



Prof. Dr. med.
Markus G. Manz
Zürich



PD Dr. med.
Alexandre Theocharides
Zürich

Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie

vorgestellt und kommentiert von Prof. Markus G. Manz und PD Dr. Alexandre Theocharides
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich

Alexandre.Theocharides@usz.ch

Ruxolitinib bei glukokortikoidrefraktärer akuter Graft-versus-Host-Krankheit

Quelle: Zeiser R et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *New Engl J Med* 2020 22. April; DOI: 10.1056/NEJMoa1917635

Hintergrund

Die akute Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) stellt nach wie vor eine wesentliche Komplikation der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT) dar; nicht alle Patienten sprechen auf die Standardbehandlung mit Glukokortikoiden an. In einer Phase 2-Studie (REACH1) zeigte Ruxolitinib (Rux), ein selektiver Januskinase-Inhibitor (JAK1 und JAK2), potenzielle Wirksamkeit bei Patienten mit glukokortikoid-refraktärer akuter GVHD.

Methoden

REACH2 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-3-Studie, in der die Wirksamkeit und die Sicherheit von oralem Rux (10 mg zweimal täglich) mit der Therapiewahl des Prüfarztes aus einer Liste von neun häufig verwendeten Optionen (Kontrolle) geprüft wurde. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die unter einer Glukokortikoid-refraktären akuten GVHD nach allo-HSZT litten. Der primäre Endpunkt war das Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen oder Teilansprechen) am Tag 28. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war ein dauerhaftes Gesamtansprechen am Tag 56.

Resultate

Insgesamt wurden 309 Patienten randomisiert; 154 Patienten wurden der Rux-Gruppe und 155 der Kontrollgruppe zugeordnet. Das Gesamtansprechen am Tag 28 war in der Rux-Gruppe höher als in

der Kontrollgruppe (62% [96 Patienten] vs. 39% [61 Patienten]; Odds Ratio, 2,64; 95% Konfidenzintervall [CI], 1,65 bis 4,22; $P < 0,001$). Auch das dauerhafte Gesamtansprechen am Tag 56 war in der Rux-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (40% [61 Patienten] vs. 22% [34 Patienten]; Odds Ratio, 2,38; 95% CI, 1,43 bis 3,94; $P < 0,001$). Die geschätzte kumulative Inzidenz des Ansprechverlustes nach 6 Monaten betrug 10% in der Rux-Gruppe und 39% in der Kontrollgruppe. Das mediane «versagensfreie» Überleben (failure-free survival) war mit Rux deutlich länger als in der Kontrolltherapie (5,0 Monate vs. 1,0 Monate; Hazard Ratio für ein Rezidiv oder Fortschreiten der hämatologischen Erkrankung, nicht rückfallbedingten Tod oder Zugabe einer neuen systemischen Therapie bei akuter GVHD, 0,46; 95% CI, 0,35 bis 0,60). Das mediane Gesamtüberleben betrug 11,1 Monate in der Rux-Gruppe und 6,5 Monate in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio für Tod, 0,83; 95% CI, 0,60 bis 1,15). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bis zum Tag 28 waren Thrombozytopenie (bei 50 von 152 Patienten [33%] in der Rux-Gruppe und 27 von 150 [18%] in der Kontrollgruppe), Anämie (bei 46 Patienten [30%] bzw. 42 Patienten [28%]) und Zytomegalievirus-Infektion (bei 39 Patienten [26%] und 31 Patienten [21%]).

Schlussfolgerungen

Die Rux-Therapie zeigte eine signifikant bessere Wirksamkeit mit einer höheren Inzidenz von Thrombozytopenie im Vergleich zur Kontrolltherapie.

