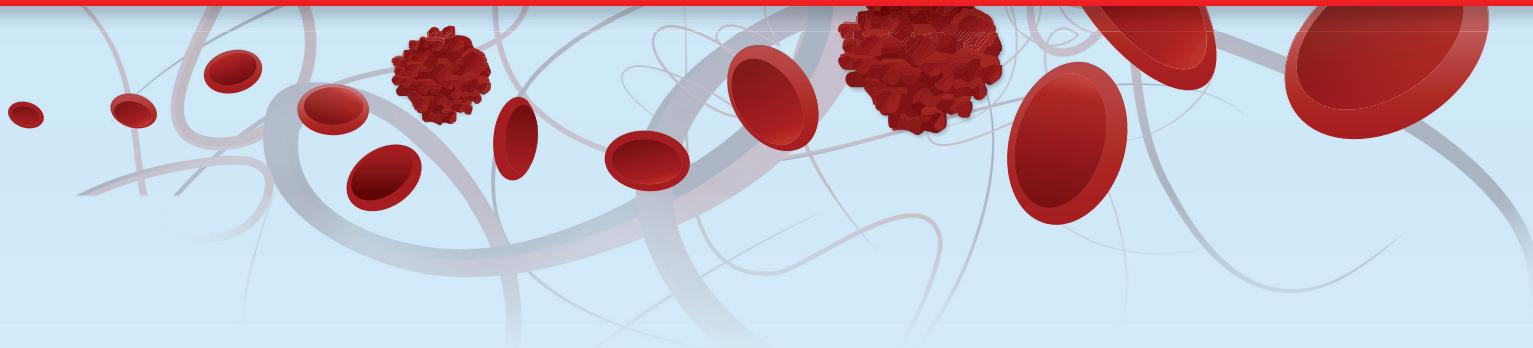




CONGRESS CORE FACTS  
**hematooncology.com**

Kongressnews in die Praxis übersetzt

Oktober | 2015



# IMW 2015

■ *Dr. med. Miriam Kull, Universitätsklinikum Ulm*

Neues zu Kombinationstherapien und immuntherapeutischen Ansätzen  
beim multiplen Myelom – Eindrücke vom 15. IMW

[www.hematooncology.com](http://www.hematooncology.com)



**Liebe Kolleginnen und Kollegen,**

im Herzen der ewigen Stadt Rom fand vom 23. bis 26. September 2015 der 15. "International Myeloma Workshop" (IMW 2015) statt. Alle zwei Jahre treffen sich auf dieser Veranstaltung internationale Experten zum Thema multiples Myelom. Neben neuen Therapieansätzen wurden auch Studien vorgestellt, die traditionelle Therapieregime mit neuen Substanzen vergleichen und deren zukünftige Rolle bewerten. Viele Beiträge beschäftigten sich mit der Frage, in welcher Sequenz und in welchen Kombinationen die neuen effektiven Substanzen eingesetzt werden sollen.

Durch die Verleihung von Forschungspreisen wurde die Arbeit vor allem auch junger Kollegen gewürdigt. Neben dem renommierten "Waldenström Award" wurden mehrere Preise für junge aufstrebende Forscher vergeben. Zusätzlich zum „Rising Stars Award“ wurde zum ersten Mal der „Bart Barlogie Young Investigator Award“ verliehen. Der mit 25.000 US-Dollar dotierte Preis wurde an Dr. Bruno Paiva unter anderem für seine Arbeiten zur „Minimal Residual Disease“ vergeben.

Im Rahmen dieses Kongressberichts habe ich versucht, die wichtigsten Veranstaltungen und Forschungsergebnisse für Sie zusammenzufassen. In der Hoffnung, dass meine Auswahl Relevantes für Ihren Praxisalltag beinhaltet, wünsche ich Ihnen eine angenehme Lektüre.

