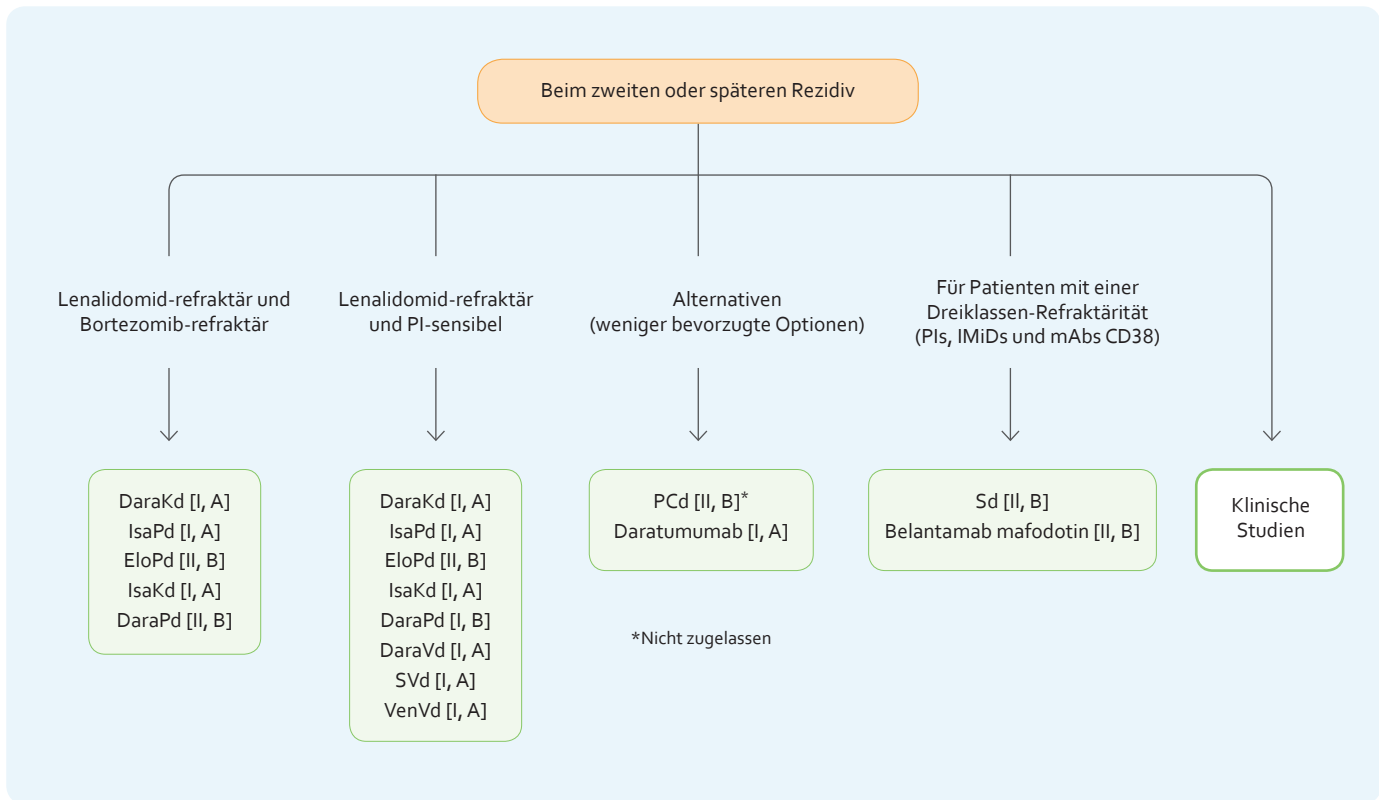


Abbildung 3

Empfehlungen für MM-Patienten, die eine dritte oder spätere Therapielinie erhalten; adaptiert [15]

Abkürzungen

Dara = Daratumumab; Elo = Elotuzumab; IMiD = Immunomodulatorisches Medikament; Isa = Isatuximab; Kd = Carfilzomib/Dexamethason; mAb = Monoklonaler Antikörper; MM = Multiples Myelom; PCd = Pomalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason; Pd = Pomalidomid/Dexamethason; PI = Proteasom-Inhibitor; S = Selinexor; Sd = Selinexor/Dexamethason; Vd = Bortezomib/Dexamethason; Ven = Venetoclax

Die Auswahl der bei der Rezidivtherapie verwendeten Substanzen sollte von verschiedenen Faktoren abhängig gemacht werden, einschließlich krankheitsspezifischer, patientenspezifischer und therapiebezogener Faktoren [3, 15]. Krankheitsspezifische Faktoren umfassen den MM-Typ, die Zytogenetik, die Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung (\geq oder <12 Monate), die Nierenfunktion, den Nachweis von Plasmazellen im peripheren Blut ($>5\%$), den Grad der Knochenmarkinfiltration, die Hämoglobinkonzentration, das Ausmaß der ossären Manifestation, das Vorhandensein von extramedullären Manifestationen und die ISS- bzw. R-ISS-Stadien ([revidiertes] internationales Staging-System) [3].

Grundsätzlich sollte allen Patienten die Möglichkeit einer Therapie im Rahmen klinischer Studien angeboten werden. Eine autologe Stammzelltransplantation sollte allen geeigneten Patienten angeboten werden, die keine Transplantation als Teil ihrer Erstlinientherapie erhalten haben. Eine autologe Re-Transplantation wird in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn das progressionsfreie Überleben nach der ersten Transplantation mindestens 18 Monate (ohne Erhaltungstherapie) bzw. 36 Monate (mit Erhaltungstherapie) beträgt. Für Patienten, die trotz einer autologen Stammzelltransplantation frühzeitig ein Rezidiv erleiden und in guter körperlicher Verfassung sind, kann eine allogene Stammzelltransplantation eine Option darstellen [3].