Kommentar

Ausgangslage

Durch die Anwendung der Konditionierung mit reduzierter Intensität und von alternativen hämatopoietischen Stammzellquellen nimmt die Anzahl Patienten, welche mit einer allo-HSZT behandelt werden zu. Dies führt auch zu einer Inzidenz-Zunahme der GvHD, der umgekehrten Abstossungsreaktion bei der Spender T-Zellen den Empfänger angreifen. Trotz den in der Routine implementierten prophylaktischen Massnahmen entwickeln ca. 50% der mit allo-HSZT behandelten Patienten eine akute GvHD. Die Standard-Behandlung sind hochdosierte Kortikosteroide. Dabei sprechen je nach Ausprägung der GvHD 30-60% der Patienten an. Es besteht keine Standard-Therapie für die Zweitlinienbehandlung.

Datenlage

Basierend auf einer Phase-2-Studie (REACH1) (1) wurde Rux als erstes Medikament seit 30 Jahren für die Zweitlinienbehandlung der akuten GvHD durch die FDA zugelassen. In der Schweiz ist Rux für diese Indikation noch nicht zugelassen. Die hier vorgestellte Studie (REACH2)

ist eine zweiarmige Phase-3-Studie, welche Rux mit anderen Zweitlinien-therapien in der Behandlung der akuten GvHD vergleicht.

Mechanismus

Rux ist eine JAK1- und JAK2-Inhibitor, welcher ursprünglich für die Behandlung der Primären Myelofibrose entwickelt wurde. In präklinischen GvHD-Modellen konnte gezeigt werden, dass Rux den Schweregrad der GvHD reduziert, ohne den Effekt der Spenderzellen gegen die Leukämie (GvL) zu schwächen (2). Die Wirkung über JAK2 scheint dabei die Relevanter zu sein, da GvHD-Patienten, welche mit dem JAK1-Inhibitor Itacitinib behandelt wurden nicht von der Therapie profitierten (3). Obwohl der Effekt von Rux relativ einfach zu verstehen ist, da der Signalweg über JAK-STAT an der Regulation zahlreicher an der Inflammation involvierten Zytokine (v.a. Interferon- γ) beteiligt ist, wird die Wirkung von Rux auf Zelltypen wie Neutrophile, dendritische Zellen und B-Zellen noch wenig verstanden. Diese Effekte könnten aber in der Behandlung der GvHD und der Aufrechterhaltung der GvL mitentscheidend sein.

Diskussion Resultate

Die Studie zeigt überzeugend, dass Rux in jedem der drei untersuchten akuten GvHD-Stadien (II-IV) wirksamer ist als eine der neun anderen (am häufigsten wurde eine extrakorporale Photopherese angewendet) in der Vergleichsgruppe verwendeten Therapieoptionen in der Zweitlinienbehandlung der akuten GvHD. Dabei gab es keine unerwarteten Nebenwirkungen der Rux-Therapie. Zu erwähnen ist eine leicht erhöhte Inzidenz von Infektionen mit dem Cytomegalie-Virus.

Neben dem primären Endpunkt sind auch einzelne sekundäre Endpunkte hervorzuheben. Zum Beispiel betrug das failure-free survival (siehe Abstract oben) mit Rux 5 Monate und in der Kontrollgruppe nur 1 Monat. Wie in den präklinischen Studien demonstriert, scheint Rux den GvL-Effekt nicht zu reduzieren, da die kumulative Rezidiv-Inzidenz in der Rux-Gruppe tiefer war. Das könnte also gegenüber anderen GvHD-Therapien ein relevanter Vorteil von Rux sein. Ca. 50% der Patienten starben in beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Datenanalyse. Ernüchternd ist dabei, dass die häufigste Todesursache in beiden Gruppen weiterhin die akute GvHD war. Rux scheint

also vorwiegend in der akuten Phase wirksam zu sein. Der langfristige Nutzen kann mir dieser Studie jedoch nicht belegt werden.

Bedeutung

Obwohl noch zahlreiche Fragen offenbleiben und weiterhin ein klares Verbesserungspotential in der Zweitlinientherapie der akuten GvHD besteht, wird diese Studie die Zweitlinientherapie der akuten GvHD neu definieren. Wichtig ist jetzt, die Mechanismen besser zu verstehen, um Patienten, die besonders von Rux profitieren können zu identifizieren und für die anderen alternative Therapieoptionen zu entwickeln.

1. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label, phase 2 trial. *Blood* 2020 March 5 (Epub ahead of print).
2. Choi J, Cooper ML, Alahmari B, et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GVHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. *PLoS One* 2014;9(10): e109799.
3. Incyte announces results of phase 3 study of itacitinib in patients with treatment-naïve acute graft-versus-host disease. Press release of Incyte, January 2, 2020 (<https://investor.incyte.com/news-releases/news-release-details/incyte-announces-results-phase-3-study-itacitinib-patients>).

ICARIA-MM: eine randomisierte, multizentrische, open label, Phase-3-Studie mit Isatuximab plus Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason vs. Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom

Quelle: Attal M et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 201;394(10214):2096-2107.

Hintergrund

Isatuximab ist ein monoklonaler Antikörper, der an ein spezifisches Epitop auf dem menschlichen CD38-Rezeptor bindet und antitumorale Aktivität über multiple Wirkungsmechanismen aufweist. In einer früheren Phase-1b-Studie wurden bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom mit einer Kombination von Isatuximab mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason ein Gesamtansprechen von ca. 65% erreicht. Das Ziel dieser Studie war die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens von Isatuximab plus Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom.

Methoden

ICARIA-MM ist eine randomisierte, multizentrische, open label Phase-3-Studie, welche an 102 Krankenhäusern in 24 Ländern Europas, Nordamerikas und dem asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt wurde. Die Studienteilnehmer waren erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorangegangene Behandlungslinien erhalten hatten, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor. Sie wurden 1:1 in die Isatuximab 10 mg/kg plus Pomalidomid 4 mg plus Dexamethason 40 mg (20 mg für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren) Gruppe, oder in die Pomalidomid 4 mg plus Dexamethason 40 mg Gruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe der Inter-active-Response-Technologie und stratifiziert nach der Anzahl der vorangegangenen Behandlungslinien (2-3 vs. > 3) und Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Die Behandlungen erfolgten auf der Grundlage eines permutierten blockierten Randomisierungsschemas mit einer Blockgröße von vier. Die Isatuximab-Pomalidomid-

Dexamethason-Gruppe erhielt Isatuximab intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 im ersten 28-Tage-Zyklus, dann an den Tagen 1 und 15 in den nachfolgenden Zyklen. Beide Gruppen erhielten orales Pomalidomid an den Tagen 1 bis 21 in jedem Zyklus und orales oder intravenöses Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 von jedem Zyklus. Die Behandlung wurde bis zur Progression der Krankheit, nicht akzeptablen Toxizität oder zum Entzug der Einwilligung fortgesetzt. Dosisreduktionen bei unerwünschten Nebenwirkungen waren für Pomalidomid und Dexamethason, aber nicht für Isatuximab erlaubt. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch ein unabhängiges Komitee in der ITT-Population. Die Sicherheit wurde bei allen Teilnehmern, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten evaluiert.

Ergebnisse

Zwischen dem 10. Januar 2017 und dem 2. Februar 2018 wurden 307 Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Gruppe zugeteilt: 154 zu Isatuximab-Pomalidomid-Dexamethason und 153 zu Pomalidomid-Dexamethason. Bei einem medianen Follow-up von 11,6 Monaten (IQR 10,1-13,9) betrug das mediane progressionsfreie Überleben 11,5 Monate (95% CI 8-9-13-9) in der Isatuximab-Pomalidomid-Dexamethason-Gruppe gegenüber 6,5 Monaten (4,5-8,3) in der Pomalidomid-Dexamethason-Gruppe; Hazard Ratio 0-596, 95% CI 0-44-0-81; $p = 0-001$ stratifizierter Log-Rank-Test. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (jeder Grad; Isatuximab-Pomalidomid-Dexamethason vs. Pomalidomid-Dexamethason) waren Infusionsreaktionen (56 [38%] vs. 0), Infektionen der oberen Atemwege (43 [28%] vs. 26 [17%]) und Durchfall (39 [26%] gegenüber 29 [20%]). Unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang wurden bei 12 Patienten (8%) in der Isatu-

ximab-Pomalidomid-Dexamethason-Gruppe und 14 (9%) in der Pomalidomid-Dexamethason-Gruppe dokumentiert. Todesfälle aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen wurden bei einem Patienten (<1%) in der Isatuximab-Pomalidomid-Dexamethason-Gruppe (Sepsis) und zwei (1%) in der Pomalidomid-Dexamethason-Gruppe (Pneumonie und Harnwegsinfektionen) registriert.

