



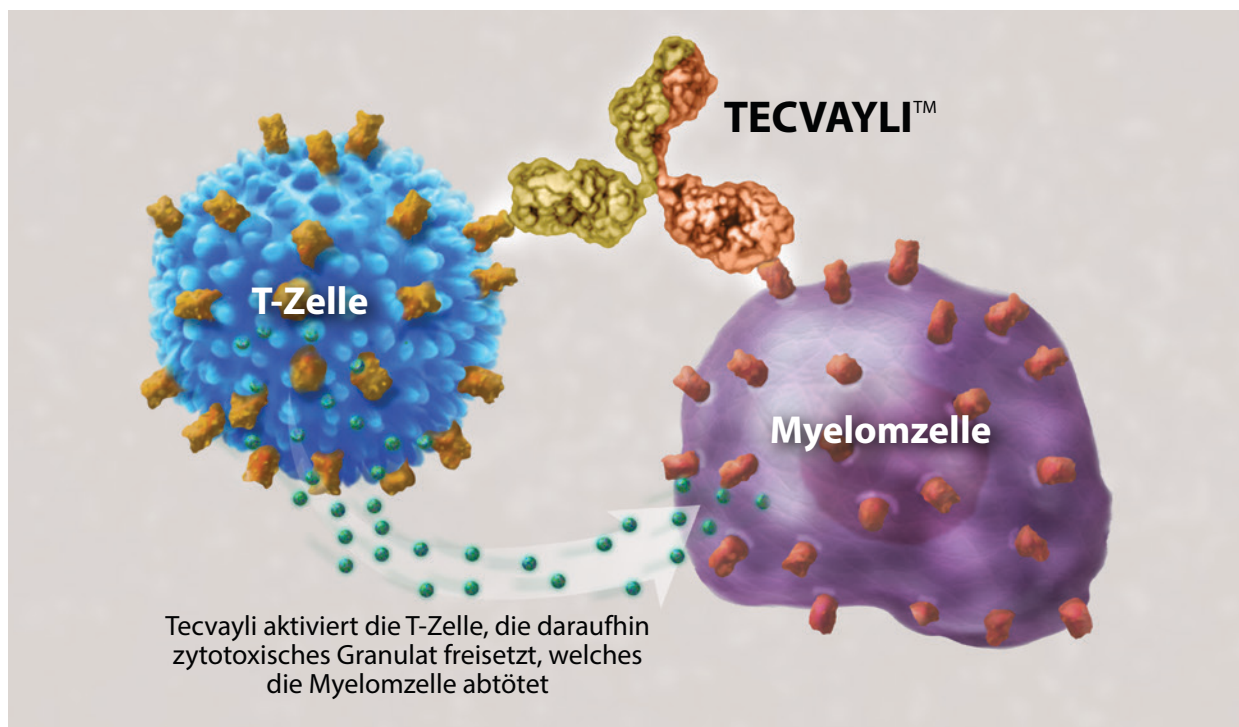
Myeloma Today

Herausgegeben von der International Myeloma Foundation

TECVAYLI™ (Teclistamab-cqyv) erhält die beschleunigte Zulassung

Der erste bispezifische BCMA-gerichtete CD3-T-Zell-Engager hat die FDA-Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit relapsiertem oder refraktärem Myelom erhalten

SEITE 2



Ebenfalls in dieser Ausgabe:

► **Behandlungsoptionen für Myelompatienten mit frühem Rezidiv:**

Dr. Joseph Mikhael spricht über die neuen Optionen für Patienten mit Myelom nach einer bis drei Vortherapien. SEITE 3

► **CAR-T-Zell-Therapien für Patienten mit späterem Rezidiv:**

Dr. Adam Cohen spricht über die Behandlung mit ABECMA® oder CARVYKTI® bei Patienten mit Myelom nach mindestens vier Vortherapien. SEITE 4

Diese Ausgabe von *Myeloma Today* wird unterstützt von

Amgen • Bristol Myers Squibb • Janssen Oncology • Karyopharm Therapeutics • Legend Biotech • Sanofi • Takeda Oncology

TECVAYLI™ (teclistamab-cqyv) erhält die FDA-Zulassung

Der erste bispezifische Antikörper steht Patienten im klinischen Umfeld jetzt zur Verfügung!