KONVENTIONELLE CHEMOTHERAPIE

Für Patienten mit TCR-MM kann eine konventionelle Chemotherapie als Salvagetherapie grundsätzlich in Betracht gezogen werden, wenn neuartige Wirkstoffe versagt haben. Dexamethason, allein oder in Kombination mit Thalidomid, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Etoposid (D(T)-PACE) oder DCEP, hat in klinischen Studien Ansprechraten von etwa 50 % gezeigt [17, 18]. Allerdings fällt die Toxizität meist erheblich aus und das progressionsfreie Überleben (PFS) ist vergleichsweise kurz [3]. Daher ist D(T)-PACE am erfolgreichsten, wenn es als Bridging-Therapie bis zur definitiven Therapie wie der autologen Stammzelltransplantation eingesetzt wird [19]. Einzel- oder Kombinationstherapien, die Chemotherapeutika

wie Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin oder Melphalan enthalten, können ebenfalls eine Wirksamkeit bei stark vorbehandelten MM-Patienten zeigen [20–25]. Die (nicht zugelassene) Kombinationstherapie bestehend aus Bendamustin mit Pomalidomid bei Patienten, die im Median bereits fünf Vortherapien erhalten hatten, führte zu einer Gesamtansprechrates (engl. „overall response rate“, ORR) von 61 %. Das mediane PFS betrug 9,6 Monate, während das Gesamtüberleben (engl. „overall survival“, OS) bei 21,3 Monaten lag [26]. Bei stark vorbehandelten Patienten mit einem aggressiven Krankheitsverlauf kann auch die Verabreichung einer Polychemotherapie in Betracht gezogen werden [3]. Per se sind die meisten der oben genannten Chemotherapien jedoch eher als „historisch“ zu betrachten und entsprechen nicht unbedingt den aktuellen Empfehlungen.

Von den 1960er- bis zu den frühen 2000er-Jahren waren Alkylanzien wie Melphalan, Cyclophosphamid und Bendamustin ein wesentlicher Bestandteil der Standardtherapie für neu diagnostizierte oder rezidierte/refraktäre MM [27]. Selbst im Zeitalter neuartiger Therapien bleiben Alkylanzien ein wichtiges Element in der Behandlung des MM. In den letzten Jahren sind neue Alkylanzien, wie zum Beispiel Melflufen, und neue Anwendungsformen älterer Alkylanzien, wie die Lymphodepletion vor der Therapie mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T), eingeführt worden und stellen eine bedeutsame Erweiterung der Therapieoptionen dar [27].

IMMUNOTHERAPIEN

In der Rezidivbehandlung haben Dreifachkombinationen (bestehend aus einem Immunmodulator [IMiD] und einem Proteasom-Inhibitor [PI], ergänzt durch ein Steroid [normalerweise Dexamethason]) in mehreren randomisierten Studien und Metaanalysen im Vergleich zu Zweifachkombinationen höhere Ansprechrates sowie ein längeres rezidivfreies Überleben und OS gezeigt [3]. Der therapeutischen Effektivität der Triple-Therapien steht allerdings ein erhöhtes relatives Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) gegenüber [28]. Neue effektive Dreifachkombinationen, die Bortezomib oder Antikörper gegen CD38 (wie Daratumumab oder Isatuximab) oder SLAMF7 (wie Elotuzumab) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder Daratumumab oder Isatuximab zusammen mit Carfilzomib und Dexamethason nutzen, sind mittlerweile zugelassen [29–32]. In Phase-II-Studien mit Daratumumab als Monotherapie wurde bei Patienten, die im Median bereits fünf Vortherapien erhalten hatten und nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 36,6 Monaten, eine ORR von 30,4 % und ein medianes OS von 20,5 Monaten erreicht [33]. Das B-Cell-Maturation Antigen-(BCMA-)Antikörper-Drug-Konjugat Belantamab-Mafodotin wird als Monotherapie ohne begleitende Kortikosteroide verabreicht [3]. In der Zulassungsstudie DREAMM-2 sprachen nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten 32 % der Patienten auf die Behandlung an. Das mediane PFS in der Studienpopulation, die eine Dosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht erhielt, betrug 2,8 Monate. Die mediane Dauer des Ansprechens („duration of response“, DOR) betrug elf Monate; das mediane OS lag bei 13,7 Monaten [34]. Allerdings konnte die konfirmatorische DREAMM-3-Studie keinen PFS-Vorteil von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pomalidomide plus Low-dose-Dexamethason nachweisen [35]. Am 15. September 2023 hat die European Medicines Agency (EMA) empfohlen, die konditionale Zulassung für Belantamab-Mafodotin in der EU nicht zu erneuern.

Bispezifische Antikörper (BsAb) sind künstlich entwickelte Antikörper, die an zwei verschiedene Antigene binden, während monoklonale Antikörper jeweils nur an eines binden [36]. BsAb binden gleichzeitig an ein Antigen auf einer Effektorzelle, z. B. den CD3-T-Zellrezeptor und das Tumorantigen der Myelomzellen, was zur Zelllyse führt. Derzeit existieren vier BsAb, für die solide Daten aus prospektiven Therapiestudien vorliegen: Cevostamab, Elranatamab, Talquetamab und Teclistamab. Teclistamab und Talquetamab sind bereits in Deutschland zugelassen [37,

38]. Teclistamab ist ein humanisierter BsAb, der sowohl gegen BCMA als auch gegen CD3 gerichtet ist. Teclistamab wird als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM eingesetzt, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben [37]. Von den 165 Patienten, die Teclistamab im Rahmen der Zulassungsstudie erhielten, hatten 77,6 % eine Triple-Class-refraktäre Erkrankung (mit einer medianen Anzahl von fünf vorherigen Therapien). Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten betrug die ORR 63,0 %, wobei 65 Patienten (39,4 %) ein komplettes Ansprechen (oder besser) zeigten [39].