Kommentar

Ausgangslage

Vor kurzem wurde Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten/refraktären Plasmazellmyeloms bei Erwachsenen, die bereits mindestens zwei Therapielinien erhalten haben (darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor) und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Krankheit eingetreten ist, in der Schweiz zugelassen.

Mechanismus

Isatuximab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher ein spezifisches CD38-Epitop bindet. Im Vergleich zu Daratumumab kann es direkt ohne Cross-Linking Apoptose induzieren und bindet ein anderes CD38-Epitop.

Datenlage

Die Kombination von Isatuximab und Pomalidomid führte in vitro zu einem stärkeren Effekt gegen CD38-positive Myelomzellen als Isatuximab alleine (4). Isatuximab zeigte bereits in Phase-1- und 2-Studien eine synergistische Wirkung mit Imiden oder Proteasom-Inhibitoren (5, 6). Eine randomisierte Phase-2-Studie mit Elotuzumab (Anti-SLAMF7-Antikörper) und Pomalidomid-Dexamethason zeigte eine deutliche Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Pomalidomid-Dexamethason Therapie (7). Die hier vorgestellte Studie (ICARIA-MM) ist die erste Phase-3-Studie mit Isatuximab und baut auf einer Phase-1-Studie mit Isatuximab-Pomalidomid-Dexamethason auf.

Diskussion Resultate

In dieser Studie wurde ein heterogenes im Durchschnitt mit drei Therapielinien vorbehandeltes Patientenkollektiv untersucht. Dabei waren ca. 70% der Patienten resistent auf Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor. Es liegt auf der Hand, die Daten dieser Studie mit Daratumumab-Studien zu vergleichen. Die Kombination Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason ist in den USA basierend auf einer Phase-1-Studie (EQUUELUS) für das rezidivierte/

Interpretation

Die Zugabe von Isatuximab zu Pomalidomid-Dexamethason verbessert das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom. Isatuximab ist eine wichtige neue Option für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Myeloms, insbesondere für Patienten, die refraktär auf Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor sind.

refraktäre Myelom zugelassen (8). Dabei hatten die Patienten im Median vier frühere Therapielinien und das mediane PFS betrug 8.8 Monate. Dabei wurde bei etwa gleich vielen Patienten eine MRD-Negativität erreicht wie in ICARIA-MM (ca. 5% der Patienten). In der POLLUX-Studie (Phase 3), welche Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid-Dexamethason untersucht hat, wurden keine Lenalidomid-resistenten Patienten eingeschlossen (9). Somit sind die Daten dieser Studie nicht direkt mit ICARIA-MM vergleichbar. Wie von Daratumumab bekannt, waren Infusionsreaktionen die häufigsten Nebenwirkungen (38%). Die Studienabbruchrate war nicht höher in der Isatuximab-Gruppe.

Bedeutung

Es ist zu vermuten, dass Lenalidomid-resistente Patienten von anti-CD38-Kombinationen mit Pomalidomid profitieren werden. Es bleibt jedoch offen, ob auch Patienten mit Lenalidomid-Sensitivität von Isatuximab (gegenüber Daratumumab) profitieren können. Aktuell ist eine Phase-3-Studie bei Patienten mit Neudignose eines Plasmazellmyeloms mit der Kombination Isatuximab-Lenalidomid-Bortezomib-Dexamethason aktiv (GMMG HD7, NCT03617731). Schliesslich wird es wichtig sein, den Effekt von Isatuximab bei Daratumumab-resistenten Patienten zu prüfen.

- Jiang H, Acharya C, An G, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. *Leukemia* 2016; 30: 399–408.
- Martin T, Baz R, Benson DM, et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2017; 129: 3294–303.
- Chari A, Richter J, Shah N, et al. Phase 1b study of isatuximab (ISA) + carfilzomib (K) in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl 15): 8014.
- Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018; 379: 1811–22.
- Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2017; 130: 974–81.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319–31.