Von Dr. Joseph Mikhael,
Chief Medical Officer der IMF

Am 25. Oktober 2022 erteilte die US-Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung für Teclistamab (Tecvayli™) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Myelom, die bereits mindestens vier Therapielinien erhalten haben, darunter einen Proteasominhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper. Teclistamab ist das erste bispezifische gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) gerichtete CD3-T-Zell-Engager.

Der Begriff „bispezifisch“ bedeutet, dass das Arzneimittel **zwei** „Arme“ hat. Ein Arm bindet über das BCMA an die Oberfläche der Myelomzelle. Der andere Arm bindet an eine lokale T-Zelle und aktiviert sie, damit sie die Myelomzelle zerstört. Bei dieser bemerkenswerten Methode wird das körpereigene Immunsystem des Patienten zum Kampf gegen das Myelom eingesetzt. Teclistamab ist eine hochmoderne Form der Immuntherapie.

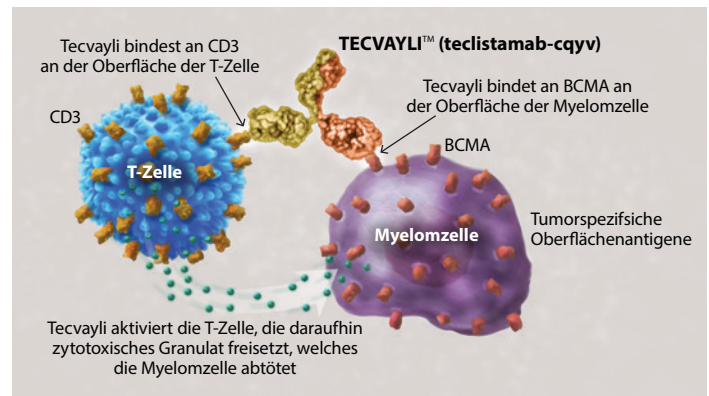
Remissionsraten

Mit den meisten zur Behandlung des Myeloms eingesetzten Arzneimitteln – im klinischen Umfeld und nicht in einer klinischen Prüfung – lag die Remissionsrate bei stark vorbehandelten Patienten etwa bei 25 bis 30 %. Teclistamab wurde bei Patienten mit stark fortgeschrittenem Myelomrezidiv untersucht und ergab eine Gesamtansprechrate (ORR) von 61,8 %. Dies ist ein beeindruckendes Ergebnis und das Medikament damit für unsere Patienten hochinteressant.

Teclistamab wurde in der multizentrischen klinischen Studie MajesTEC-1 evaluiert. Die Wirksamkeitspopulation bestand aus 110 Patienten mit Myelom, die zuvor mindestens dreifach therapiert worden waren, u. a. mit einem Proteasominhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, allerdings noch keine BCMA-gerichtete Therapie erhalten hatten. Wie bereits erwähnt, lag die ORR bei 61,8 %. Mit einer medianen Nachbeobachtung von 7,4 Monaten bei den Respondern betrug die geschätzte Dauer der Remission (DOR) nach 6 Monaten bei 90,6 % und nach 9 Monaten bei 66,5 %.

Behandlung mit Teclistamab

Teclistamab ist ein serienmäßig hergestelltes Arzneimittel. Es kann dem Patienten direkt verabreicht werden, im Gegensatz zur CAR-T-Zell-Therapie, die ein vorheriges T-Zell-Harvest beim



Patienten erfordert. Die Standardverfügbarkeit von Teclistamab könnte den Einsatz dieses Medikaments in größerem Umfang erleichtern, insbesondere bei Patienten, die kein CAR-T-Zell-Therapiezentrum in der Nähe haben.

Wie jedes andere Myelommedikament ist jedoch auch dieses mit Problemen und Risiken verbunden. Um die erste Dosis Teclistamab erhalten zu können, werden die meisten Patienten zunächst für zwei Wochen stationär im Krankenhaus bleiben müssen. Dies liegt daran, dass das Medikament eine Reaktion namens Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) auslösen kann, bei dem der Körper auf den Aktivierungsprozess der T-Zellen reagiert. Bei den meisten Patienten fällt das CRS mild aus, manche Patienten müssen jedoch intensiver im Krankenhaus behandelt werden.

Weitere zu erwähnende Nebenwirkungen sind u. a. neurologische Toxizitäten und eine Verschlechterung des Blutbildes. Außerdem sollte erwähnt werden, dass eine längere Behandlung mit einem bispezifischen Antikörper das Infektionsrisiko erhöht; eine etwa auftretende Infektion muss umgehend behandelt werden. Nach den ersten Dosen Teclistamab kann die Behandlung ambulant fortgesetzt werden. Alle Therapiezentren, die Teclistamab verabreichen, müssen sich an ein Programm zur Risikobewertung und -minderung (Risk Evaluation and Mitigation Strategies; REMS) halten, mit dem die Risiken der Behandlung überwacht werden.