ZELLULÄRE THERAPIE

Mitte 2021 wurde Idecabtagen Vicleucel als die erste CAR-T-Zelltherapie für das MM zugelassen. Diese Therapie zielt auf das Oberflächenantigen BCMA ab und wird als einmalige Infusion verabreicht. Die Zulassung von Idecabtagen Vicleucel basierte auf den Ergebnissen der KarMMa-Studie, in die 128 Patienten nach mindestens drei vorherigen Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, eingeschlossen wurden. In der Studie wurde eine ORR von 73 % erzielt, wobei 33 % der Patienten eine komplette Remission („complete remission“, CR) erreichten. Obwohl es zu einem schnellen und tiefen Ansprechen kam, traten auch frühe Rezidive auf. Das Ansprechen auf die Therapie begann im Median innerhalb eines Monats. Die mediane Ansprechdauer betrug 10,7 Monate in der Gesamtpopulation sowie 23 Monate für Patienten, die eine CR erreichten [40].

Im Mai 2022 wurde Ciltacabtagene Autoleucel als zweite CAR-T-Zelltherapie, die gegen BCMA gerichtet ist, zugelassen. Diese Zulassung basierte auf den Ergebnissen der Phase-Ib/II-Studie CARTITUDE-1, an der 97 Patienten teilnahmen, die zuvor mindestens drei Vortherapien erhalten hatten und gegenüber PI und IMiD resistent waren. Es wurde eine ORR von 97 % und eine tiefe CR bei 76 % der Patienten beobachtet, wobei sich das Ansprechen im Verlauf vertiefte [41]. In einer späteren Analyse mit einem medianen Follow-up von 27,7 Monaten wurde bei 82,5 % der Patienten eine tiefe CR beobachtet [42]. Nach 27 Monaten betrug das mediane OS 70,4 % und das mediane PFS 54,9 %. Es ist jedoch zu beachten, dass die Dauer des Ansprechens, das PFS und das OS bei Patienten mit Hochrisikozytogenetik, Stadium III nach dem International Staging System (ISS-III), hoher Tumorlast oder extramedullärer Erkrankung kürzer waren [42].

NEUE WIRKSTOFFE

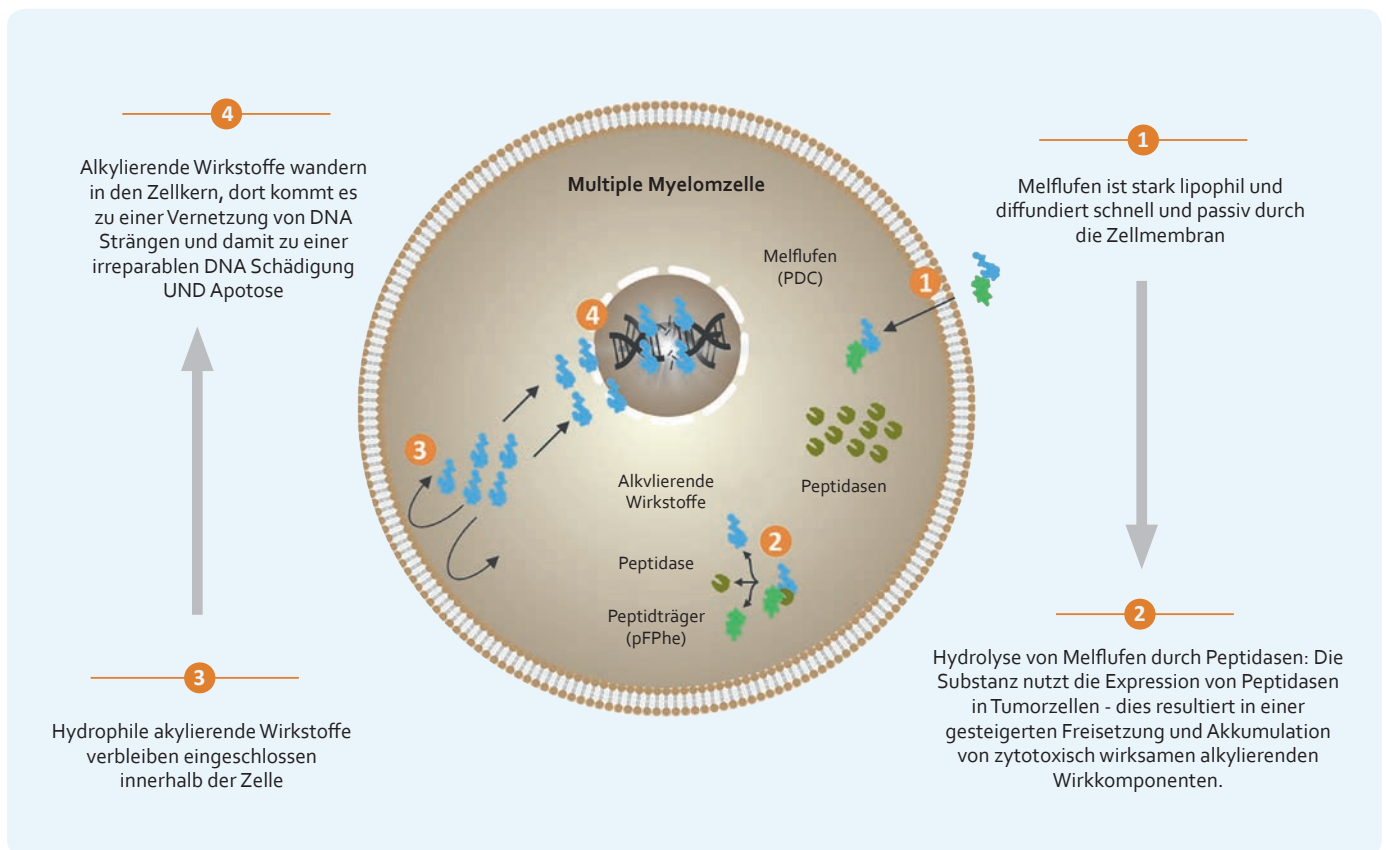
Eine zusätzliche therapeutische Möglichkeit, insbesondere für Patienten mit Triple-Class- bis Pentarefraktärität, besteht in der Anwendung von Selinexor, einem reversiblen kovalenten selektiven Inhibitor des Kernexports. Die Zulassung von Selinexor in Kombination mit Dexamethason nach mindestens vier Vortherapien und einer TCR wurde im März 2021 zunächst unter Bedingungen erteilt. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der STORM-Studie, einer Phase-IIb-Studie, an der 122 Patienten teilnahmen und die im Median bereits sieben Vortherapien durchlaufen hatten. Dies schloss 65 Patienten (53 %) mit Hochrisikozytogenetik ein. In der Studie wurde ein Gesamtansprechen bei 26 % der Patienten beobachtet, mit einem medianen PFS von 3,7 Monaten und einem medianen OS von 8,6 Monaten. Bei den Patienten, die zumindest eine partielle Remission erreichten, wurde ein medianes OS von 15,6 Monaten verzeichnet [43].