Mit kollegialen Grüßen



Dr. med. Miriam  
Kull,  
Universitätsklinikum  
Ulm

## Neues zu Kombinationstherapien und immuntherapeutischen Ansätzen beim multiplen Myelom – Eindrücke vom 15. IMW

Dr. med. Miriam Kull, Universitätsklinikum Ulm



Auf dem IMW in Rom wurden dreieinhalb Tage lang molekulare Grundlagen, Strategien zum Einsatz der etablierten Substanzen sowie neue Therapieansätze diskutiert. Neben immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) und Proteasominhibitoren der neueren Generation standen auch verschiedene immuntherapeutische Ansätze wie monoklonale Antikörper, Checkpointinhibitoren und chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T) im Fokus.

### ❖ Kombinationstherapien

Eine häufig diskutierte Frage war, ob und wie die neueren Medikamente kombiniert werden sollen. Auch eine Debatte zwischen Prof. F. Davies und Prof. S. Kumar widmete sich am Samstagvormittag diesem Thema. Unstrittig ist, dass durch moderne Kombinationsstrategien häufiger tiefe Remissionen des multiplen Myeloms erreicht werden können, wie eine Übersicht von Prof. N. Munshi veranschaulicht (Abb. 1) [1].

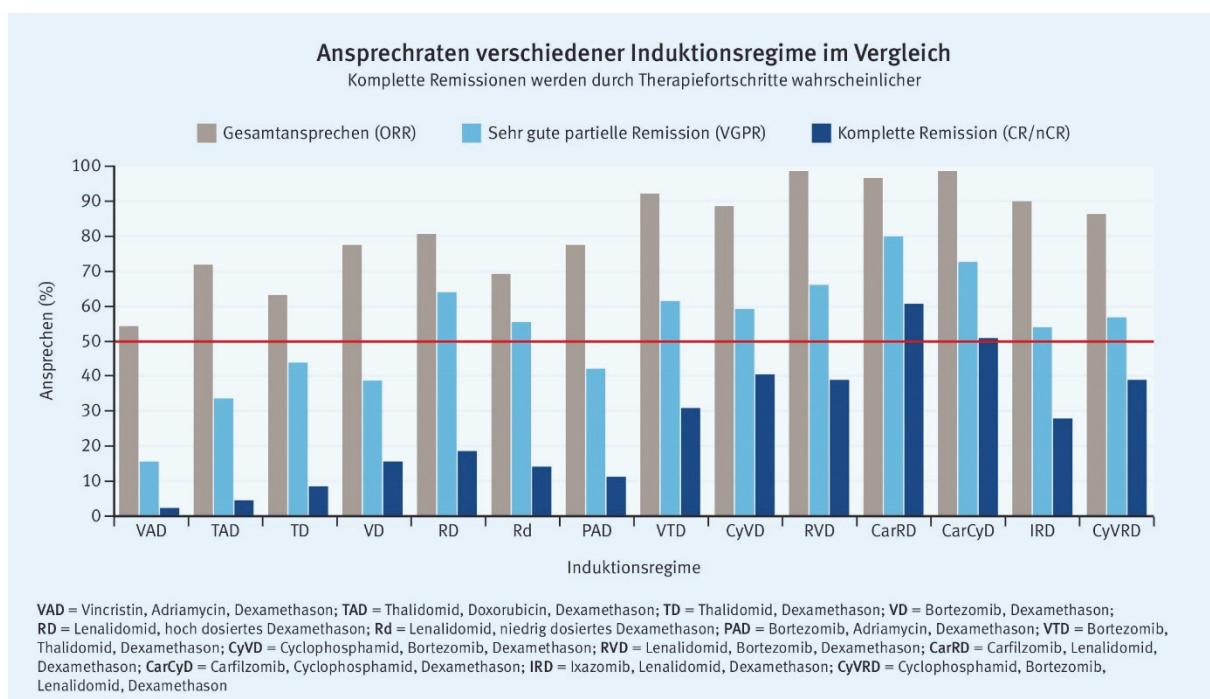


Abb. 1: Übersicht über verschiedene Induktionsregime. Durch Einsatz der neuen Substanzen der nächsten Generation hat sich die Wahrscheinlichkeit, eine komplett Remission zu erreichen, deutlich erhöht (modifiziert nach Munshi N, presented at Plenary Abstract Session, IMW 2015, Rome [1]).