Eine wichtige neue Option in der Klinik

Myelompatienten und Ärzten steht nun eine neue und äußerst interessante Behandlungsoption offen. Die hohe Remissionsrate unter Teclistamab könnte vielen Patienten tiefgreifend und nachhaltig helfen. Aber das ist noch nicht alles!

(Fortsetzung auf Seite 7)

Entscheidungen über Entscheidungen

Behandlungsoptionen für Myelompatienten mit frühem Rezidiv

Von Dr. Joseph Mikhael,
Chief Medical Officer der IMF

Wir leben in aufregenden Zeiten – so viele neue Therapien werden entwickelt, neue Medikamentenkombinationen in der Erstbehandlung eingesetzt, es kommen neue Bildgebungs- und Diagnoseverfahren hinzu und vieles mehr! Oft vergessen wir jedoch die vielen neuen Optionen bei frühem Rezidiv. Ein „frühes“ Rezidiv ist für uns in der Regel die Behandlung, die jemand erhält, wenn er eine bis drei Vortherapien erhalten hat. Demgegenüber steht ein „spätes“ Rezidiv, wenn der Patient die meisten verfügbaren Optionen erhalten hat.

Dies ist der Teil für Myelompatienten, dem besondere Aufmerksamkeit gilt – zum Teil deswegen, weil es heute mehr Therapieoptionen gibt als je zuvor. Vor kurzem wurden FÜNF klinische Phase-III-Studien mit Dreifachkombinationen veröffentlicht, die heute verfügbar sind. Ein weiterer Grund ist die Demonstration eines wichtigen Wandels beim Therapieansatz beim Myelom – wir heben das Beste nicht ganz bis zum Schluss auf, sondern setzen die wirksamste Therapie für den Patienten bereits früher ein, teilweise auch in der Erstlinientherapie, denn wir wissen, dass dies dem Patienten die besten Chancen auf ein langfristiges Überleben bietet.

Ein Myelomrezidiv ist schwerer zu kontrollieren – ein wachsender und wichtiger Trend ist es daher, Patienten mit einer wirksamen Kombinationstherapie bereits möglichst früh eine längere Remission zu verschaffen. Dies ist ein wesentlicher Diskussionspunkt, da die Auswahl bei immer größer werdendem Optionsmenü immer schwieriger wird. Das ist natürlich ein wünschenswertes Problem, da die Möglichkeiten, diese schreckliche Krankheit zu kontrollieren, vor nicht allzu langer Zeit ja recht eingeschränkt waren. Wie lauten also diese Optionen? Dies sind die fünf wichtigsten klinischen Studien, die die Behandlung des frühen Rezidivs beeinflusst haben:

1. IKEMA – klinische Studie mit Isa-Kd

Diese klinische Studie mit Sarclisa® (Isatuximab), einem CD38-gerichteten monoklonalen Antikörper, in Kombination mit Kyprolis® (Carfilzomib) und dem Steroid Dexamethason (Isa-Kd) ist von Bedeutung, da sie zum bisher längsten progressionsfreien Überleben (PFS) bei frühem Rezidiv geführt hat, welches vor Kurzem mit 35,7 Monaten angegeben worden ist. Ein PFS von durchschnittlich 3 Jahren ist bei einem Myelomrezidiv beachtlich. Allerdings sind hier mehr Termine in der Klinik erforderlich, da Sarclisa nach dem ersten Monat alle zwei Wochen verabreicht wird (im ersten Monat jede Woche). Die Gabe von Sarclisa erfolgt intravenös und dauert nach den ersten beiden Infusionen nur noch 75 Minuten. In der IKEMA-Studie hat sich die Isa-Kd-Kombination gegenüber Kd allein als überlegen erwiesen.

2. APOLLO – Klinische Studie mit DPd

Die kürzlich zugelassene Kombination aus Darzalex® (Daratumumab) + Pomalyst® (Pomalidomid) + Dexamethason (DPd) wurde ausgiebig untersucht. Diese Therapie ist interessant, da Darzalex Faspro® schnell als subkutane Injektion (unter die Haut) verabreicht werden kann – Darzalex dagegen wurde bislang immer langwierig intravenös infundiert. Gemeinsam mit dem oral verabreichten Pomalyst ist DPd damit die wesentlich praktischere Option. DPd war Pd allein überlegen.