Belantamab-Mafodotin für das rezidivierte oder refraktäre Multiple Myelom (DREAMM-2): eine zweiarmige, randomisierte, open-label, Phase-2-Studie

Quelle: Lonial S 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: 207–21

Hintergrund

Belantamab mafodotin (GSK2857916), ein Immunkonjugat, das gegen das B-Zell-Maturations-Antigen (BCMA) gerichtet ist, zeigte Monotherapieaktivität in der Phase-1-Studie DREAMM-1 bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom. In der DREAMM-2-Studie wurde die Sicherheit und die Aktivität von Belantamab mafodotin weiter untersucht.

Methoden

DREAMM-2 ist eine offene, zweiarmige Phase-2-Studie, die an 58 Spezialzentren für Multiples Myelom in acht Ländern, Patienten (Alter ≥18 Jahre) mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom mit Progression der Erkrankung nach drei oder mehr Therapielinien rekrutierte. Die Patienten waren gegen immunmodulierende Medikamente und Proteasom-Inhibitoren refraktär.

tär, und refraktär oder intolerant (oder beides) gegenüber einem monoklonalen anti-CD38-Antikörper bei einem ECOG-Score von 0-2.

Sie wurden zentral nach dem Zufallsprinzip (1:1) mit permutierten Blöcken (Blockgröße 4) randomisiert und stratifiziert nach vorherigen Therapielinien (≤ 4 vs > 4) und zytogenetischen Merkmalen, zu Belantamab mafodotin 2-5 mg/kg oder 3-4 mg/kg über intravenöse Infusion alle 3 Wochen am Tag 1 jedes Zyklus bis zum Fortschreiten der Krankheit oder zu inakzeptabler Toxizität zugeteilt. Die Intention To Treat (ITT) Population umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig von der Behandlungsart. Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Belantamab mafodotin erhielten. Der primäre Endpunkt war das durch ein unabhängiges Komitee untersuchte Gesamtansprechen.

Ergebnisse

Zwischen dem 18. Juni 2018 und dem 2. Januar 2019 wurden 293 Patienten geprüft und 196 in die ITT Population aufgenommen (97 in der 2.5 mg/kg-Kohorte und 99 in der 3.4 mg/kg-Kohorte). Mit

Stand 21. Juni 2019 (primärer Stichtag der Analysedaten) erreichten 30 (31%; 97-5% CI 20-8-42-6) von 97 Patienten in der 2.5 mg/kg-Kohorte und 34 (34%; 23.9-46.0) von 99 Patienten in der 3.4 mg/kg-Kohorte ein Gesamtansprechen. Die häufigste Nebenwirkung der Stufe 3-4 in der Sicherheitspopulation waren Keratopathie (bei 26 [27%] von 95 Patienten in der 2.5 mg/kg-Kohorte und 21 [21%] von 99 Patienten in der 3.4 mg/kg-Kohorte), Thrombozytopenie (19 [20%] und 33 [33%]) und Anämie (19 [20%]) und 25 [25%]; 38 (40%) von 95 Patienten in der 2.5 mg/kg-Kohorte und 47 (47%) von 99 in der 3.4 mg/kg-Kohorte berichteten über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Zwei Todesfälle waren potenziell behandlungsbedingt (ein Fall von Sepsis in der 2.5 mg/kg-Kohorte und ein Fall von hämophagozytischer Lymphohistiozytose in der 3.4 mg/kg-Kohorte).

Interpretation

Belantamab mafodotin zeigt als Einzelwirkstoff eine Anti-Myelom-Aktivität mit einem beherrschbaren Sicherheitsprofil bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom.

Kommentar

Ausgangslage

Der Einsatz von anti-CD38 Antikörpern wie Daratumumab und Isatuximab in früheren Therapielinien wird auch den Bedarf an alternativen Therapiestrategien beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom erhöhen.