Beeindruckende Ansprechraten hatte auch die ASPIRE-Studie gezeigt, in der bei 792 Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom die Kombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason

(KRd) versus Lenalidomid/Dexamethason (Rd) verglichen wurde. Im KRd-Arm betrug die Gesamtansprechrate in dieser Studie 87,1 %. 69,9 % der Patienten erreichten mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR), 31,8 % von ihnen erlangten mindestens eine komplettte Remission (CR) [2].

In der Plenarsitzung des IMW wurden neue Daten zu Kombinationstherapien präsentiert. Prof. A. Jakubowiak stellte Ergebnisse einer Phase-II-Studie vor, in der KRd in der Primärtherapie im Kontext einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation untersucht wurde. Die Patienten erhielten 4 Zyklen KRd, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation. 70 bis 90 Tage nach der Transplantation erhielten die Patienten 4 weitere konsolidierende Zyklen KRd, anschließend eine Erhaltungstherapie mit 10 Zyklen KRd in modifizierter Dosierung. Das mediane Alter der Patienten betrug 59 Jahre. 36 % der Patienten wiesen eine Hochrisikogenetik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH]) auf. Die Ansprechraten verbesserten sich kontinuierlich im Laufe der Therapie. Nach 18 Zyklen KRd hatten alle Patienten mindestens eine VGPR erreicht, 82 % der Patienten erzielten eine stringente komplettte Remission (sCR) (Abb. 2 links). Die Kombination aus KRd und Hochdosis-Melphalan führte somit zu deutlich mehr tiefen Remissionen als die alleinige Therapie mit 18 Zyklen KRd in der vorausgegangenen Phase-I/II-Studie, die Prof. Jakubowiak als historische Vergleichsgruppe heranzog (Abb. 2 rechts). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden noch nicht erreicht. Bemerkenswert ist, dass 98 % der Patienten, die KRd und eine Hochdosischemotherapie erhalten hatten, nach 2 Jahren noch progressionsfrei waren [3].