3. BOSTON – klinische Studie mit XVd

Diese einzigartige Kombination umfasst das oral einzunehmende Medikament Xpovio® (Selinexor), welches zuvor in späteren Therapielinien angewendet wurde, heute jedoch auch schon früher im Krankheitsverlauf zum Einsatz kommt. Wird Xpovio einmal statt zweimal wöchentlich verabreicht, ist es sehr viel besser verträglich, insbesondere dann, wenn zeitgleich zwei Antiemetika verabreicht werden, da Xpovio starke Übelkeit verursacht. Xpovio, ein Kerntransportinhibitor, hat einen neuen Wirkmechanismus, der verhindert, dass gute Tumorsuppressoren den Zellkern verlassen. In dieser Kombination kommt zudem Velcade® (Bortezomib) subkutan und wöchentlich zum Einsatz, ebenso wie Dexamethason (XVd). Die XVd-Kombination erwies sich gegenüber Vd allein als überlegen.

4. CANDOR – klinische Studie mit DKd

Obgleich die Kombination aus Darzalex + Kyprolis + Dexamethason (DKd) seit einigen Jahren verfügbar ist, ist sie nach wie vor eine wichtige Option. Obwohl Kyprolis in der CANDOR-Studie zweimal wöchentlich verabreicht wurde, wird es jetzt üblicherweise nach einem wöchentlichen Schema eingesetzt (drei Wochen Einnahme, eine Woche Pause), und die Zulassung für die DKd-Kombination sieht entweder eine zweimal wöchentliche oder eine einmal wöchentliche Verabreichung vor. DKd wird in der Regel eingesetzt, wenn Darzalex nicht in der Erstbehandlung verwendet wurde. Die DKd-Dreifachkombination erwies sich gegenüber Kd allein als überlegen.

5. ICARIA – klinische Studie mit Isa-Pd

Die Behandlung mit Sarclisa + Pomalyst + Dexamethason ist seit einigen Jahren verfügbar, ist jedoch nach wie vor eine wichtige Option bei frühem Rezidiv. Die langfristige Nachbeobachtung der ICARIA-Studie wurde auf der IMS-Jahrestagung im August 2022 vorgestellt und zeigte ein um etwa 7 Monate längeres Gesamtüberleben verglichen mit Pd allein.

(Fortsetzung auf Seite 7)

CAR-T-Zell-Therapie beim Myelom

Myeloma Today im Gespräch mit Adam D. Cohen, MD

Dr. Cohen, bitte erzählen Sie uns ein wenig von der CAR-T-Zell-Therapie und wie sie beim Myelom eingesetzt wird.

CAR-T-Zell-Therapie (CAR: chimärer Antigenrezeptor) ist ein neuer Ansatz, bei dem das körpereigene Immunsystem gegen das Myelom des Patienten eingesetzt wird. Eine CAR-T-Zell-Therapie ist ein gezielter, patientenspezifischer Ansatz zur Behandlung des Myeloms. Ein Vorteil ist, dass es sich um eine punktuelle Therapie handelt. Nach der Infusion der T-Zellen lässt man sie einfach arbeiten. Kommt es beim Patienten zur Remission, ist eine ganze Zeit lang keine weitere Behandlung mehr nötig. Mit einer CAR-T-Zell-Therapie kann man Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom, bei denen es andernfalls nicht möglich wäre, die Therapie abzusetzen, eine Pause verschaffen.

Wer ist ein Kandidat für eine CAR-T-Zell-Therapie?

Derzeit sind von der US-Arzneimittelbehörde FDA nur zwei CAR-T-Zell-Präparate für die Behandlung des Myeloms zugelassen: Abecma® (Idecabtagen vicleucel oder Ide-cel) und Carvykti® (Ciltacabtagen autoleucel oder Cilta-cel). Beide zielen auf ein Molekül auf den Myelomzellen namens BCMA (B-Zell-Reifungsantigen) ab und sind für Patienten zugelassen, die mindestens vier vorangehende Therapielinien erhalten haben [vier verschiedene Behandlungsschemata], u. a. einen Proteasominhibitor, einen Immunmodulator und einen Anti-CD38-Antikörper. Die derzeit zugelassene CAR-T-Zell-Therapie ist eine Option bei spätem Rezidiv bei Patienten, bei denen nicht mehr viele Behandlungsoptionen übrig sind.