Eine Untergruppe von 83 pentarefraktären Patienten erreichte ebenfalls eine Gesamtansprechrate von 25,3 % und eine durchschnittliche Ansprechdauer von 3,8 Monaten. Im Juli 2022 erfolgte eine Erweiterung der Indikation für Selinexor, nun in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Zweitlinientherapie [44].

Es ist jedoch zu beachten, dass aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Selinexor, insbesondere in Bezug auf gastrointestinale Probleme und Thrombozytopenie, eine sorgfältige Auswahl der Patienten, ein angemessenes Monitoring der Nebenwirkungen sowie ggf. eine Dosisanpassung erforderlich sind.

MELPHALANFLUFENAMID (MELFLUFEN)

Melphalanflufenamid (Melflufen) ist das erste Peptid-Wirkstoff-Konjugat, das gezielt auf Aminopeptidasen abzielt und eine schnelle sowie selektive Freisetzung einer alkylierenden Substanz in Tumorzellen bewirkt. Durch die intrazelluläre Hydrolyse von Melflufen durch Aminopeptidasen entsteht unter anderem das Alkylans Melphalan [45, 46]. Der lipophile Peptidanteil des Moleküls ermöglicht eine schnelle und passive Diffusion durch die Zellmembran. Dadurch werden mögliche Transporter-assoziierte Resistenzmechanismen umgangen. Im Zellinnern sorgen die in Tumorzellen hoch exprimierten Aminopeptidasen für eine Abspaltung des alkylierenden Molekülanteils, der durch die Abspaltung hydrophil wird, was zu einer Anreicherung in der Myelomzelle und einer im Vergleich zu herkömmlichem Melphalan deutlich höheren intrazellulären Konzentration und in der Folge zu einer irreversiblen DNA-Schädigung und zum Absterben der Tumorzelle führt (■ Abb. 4).



Melflufen wurde in der multizentrischen Phase-II-Studie HORIZON unter Einschluss stark vorbehandelter Patienten (im Median fünf Vortherapien, 76 % Triple-Class-Refraktärität) untersucht. Dabei wurde eine ORR von 29 % erreicht. Das mediane PFS betrug 4,2 Monate im gesamten Kollektiv und 3,9 Monate für TCR-MM. Das OS betrug 11,6 Monate im Gesamtkollektiv und 11,2 Monate bei Patienten mit TCR-MM [47].

In der Phase-III-Studie OCEAN ergab der Head-to-Head-Vergleich von Melflufen/Dexamethason mit Pomalidomid/Dexamethason ein medianes PFS von 6,8 Monaten gegenüber 4,9 Monaten und eine ORR von 33 % gegenüber 27 %.

Abbildung 4

Wirkmechanismus von Melphalanflufenamid (Melflufen); zusammengefasst nach [46]

Besonders profitierten die Patienten von Melflufen, die zuvor keine autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten bzw. bei denen eine zuvor erfolgte Transplantation mit einer mindestens dreijährigen Remission erfolgreich war (■ Abb. 5) [48].