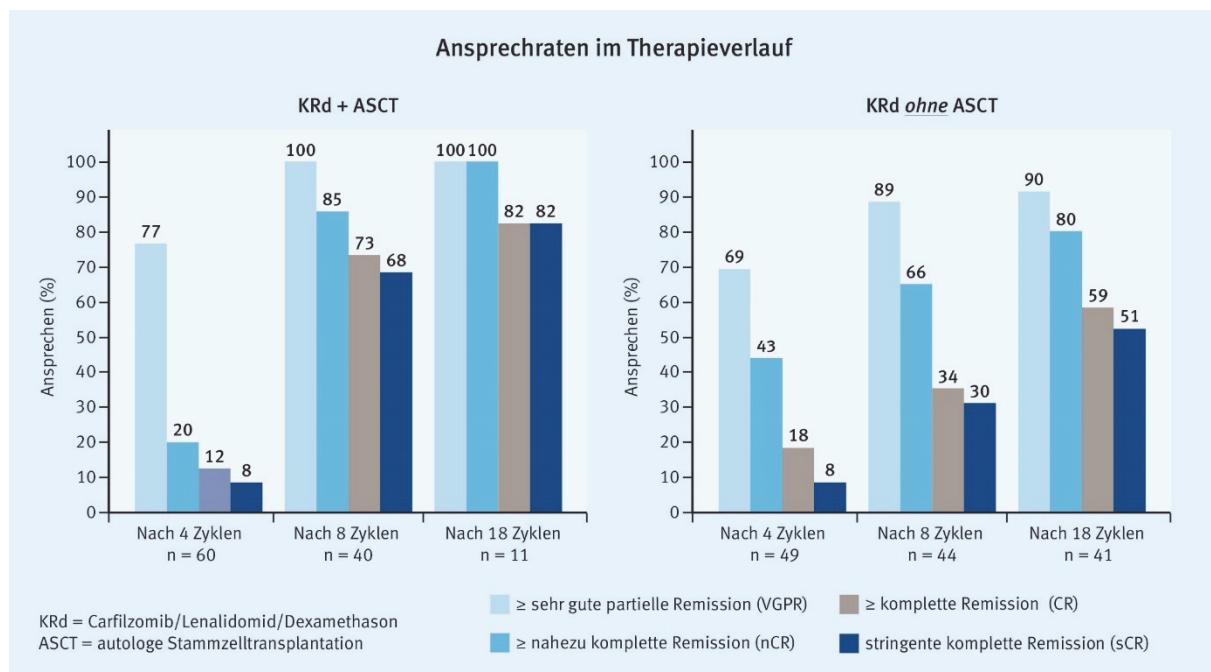


Abb. 2: Ansprechraten nach 4, 8 und 18 Zyklen KRd. Links: plus Hochdosischemotherapie; rechts: ohne Hochdosischemotherapie (modifiziert nach Jakubowiak J, presented at Plenary Abstract Session OP-003, IMW 2015, Rome [3]).

---

„Es scheint absehbar zu sein, dass sich Carfilzomib einen Platz in der Primärtherapie des multiplen Myeloms erobert.“ *Dr. med. Miriam Kull*

---

Eine weitere Studie zu modernen Kombinationsstrategien wurde von Prof. A. Spencer vorgestellt. In dieser Studie wurde der neue irreversible, intravenös zu verabreichende Proteasominhibitor Marizomib in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom (rrMM) untersucht. 14 intensiv vorbehandelte Patienten wurden in die Phase-I-Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten median 4,5 Vortherapien erhalten, bei 36 % der Patienten zeigte sich eine Hochrisikogenetik im Sinne einer 17p-Deletion und/oder einer Translokation t(4;14). Die Gesamtansprechrate betrug 62 %. Beeindruckenderweise erreichten auch 4 der 5 Patienten mit Hochrisikogenetik eine partielle Remission (PR). Dosislimitierende Toxizitäten wurden nicht beobachtet. Weitere Studien – auch mit einer oralen Formulierung von Marizomib – sollen daher folgen [4].

### Fazit

- Durch die Kombination neuer Substanzen der nächsten Generation lassen sich beeindruckende Ansprechraten sowohl in der Rezidiv- als auch in der Erstlinientherapie erreichen. Die aktuellen Daten suggerieren, dass moderne Kombinationstherapien aus Proteasominhibitoren und IMIDs die Hochdosistherapie mit Melphalan nicht ersetzen können. Vielmehr scheint die Integration neuer effektiver Substanzen in das Hochdosiskonzept zu den besten Ergebnissen zu führen. Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason ist eine hocheffektive Therapie, die zukünftig einen neuen Standard in der Induktionstherapie darstellen könnte. Weitere Studien müssen zeigen, ob die beeindruckenden Ergebnisse der neuen Kombinationstherapien bei Patienten mit Hochrisikogenetik bestätigt werden können.

Am 25.09.2015 wurde bekannt gegeben, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Zulassung von Carfilzomib für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason empfiehlt.

---

„Wenngleich neue Substanzen der nächsten Generation zu beeindruckenden Ansprechraten führen, bleibt die Hochdosischemotherapie weiterhin zentraler Bestandteil der Erstlinientherapie jüngerer Patienten.“ *Dr. med. Miriam Kull*

---

### ❖ Immuntherapie

Die vielfältigen Behandlungsansätze der Immuntherapie gewinnen auch beim multiplen Myelom an Bedeutung. Neben monoklonalen Antikörpern wie Elotuzumab und Daratumumab standen auch zelluläre immuntherapeutische Ansätze wie die „chimärische Antigenrezeptor-T-Zelltherapie“ (CAR-T) im Fokus. Die CAR-T-Zelltherapie hat bei bestimmten Leukämien und Lymphomen bereits beeindruckende Ergebnisse gezeigt. Allerdings waren die Versuche, CAR-T-Zellen auch beim multiplen Myelom einzusetzen, bislang noch nicht durchschlagend erfolgreich. Prof. E. Stadtmauer stellte nun vielversprechende Ergebnisse der ersten Myelompatientin vor, die an der Universität von Pennsylvania mit den Anti-CD19-CAR-T-Zellen CTL019 im Rahmen einer