Wie läuft die Behandlung ab?

In einem ersten Schritt sammeln wir mit einem Verfahren namens Apherese T-Zellen des Patienten. Das Blut des Patienten wird durch ein Gerät geschleust, das die T-Zellen ausfiltert, und der Rest des Blutes wird dem Patienten sofort wieder zugeführt. Die Apherese dauert einige Stunden. Das Verfahren ähnelt dem Stammzellenharvest für die Transplantation, nur dass für die Entnahme von T-Zellen vor der Apherese keine Injektionen nötig sind.

Was geschieht mit den entnommenen T-Zellen?

Sie werden in ein Labor gesendet, wo sie transduziert [modifiziert] werden, damit sie an der Oberfläche einen neuen Rezeptor exprimieren. Diese T-Zellen werden so verändert, dass sie die Myelomzellen des Patienten erkennen und zu myelomtötenden Zellen werden. Dann werden sie in großer Zahl gezüchtet – dieser Herstellungsprozess kann vier bis sechs Wochen dauern. In dieser Zeit erhält der Patient häufig eine sogenannte „Brückentherapie“ [zusätzliche Myelomtherapie], um das Myelom unter Kontrolle zu halten.

Nach Abschluss des Herstellungsprozesses werden die Zellen an das Therapiezentrum des Patienten geliefert. In der Regel

muss die normale Anzahl an weißen Blutkörperchen beim Patienten vorübergehend gesenkt werden, damit sich die modifizierten CAR-T-Zellen nach der Infusion vermehren können. Der Patient erhält daher ambulant drei Tage lang eine Lymphodepletion [Chemotherapie]. Normalerweise wird für die Lymphodepletion beim Myelom Cyclophosphamid, ein klassisches Chemotherapeutikum, verwendet. Zur Verbesserung des Ergebnisses wird darüber hinaus Fludarabin gegeben.

Anschließend wird das CAR-T-Zell-Präparat infundiert?

Je nach Patient, dem zu infundierenden Präparat und dem jeweiligen Therapiezentrum kann es sein, dass der Patient stationär aufgenommen wird. In meiner Einrichtung geben wir in manchen Fällen ambulant Carvykti, an Tag 5 wird der Patient dann stationär aufgenommen. In anderen Fällen wird der Patient gleich aufgenommen und erhält Abecma. Die modifizierten T-Zellen des Patienten werden intravenös verabreicht – ähnlich wie eine Transfusion. Dann warten wir, bis diese T-Zellen die Myelomzellen im Körper aufspüren und abtöten.

Wie steht es mit der Ansprechrate?

Abecma wurde aufgrund der klinischen Studie KarMMA von der FDA zugelassen. Dort zeigte es eine Gesamtansprechrate (ORR): von 73 %, und 33 % der Patienten erreichten eine komplette Remission (CR). In der höchsten Dosis [450 Millionen Zellen – die in der FDA-Zulassung empfohlene Dosis] lag die ORR- und CR-Rate eher bei 80 % bzw. 39 %.

Unter Carvykti lag das ORR bei 98 %, also höher als bei Abecma. In der klinischen Studie CARTITUDE-1, aufgrund der die Zulassung von Carvykti durch die FDA erfolgte, erreichten etwa 80 % der Studienpatienten eine CR. Dies zeigte eine bemerkenswerte Wirksamkeit. Die Studien KarMMA und CARTITUDE-1 lassen sich aufgrund der Unterschiede in der teilnehmenden Patientenpopulation dennoch nur schwer vergleichen – daher lässt sich schlecht sagen, ob ein Medikament definitiv besser ist als das andere.

Bitte berichten Sie uns ein wenig von den potenziellen Toxizitäten.

Die am häufigsten vorkommende Toxizität bei Abecma und Carvykti ist das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), das bei 85 bis 95 % der Patienten auftritt. Dazu kommt es, weil die CAR-T-Zellen von den Myelomzellen aktiviert werden. Wenn sich die CAR-T-Zellen zu vermehren beginnen, werden Zytokine in den Blutkreislauf freigegeben. Zytokine sind Proteine, die normalerweise bei einer Infektion freigesetzt werden. Das Syndrom kann sich wie eine signifikante Infektion anfühlen, wie eine schwere Grippe mit hohem Fieber, Muskelschmerzen, Schwäche und/oder Appetitverlust. In manchen Fällen

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

bekommen fällt der Blutdruck der Patienten, die Patienten bekommen Atemnot oder die Sauerstoffsättigung fällt.