Mechanismus

Belantamab mafodotin (GSK2857916) ist ein Antikörper gegen BCMA, welches auf allen Plasmazellen exprimiert wird. Es handelt sich um einen humanisierten IgG1-Antikörper, welcher mit monomethyl auristatin konjugiert ist. Monomethyl auristatin führt zu einer Disruption der Mikrotubuli. Dies führt über verschiedene Mechanismen (Apoptose, ADCC, Phagozytose, immunogener Zelltod) zum Zelltod.

Datenlage

Obwohl bereits Studien die Wirksamkeit von BCMA-CAR T-Zellen und bispezifischen anti-BCMA-Antikörpern belegen, gab es bisher keine Daten zu anti-BCMA Immunkonjugaten. In der Phase-1-Studie DREAMM-1 wurde Belantamab mafodotin bereits bei stark vorbehandelten Myelompatienten eingesetzt und zeigte dort mit einem Gesamtansprechen von 60% und einem PFS von 12 Monaten bereits eine eindruckliche Aktivität (10). Die hier vorgestellte Studie (DREAMM-2) prüft die Sicherheit und die Aktivität dieses Antikörpers bei refraktären/rezidivierten Myelompatienten, die resistent und/oder intolerant gegenüber einem anti-CD38 Antikörper waren.

Diskussion Resultate

Die Resultate der DREAMM-2-Studie scheinen mit einem Gesamtansprechen von 31%, bzw. 34% (je nach Dosierung) und einem PFS von 2.9, bzw. 4.9 Monaten gegenüber der DREAMM-1-Studie schlechter zu sein. Im Gegensatz zur DREAMM-1-Studie waren in der DREAMM-2-Studie jedoch alle Patienten resistent und/oder refraktär gegenüber Daratumumab. Vergleicht man die Daratumab-exponierten Patienten in beiden Studien, so ist das Ansprechen ähnlich. In der DREAMM-1-Studie war das

Ansprechen in der nicht-Daratumumab-vorbehandelten Gruppe mit 70% sehr hoch. Dies zeigt auch, wie stark die Vorbehandlung von Myelom-Patienten das Ansprechen auf die nächste Therapielinie beeinflusst. Die einzige Studie, welche ein ähnliches Patientengut untersucht hat wie in der DREAMM-2-Studie, ist die STORM-Studie. In dieser Studie wurden tripel-refraktäre (auch gegenüber anti-CD38-Antikörper) Myelompatienten mit Selinexor, einem XPO1-Inhibitor, und Dexamethason behandelt (11). Dabei zeigte sich ein Gesamtansprechen von 26% und ein PFS von 3.7 Monaten.

Eine wichtige Nebenwirkung von Belantamab mafodotin sind Veränderungen im Epithelium der Kornea (ca. 72% der Patienten!). 21% der Patienten gaben eine verschwommene Sicht und 15% der Patienten Augentrockenheit an. Diese Nebenwirkungen konnten mit einer Dosisreduktion/Therapiepause und Augentropfen kontrolliert werden. Solche okularen Nebenwirkungen wurden auch bei anderen tubulo-toxischen Zytotoxinen beobachtet und könnten mit der unspezifischen Aufnahme des Antikörpers in das aktiv sich teilende Epithelium der Kornea im Zusammenhang stehen.

Bedeutung

Diese Studie zeigt, dass Belantamab mafodotin bei einer stark vorbehandelten Patientenpopulation mit Daratumumab-Vorexposition wirksam sein kann. Obwohl Vergleiche mit anderen Studien nur mit Vorsicht gemacht werden sollten, könnte Belantamab mafodotin als Monotherapie wirksamer sein als Daratumumab. Auch sollte die Aktivität in Zukunft mit anti-BCMA CAR T-Zellen verglichen werden. Wie bei anti-CD38-Antikörpern, kann auch bei Belantamab mafodotin erwartet werden, dass der Einsatz in früheren Therapielinien zu einem besseren Ansprechen führen wird.

10. Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Targeting Bcell maturation antigen with GSK2857916 antibody–drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1641–53.

11. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor dexamethasone for tripleclass refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019; 381: 727–38.