Phase-I-Studie behandelt wurde [5]. Dieser Bericht wurde im September 2015 auch im New England Journal of Medicine veröffentlicht [6]. Insgesamt wurden bislang 10 Patienten mit rrMM in diese Studie eingeschlossen. Besagte Patientin Nr. 1 hatte bereits 10 Vortherapien erhalten, darunter Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Hochdosis-Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>, Vorinostat, Elotuzumab und Cyclophosphamid. Auf die erste Hochdosischemotherapie hatte sie mit einer partiellen Remission angesprochen, die ca. 6 Monate andauerte. Im Rahmen der CAR-T-Zelltherapie-Studie erhielt sie eine erneute Hochdosischemotherapie mit Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> und autologer Stammzelltransplantation sowie anschließender Gabe der CTL019-Zellen. 130 Tage nach der Transplantation wurde zudem eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid gestartet. Die Therapie resultierte erstaunlicherweise in einer anhaltenden MRD-negativen stringenten kompletten Remission des multiplen Myeloms (Abb. 3). Damit ist grundsätzlich der Beweis erbracht, dass es möglich ist, CAR-T-Zellen zu erzeugen und dadurch das multiple Myelom effektiv zu kontrollieren. Bislang sind 6 der 10 Patienten, die mit den CTL019-Zellen behandelt wurden, progressionsfrei. Nur wenige CTL019-spezifische Nebenwirkungen wurden beobachtet. Bemerkenswert ist, dass CD19, der Angriffspunkt der CTL019-Zellen, von den meisten Myelomzellen kaum exprimiert wird. Der Wirkmechanismus dieser Therapie ist daher noch nicht genau bekannt. Eine Hypothese ist laut Prof. Stadtmauer, dass die Antimyelomwirkung über CD19-Expression auf „Myelomstammzellen“ vermittelt werden könnte [5, 6].