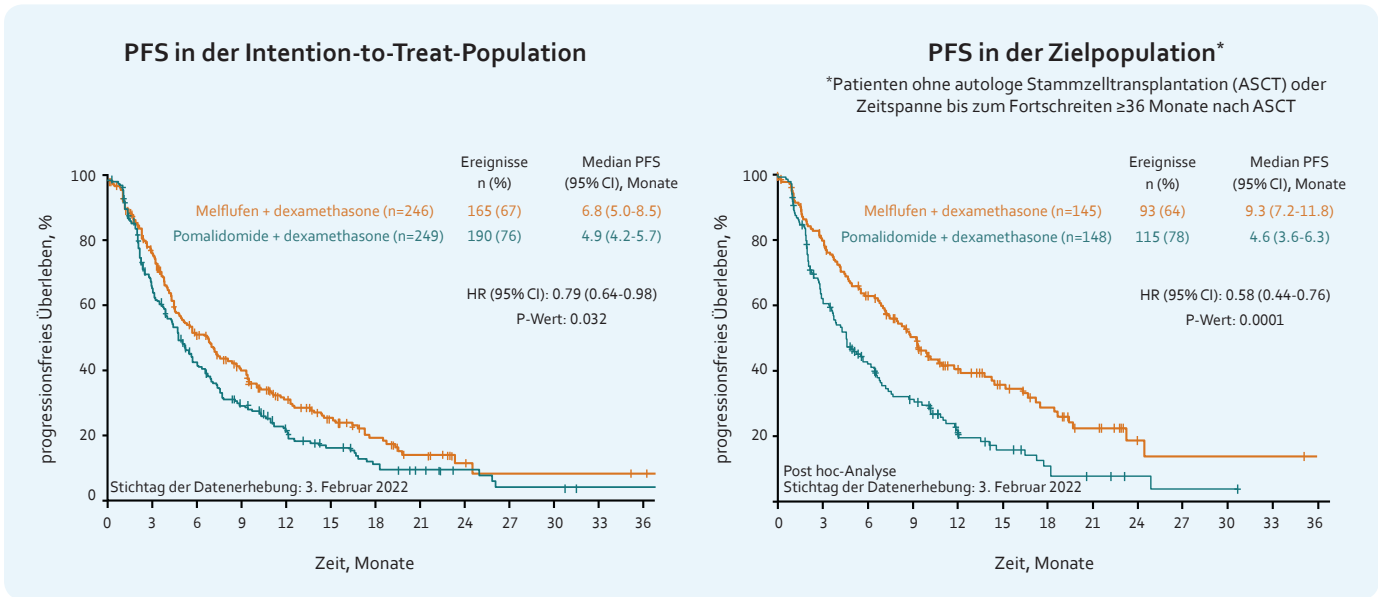
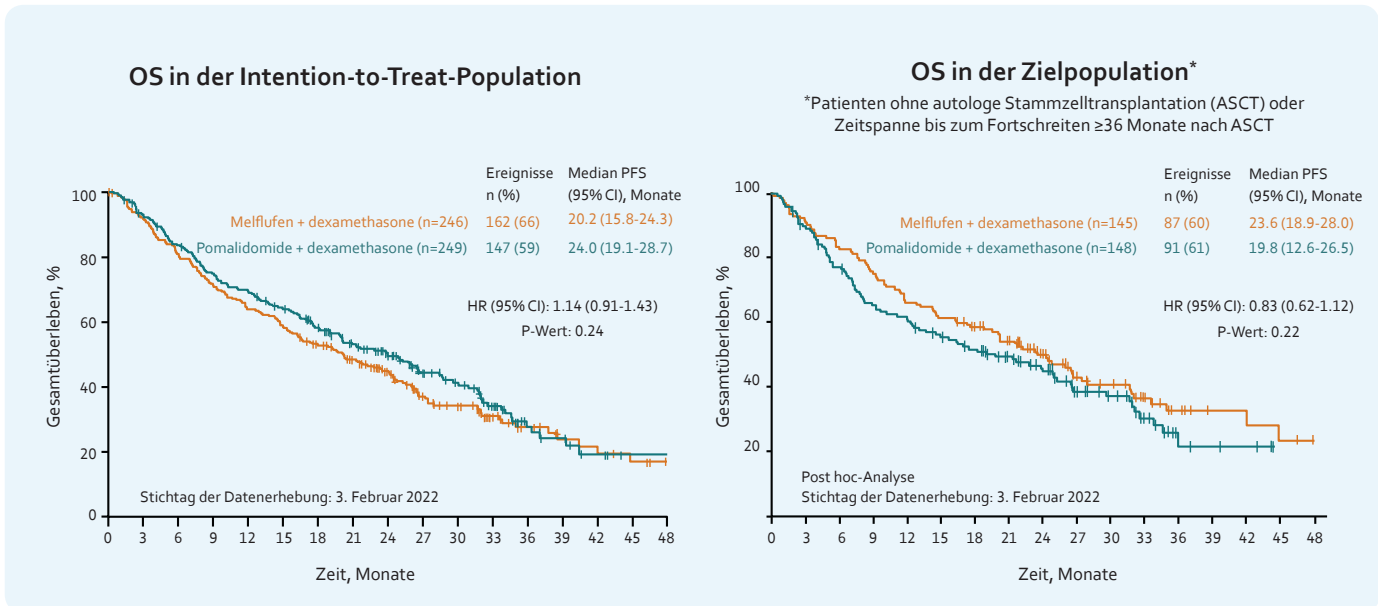


Abbildung 5

Progressionsfreies Überleben (PFS) in der Phase-III-Studie OCEAN. Das PFS wurde von einem unabhängigen Überprüfungs-komitee bewertet; adaptiert nach [48]

In der Intention-to-treat-Population gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des OS. In der Zielpopulation (Patienten, bei denen keine ASCT durchgeführt wurde oder bei denen die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit nach ASCT gleich oder größer als 36 Monate betrug) zeigte Melflufen einen positiven Trend im OS im Vergleich zu Pomalidomid/Dexamethason (■ Abb. 6).



ORR, % (95% CI)	Melflufen + dexamethasone	Pomalidomide + dexamethasone	P-Wert
Intention-to-Treat Population (n=246 vs. n=249)	33 (27-39)	27 (22-33)	0.16
Zielpopulation (n=145 vs. n=148)	42 (34-51)	26 (20-34)	0.0046

Obwohl Zytopenien häufig vorkamen, war die Inzidenz signifikanter Blutungskomplikationen oder Infektionen gering. Hämatologische unerwünschte Ereignisse waren in der Regel reversibel und konnten klinisch gut durch Dosisanpassungen, Dosisverzögerungen, Wachstumsfaktoren, Thrombozytentransfusionen und angemessene unterstützende Maßnahmen behandelt werden [47, 48].

Melflufen in Kombination mit Dexamethason ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit MM indiziert, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation (ASCT) sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen (■ **Abb. 7**) [49].

Abbildung 6

Gesamtüberleben (OS) in der Phase-III-Studie OCEAN. Das OS wurde von einem unabhängigen Überprüfungscommittee bewertet; adaptiert nach [48]