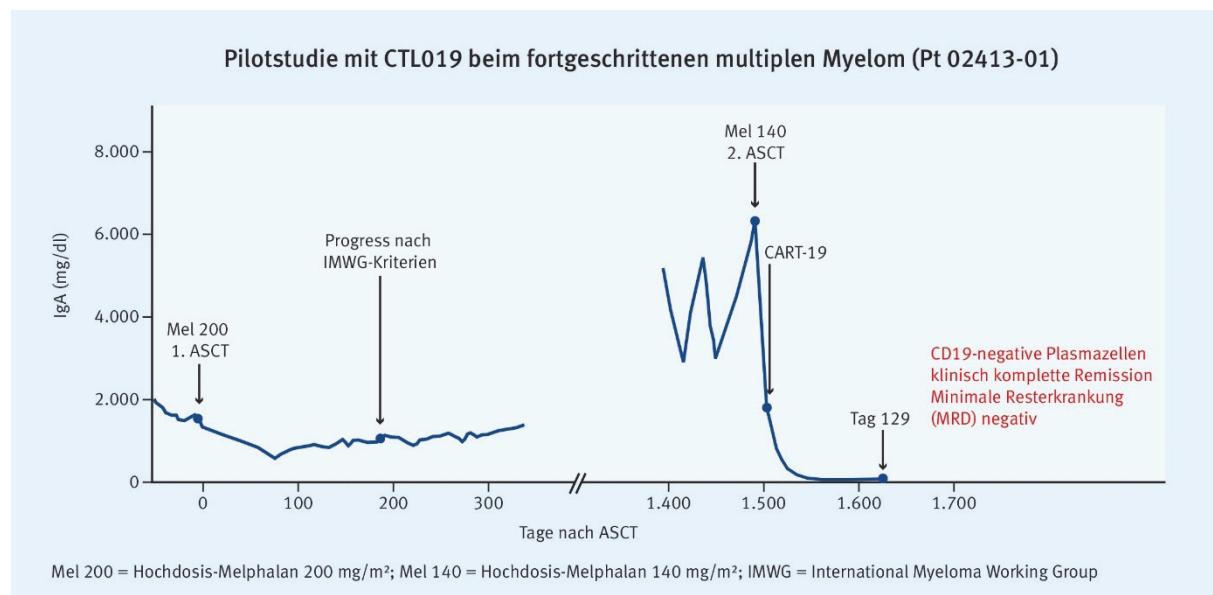


Abb. 3: IgA-Verlauf der ersten Myelompatientin, die mit den CAR-T-Zellen CTL019 behandelt wurde. Dargestellt sind das Ansprechen auf die erste Hochdosischemotherapie sowie etwa 4 Jahre später auf die CAR-T-Zelltherapie und erneute Hochdosischemotherapie. (modifiziert nach Stadtmauer E, Presented at Symposium PS-063, IMW2015, Rome [5]).

Ein zweiter vielversprechender Beitrag zur CAR-T-Zelltherapie wurde von Dr. S. Danhof aus Würzburg vorgestellt. In einem präklinischen Modell konnte die Wirksamkeit von CS1-spezifischen CAR-T-Zellen demonstriert werden. CS1 (SLAMF7) ist ein Glykoprotein, das an der Oberfläche von Myelomzellen stark exprimiert wird. Die CS1-CAR-T-Zellen zeigten in der Zellkultur und im Mausmodell eine beeindruckende Antimyelomaktivität [7].

## Fazit

- Die vorläufigen Ergebnisse, die zu den CAR-T-Zellen vorgestellt wurden, zeigen vielversprechende Zeichen der Wirksamkeit, insbesondere durch den beeindruckenden Langzeiterfolg.

### ❖ Pomalidomid bei Niereninsuffizienz

Neben den vielen Beiträgen zu neuen Therapieansätzen wurden auch interessante Aspekte der bereits etablierten Substanzen diskutiert. Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit rrMM zugelassen. In die zulassungsrelevante Phase-III-Studie MM-003 waren jedoch nur Patienten mit normaler oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen worden (Kreatinin-Clearance  $\geq$  45 ml/min bzw. Kreatinin < 221 µM) [8, 9]. Prof. P. Sonneveld stellte nun eine Auswertung der MM-013-Studie vor, die Pomalidomid/Dexamethason bei Patienten mit rrMM und schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 45 ml/min) untersuchte. Die Studie ist derzeit noch aktiv, 45 von geplanten 80 Patienten wurden bereits eingeschlossen, davon gingen 37 in die aktuelle Auswertung ein. Die Patienten wurden in 3 Kohorten eingeteilt: Kohorte A mit GFR < 45 und  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (n = 16), Kohorte B mit GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ohne Dialysepflichtigkeit (n = 20) und Kohorte C mit GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und bestehender Dialysepflichtigkeit (n = 9). Alle Patienten starteten mit Pomalidomid in der Dosierung 4 mg/d an den Tagen 1 bis 21, Wiederholung an Tag 29, kombiniert mit niedrig dosiertem Dexamethason. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hämatotoxizität (Neutropenie, Anämie, Thrombopenie), Asthenie, Fatigue, Fieber und Pneumonie. Sie wurden etwas häufiger bei den dialysepflichtigen Patienten als in den beiden anderen Kohorten beobachtet. Die höchste Ansprechraten wurde bei den Patienten der Kohorte A beobachtet mit 25 % versus 10 % in Kohorte B und 0 % in Kohorte C. Immerhin erreichten alle dialysepflichtigen Patienten eine stable disease (Tab. 1) [10].

### MM-013-Studie

#### Ansprechen auf Pomalidomid/Dexamethason bei eingeschränkter Nierenfunktion

Endpunkte	Kohorte A RI moderat (n = 16)	Kohorte B RI schwer nicht dialysepflichtig (n = 20)	Kohorte C RI schwer dialysepflichtig (n = 9)
ORR, n (%)	4 (25)	2 (10)	0
CR	0	0	0
VGPR	2 (13)	1 (5)	0
PR	2 (13)	1 (5)	0
MR	0	1 (5)	0
SD	9 (56)	12 (60)	9 (100)
Patienten mit noch fehlender Kontrolluntersuchung, n (%)	3 (19)	5 (20)	0

CR = komplette Remission; MR = geringes Ansprechen; ORR = Gesamtansprechen; PR = partielle Ansprechen; RI = eingeschränkte Nierenfunktion; SD = stabile Erkrankung; VGPR = sehr gute partielle Remission

Tab. 1: Ansprechraten der 37 evaluierbaren Patienten, die in der MM-013-Studie mit Pomalidomid/Dexamethason behandelt wurden. Patienten, deren Nierenfunktion nur mäßig eingeschränkt ist, zeigten das beste Ansprechen. (modifiziert nach Sonneveld P, Presented at Poster Session PO-326, IMW2015, Rome [10].