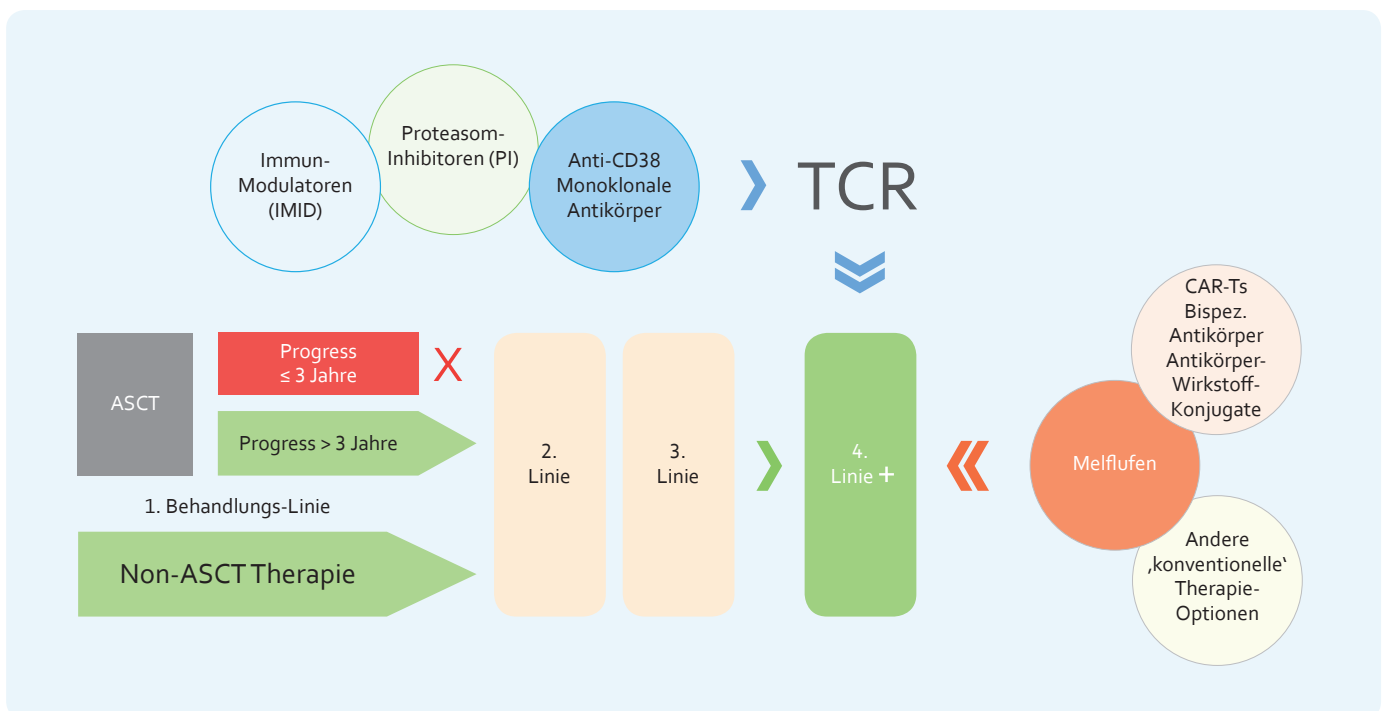


Abbildung 7

Melflufen kann bei den meisten Patienten mit fortgeschrittenem TCR-MM (ab der vierten Therapielinie) eingesetzt werden, mit Ausnahme derjenigen, bei denen ein frühzeitiger Krankheitsfortschritt (innerhalb von ≤3 Jahren) nach einer autologen Stammzelltransplantation aufgetreten ist; zusammengefasst nach [15, 32, 45, 49]

Abkürzungen

4L+ = Vierte oder höhere Behandlungslinie; ASCT = Autologe Stammzelltransplantation; Melflufen = Melphalanflufenamid; TCR = Triple-Class-refraktär

FAZIT

- Mit zunehmender Therapieresistenz des MM nehmen meist auch komplizierende Faktoren wie vorangeschrittenes Alter, das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und die Ausprägung von Gebrechlichkeit zu.
- Leitlinien sind hilfreich, aber die Therapie des TCR-MM ist äußerst dynamisch, da sich Therapieoptionen schnell ändern und ständig neue Studienergebnisse veröffentlicht werden.
- Es gibt nur begrenzten Konsens bezüglich der optimalen Therapie für TCR-MM, daher ist eine individualisierte Herangehensweise erforderlich.
- Bei Patienten, die im Rahmen ihrer Erstlinientherapie keine Transplantation erhalten haben und geeignet sind, sollte eine autologe Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.
- Für Patienten mit TCR-MM kann eine konventionelle Chemotherapie als Behandlungsoption in Erwägung gezogen werden, wenn neuartige Wirkstoffe erfolglos waren.
- Teclistamab und Talquetamab sind bispezifische Antikörper, die in Form einer Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen TCR-MM-Patienten verwendet werden können; diese neuartigen Therapien zeigten in Studien hohe Ansprechraten.
- Idecabtagen Vicleucel und Ciltacabtagene Autoleucel, zwei Formen von CAR-T-Zelltherapien, weisen bei stark vorbehandelten Patienten hohe Ansprechraten auf.
- Bei Melflufen handelt es sich um ein Peptid-Wirkstoff-Konjugat, das aufgrund seines Moleküldesigns und seines Wirkmechanismus (MoA) beim Myelom mehrere sehr wirksame alkylierende Metaboliten, darunter das bekannte Chemotherapeutikum Melphalan, preferentiell in der Myelomzelle anreichert.
- Melflufen zeichnet sich durch eine Kombination aus hoher klinischer Wirksamkeit, einem gut kontrollierbaren Nebenwirkungsprofil und der Erhaltung der Lebensqualität aus.

LITERATUR

1. Zentrum für Krebsregisterdaten. Multiples Myelom. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html (Stand: 30.09.2022)
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A et al. Global Burden of Multiple Myeloma. *JAMA Oncol* 2018;4:1221
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKA. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/> (Zugriff am 27.09.2023)
4. Goldschmidt H. Klinisches Update – Multiples Myelom. *Radiologe* 2022;62:3–11
5. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016;101:396–406
6. Mikhael J. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:1–7
7. Costa LJ, Hungria V, Mohty M et al. How I treat <sc>triple-class</sc> refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2022;198:244–256
8. Kaweme NM, Changwe GJ, Zhou F. Approaches and Challenges in the Management of Multiple Myeloma in the Very Old: Future Treatment Prospects. *Front Med (Lausanne)* 2021;8
9. Wang PF, Yee CW, Gorsh B et al. Treatment patterns and overall survival of patients with double-class and triple-class refractory multiple myeloma: a US electronic health record database study. *Leuk Lymphoma* 2023;64:398–406
10. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021;22:e105–118
11. Cook G, Larocca A, Facon T et al. Defining the vulnerable patient with myeloma—a frailty position paper of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2020;34:2285–2294
12. Chim CS, Kumar SK, Orłowski RZ et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* 2018;32:252–262
13. Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma. *J Clin Invest* 2020;130:1565–1575
14. Vo JN, Wu Y-M, Mishler J et al. The genetic heterogeneity and drug resistance mechanisms of relapsed refractory multiple myeloma. *Nat Commun* 2022;13:3750
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2021;32:309–322
16. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood* 2017;130:963–97
17. Gerrie AS, Mikhael JR, Cheng L et al. D(T)PACE as salvage therapy for aggressive or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2013;161:802–810
18. Ronchetti A-M, Isnard F, Buffet M et al. Dexamethasone, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide (DPACE) is an effective salvage regimen for multiple myeloma refractory to novel agents. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1117–1119
19. Toocheck C, Pinkhas D. Treatment of relapsed multiple myeloma complicated by cardiac extramedullary plasmacytoma with D-PACE chemotherapy. *BMJ Case Rep* 2018;bcr-2017-223611
20. Knop S, Straka C, Haen M et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005;90:1287–1288
21. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892–3901
22. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer* 2008;112:1529–1537
23. Cheson BD, Wendtner C-M, Pieper A et al. Optimal Use of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphomas, and Multiple Myeloma: Treatment Recommendations From an International Consensus Panel. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:21–27
24. Cohen A, Spektor TM, Stampleman L et al. Safety and efficacy of pomalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;180:60–70
25. Lee S-S, Lee J-J. Efficacy and Safety of Melphalan, Cyclophosphamide and Dexamethasone (MCD) as a Salvage Treatment for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Chonnam Med J* 2019;55:25
26. Sivaraj D, Green MM, Kang Y et al. Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2018;8:71
27. Costa BA, Mouhieddine TH, Ortiz RJ et al. Revisiting the role of alkylating agents in multiple myeloma: Up-to-date evidence and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;187:104040
28. Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S. Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2016;34:8020–8020

29. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2018;379:1811–1822
30. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:781–794
31. Dimopoulos M, Quach H, Mateos M-V et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2020;396:186–197
32. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2361–2371
33. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol* 2020;7:e447–455
34. Lonial S, Lee HC, Badros A et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:207–221
35. Weisel K, Hungria VT, Radinoff A et al. A phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin (belamaf) compared to pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pd) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): DREAMM-3. *J Clin Oncol* 2023;41:8007–8007
36. Wang Q, Chen Y, Park J et al. Design and Production of Bispecific Antibodies. *Antibodies* 2019;8:43
37. Fachinformation Tecvayli® (zuletzt abgerufen: September 2023)
38. Fachinformation Talvey® (zuletzt abgerufen: Oktober 2023)
39. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:495–505
40. Munshi NC, Anderson LD, Shah N et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2021;384:705–716
41. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398:314–324
42. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol* 2023;41:1265–1274
43. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2019;381:727–738
44. ESMO: Oncology News. EMA Recommends Extension of Therapeutic Indications for Selinexor. <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-therapeutic-indications-for-selinexor> (Stand: 15.06.2022)
45. Ocio EM, Nadeem O, Schjesvold F et al. Melflufen for the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15:371–382
46. Wickström M, Nygren P, Larsson R et al. Melflufen - a peptidase-potentiated alkylating agent in clinical trials. *Oncotarget* 2017;8:66641–66655
47. Richardson PG, Oriol A, Larocca A et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2021;39:757–767
48. Schjesvold FH, Dimopoulos M-A, Delimpasi S et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 2022;9:e98–110
49. Fachinformation Pepaxti® (zuletzt abgerufen: September 2023)

NOTIZEN

Referenten

Dr. med Hans Salwender
Sektionsleiter Hämatologie AK Altona
Onkologie und Palliativmedizin
mit Sektion Hämatologie und Rheumatologie
Sektionsleiter Multiples Myelom AK St. Georg
Abteilung Hämatologie und Stammzelltransplantation
Asklepios Klinik Altona
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg

Dr. med. Jens Kisro
Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis
Paul-Ehrlich-Str. 1-3
23562 Lübeck

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Oncopeptides GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: © Jacob Wackerhausen – iStock

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage ist falsch?

- Die jährliche Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland beträgt etwa acht neue Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr.
- Das Multiple Myelom ist die häufigste hämatologische Malignität nach Lymphomen.
- Die Prognose für Patienten mit Multiplem Myelom hat sich seit 1990 kontinuierlich verbessert.
- Die altersstandardisierte Sterberate für das Jahr 2016 betrug 2,1 pro 100.000 Personen.
- Die absolute Anzahl der Neuerkrankungen und Todesfälle aufgrund von Multiplen Myelomen ist im letzten Jahrzehnt leicht gesunken.

? Welche Aussage ist richtig?

- Die meisten Patienten mit Multiplem Myelom entwickeln im Krankheitsverlauf keine Resistenz gegenüber den verfügbaren Medikamentenklassen.
- Ein Triple-Class-refraktäres Multiples Myelom (TCR-MM) liegt vor, wenn das MM Resistenzen gegenüber allen drei Hauptmedikamentenklassen entwickelt hat.
- In den letzten Jahren hat es keine Fortschritte bei der Entwicklung neuer Therapieoptionen für rezidivierendes und refraktäres MM gegeben.
- Bei TCR-MM besteht ein hoher Konsens darüber, wie die optimale therapeutische Vorgehensweise aussieht.
- Die Erhaltung der Lebensqualität ist in der Therapie von MM-Patienten in späteren Therapielinien nicht mehr von Bedeutung.

? Welche Aussage zur Therapie des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms (r/r MM) ist falsch?

- Die Auswahl der bei der Therapie des r/r Multiplen Myeloms verwendeten Substanzen sollte von verschiedenen Faktoren abhängig gemacht werden, einschließlich krankheitsspezifischer, patientenspezifischer und therapiebezogener Faktoren.
- Eine autologe Stammzelltransplantation sollte allen geeigneten Patienten angeboten werden, die keine Transplantation als Teil ihrer Erstlinientherapie erhalten haben.