## Fazit

- Erste Daten legen nahe, dass Pomalidomid auch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sicher angewendet werden kann. Die endgültigen Ergebnisse zur Effektivität von Pomalidomid in diesem Patientenkollektiv müssen abgewartet werden.

## ❖ Quellen

1. Munshi N et al. A Meta-Analysis Investigating the Impact of Minimal Residual Disease (MRD) Status on Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma (MM) who Achieve Complete Response (CR), Presented at Plenary Abstract Session: OP-001, Volume 15, Supplement 3, Page e41.
2. Stewart AK et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372: 142–152.
3. Jakubowiak AJ et al. Carfilzomib (CFZ, Kyprolis®), lenalidomide (LEN, Revlimid®), and dexamethasone (DEX) (KRd) combined with autologous stem cell transplant (ASCT) shows improved efficacy compared with KRd without ASCT in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM), Presented at Plenary Abstract Session: OP-003, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, Vol. 15, e42.
4. Spencer A et al. Phase 1, multicenter, open-label, dose-escalation, combination study (NCT02103335) of pomalidomide (POM), marizomib (MRZ, NPI-0052), and dexamethasone (DEX) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM); study NPI-0052-107 preliminary results, Presented at Plenary Abstract Session OP-005, IMW2015, Rom, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, Vol. 15, e43.
5. Stadtmauer EA. CAR-T Cellular Therapies for Multiple Myeloma, Presented at Symposium PS-063, IMW2015, Rome, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, Vol. 15, e33.
6. Garfall AL et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015; 373: 1040–1047.
7. Danhof S et al. Preclinical Analysis of Feasibility and Efficacy of CS1 Directed CAR T cell Therapy in Multiple Myeloma in the Autologous Setting, Presented at Rising Star Award: RS-002, IMW2015, Rome, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, Vol. 15, e39.
8. San Miguel J et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1055–1066.
9. Lacy MQ et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. Blood 2011; 118: 2970–2975.

10. Sonneveld P et al. Treatment (Tx) With Pomalidomide (POM) and Low-Dose Dexamethasone (LoDEX) in Patients (Pts) With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Renal Impairment (RI) Including Those on Dialysis, Presented on Poster Session PO-326, IMW2015, Rome, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, Vol. 15, e265.

Kongressnews in die Praxis übersetzt

# hematooncology.com

*hematooncology.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte und bietet hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.*

## **[www.hematooncology.com](http://www.hematooncology.com)**

Internationale Kongresse bieten eine Flut an neuen Informationen, die den einzelnen Teilnehmer nicht selten überfordern. Auch kann nicht jeder selbst auf alle Kongresse fahren, man möchte aber dennoch zeitnah über aktuelle Entwicklungen informiert sein.

Ziel von hematooncology.com ist es, dem Leser einen leichten Zugang zu wichtigen Highlights von internationalen hämatologischen Kongressen in deutscher Sprache zu ermöglichen – übersichtlich strukturiert und praxisnah aufbereitet. Die theoretischen Ergebnisse der wissenschaftlichen Veranstaltungen werden Session-übergreifend und praxisnah in den aktuellen ärztlichen Alltag eingeordnet.

### ***Impressum***

medizinwelten-services GmbH  
Marktstr. 4, 70372 Stuttgart  
Telefon: +49 711 217486-0  
E-Mail: [info@medizinwelten-services.com](mailto:info@medizinwelten-services.com)

*hematooncology.com wird von der Celgene GmbH unterstützt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Celgene GmbH. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.*