- Eine autologe Re-Transplantation (im ‚frühen Rezidiv‘) ist dann sinnvoll, wenn das progressionsfreie Überleben nach der ersten Transplantation mindestens 18 Monate (ohne Erhaltungstherapie) bzw. 36 Monate (mit Erhaltungstherapie) betragen hat.
- Grundsätzlich sollten alle geeigneten Patienten mit r/r MM die Möglichkeit einer Therapie im Rahmen klinischer Studien erhalten.
- Eine [RT1] allogene [SDH2] Stammzelltransplantation sollte grundsätzlich allen r/r MM Patienten angeboten werden.

? Welche Aussage zur Chemotherapie bei Triple-Class-refraktärem Multiplem Myelom ist richtig?

- Dexamethason allein zeigt in klinischen Studien Ansprechraten von etwa 50 % bei Patienten mit TCR-MM.
- D(T)-PACE ist in der Regel die definitiv erfolgreichste Therapieoption für Patienten mit TCR-MM.
- Einzel- oder Kombinationstherapien mit Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomalem) Doxorubicin oder Melphalan sind bei stark vorbehandelten Myelom-Patienten unwirksam.
- Die Kombinationstherapie aus Bendamustin und Pomalidomid ist bei vorbehandelten Patienten unwirksam.
- Für stark vorbehandelte Patienten mit aggressivem Krankheitsverlauf kann die Verabreichung einer Polychemotherapie in Erwägung gezogen werden.

? Welche Aussage bezüglich der Therapie des Triple-Class-refraktären Multiplen Myeloms ist falsch?

- Triple-Therapien haben in randomisierten Studien und Metaanalysen höhere Ansprechraten und ein längeres rezidivfreies Überleben im Vergleich zu Zweifachtherapien gezeigt.
- Belantamab-Mafodotin wird in der Regel zusammen mit Kortikosteroiden verabreicht.
- Neue effektive Dreifachkombinationen umfassen Proteasom-Inhibitoren (z. B. Carfilzomib, Bortezomib), Antikörper gegen CD38 und Pomalidomid.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

- Bei Daratumumab als Monotherapie bei Patienten, die im Median bereits fünf Vortherapien erhalten hatten, ist eine Gesamtansprechrate von etwa 30 % zu erwarten.
- Triple-Therapien sind mit einem erhöhten relativen Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) verbunden.
- ? Welche Aussage zu Immuntherapien bei Triple-Class-refraktärem Multiplen Myelom ist richtig?**
- Cevostamab, Elranatamab, Talquetamab und Teclistamab sind monoklonale Antikörper.
- BsAb binden an den CD3-T-Zellrezeptor, aber nicht an das Tumorantigen der Myelomzellen.
- Teclistamab und Talquetamab sind aktuell die einzigen bispezifischen Antikörper, die in Deutschland zur Therapie des Triple-Class-refraktären MM zugelassen sind.
- Teclistamab wird in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit erstmaliger Diagnose von MM eingesetzt.
- In der Zulassungsstudie für Teclistamab betrug die Gesamtansprechrate <30 %.
- ? Welche Aussage ist falsch?**
- Idecabtagen Vicleucel ist die erste „chimeric antigen receptor“- (CAR-)T-Zelltherapie für das Multiple Myelom (MM) und zielt auf das Oberflächenantigen B-Cell-Maturation-Antigen (BCMA) ab.
- Die Zulassung von Idecabtagen Vicleucel basierte auf den Ergebnissen der KarMMa-Studie, in die 140 Patienten eingeschlossen wurden.
- In der KarMMa-Studie wurde eine „overall response rate“ (ORR) von 73 % und eine „complete remission“ (CR) von 33 % erreicht.
- Ciltacabtagene Autoleucel ist die zweite CAR-T-Zelltherapie für das Multiple Myelom (MM) und zielt ebenfalls auf BCMA ab.
- Nach 27 Monaten betrug das mediane „overall survival“ (OS) in der CARTITUDE-1-Studie <50 %.
- ? Welche Aussage ist richtig?**
- Selinexor wurde zeitgleich zur Zweitlinientherapie (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) und zur Fünftlinientherapie (in Kombination mit Dexamethason) für MM zugelassen.
- In der STORM-Studie erreichten >50 % der Patienten eine komplette Remission.
- Selinexor ist ein monoklonaler Antikörper.
- Die Zulassung von Selinexor (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) erfolgte für Patienten nach einer einzigen Vortherapie.
- Ein Monitoring der Patienten und Dosisanpassungen sind beim Einsatz von Selinexor grundsätzlich nicht erforderlich.
- ? Welche Aussage ist falsch?**
- Melflufen ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der Peptid-Drug-Konjugate zur Therapie des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms.
- Der chemotherapeutisch aktive Bestandteil von Melflufen ist das bekannte Alkylans Melphalan.
- Der Transport von Melflufen in die Myelomzelle erfordert spezifische Transportmoleküle an der Zelloberfläche.
- In der HORIZON-Studie wurde eine ORR von 29 % erreicht.
- Das mediane „overall survival“ (OS) für Patienten mit TCR-MM in der HORIZON-Studie betrug 11,2 Monate.
- ? Welche Aussage ist richtig?**
- In der Phase-III-Studie OCEAN ergab der Vergleich von Melflufen/Dexamethason mit Pomalidomid/Dexamethason ein medianes PFS von 6,8 Monaten gegenüber 4,9 Monaten (ITT Population).
- In der OCEAN-Studie zeigte Melflufen/Dexamethason eine signifikant niedrigere ORR von 27 % im Vergleich zu Pomalidomid/Dexamethason mit einer ORR von 33 %.
- Die Inzidenz von Blutungskomplikationen und Infektionen war in der OCEAN-Studie bei Melflufen/Dexamethason signifikant höher als bei Pomalidomid/Dexamethason.
- Hämatologische unerwünschte Ereignisse, die in der OCEAN-Studie auftraten, waren in der Regel irreversibel und schwer zu behandeln.
- Melflufen in Kombination mit Dexamethason ist nur für Patienten mit MM indiziert, deren autologe Stammzelltransplantation mindestens 36 Monate zurückliegt.