Zwar ist nicht wirklich eine Infektion vorhanden, aber es fühlt sich so an. Geschieht das – in der Regel innerhalb der ersten Behandlungswoche – werden die Patienten stationär behandelt, um mit den potenziellen Nebenwirkungen umzugehen. Leichte Reaktionen lassen sich mit rezeptfreien Medikamenten behandeln. Eine schwereres CRS muss mit einer wirksamen Biologika-Therapie namens Tocilizumab (toci) behandelt werden. Es ist sehr wichtig, dass Patienten Therapiezentren mit erfahrenen Teams wählen, die wissen, wie mit den potenziellen Toxizitäten umzugehen ist.

Sinken die hohen Remissionsraten durch die Behandlung des CRS?

Nein, dies scheint die Fähigkeit der CAR-T-Zellen, Myelomzellen zu töten, nicht zu beeinflussen. Die meisten Patienten in klinischen Studien bekommen sogar eine CRS und haben trotzdem eine sehr hohe Ansprechrate.

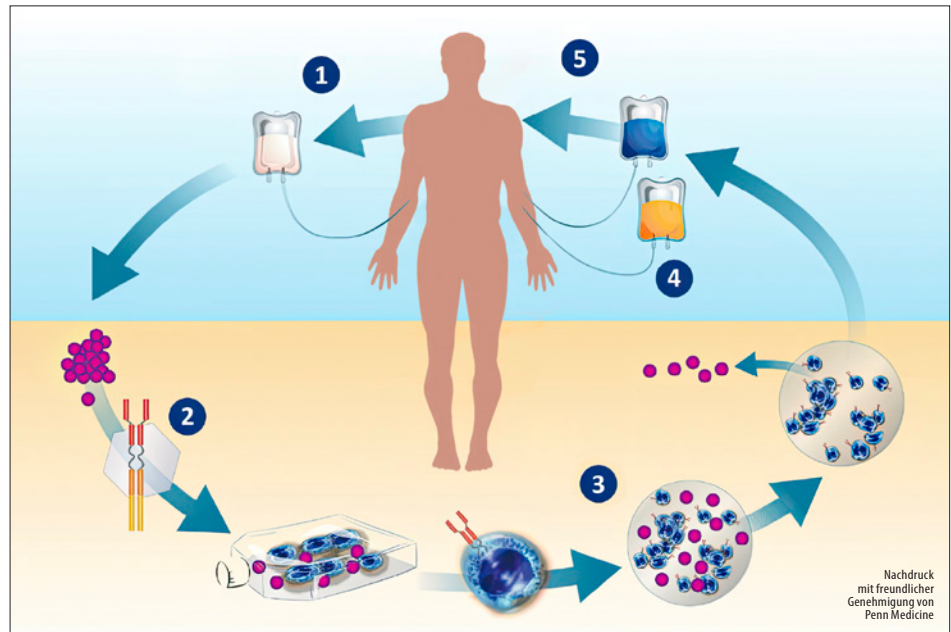
Was für potenzielle Toxizitäten gibt es sonst noch?

Abgesehen vom CRS gibt es noch die Neurotoxizität, die allerdings weniger häufig auftritt. Diese Wirkung auf das Nervensystem ist bei etwa 20 % der Patienten zu beobachten. Sie verläuft in der Regel leicht und ist vorübergehender Natur. Sie äußert sich in Kopfschmerzen oder leichter Verwirrung. Manche Patienten haben auch Probleme, Wörter zu finden. In seltenen Fällen kann sich die Neurotoxizität zu schwereren Problemen wie Krampfanfällen entwickeln. Dabei sind auch schon Todesfälle entstanden. Wenn eine Neurotoxizität auftritt, dann in der Regel in der ersten Woche nach der Infusion. Tritt eine Neurotoxizität neben einem CRS auf, wird sie mit „toci“ behandelt. Sie scheint auch auf Steroide wie Dexamethason anzusprechen.

CRS und Neurotoxizität sind die größten Risiken der CAR-T-Zell-Therapie. Auch später können noch Nebenwirkungen wie eine Verschlechterung des Blutbildes auftreten, die nach der Behandlung manchmal wochen- oder in seltenen Fällen sogar monatelang nach der Behandlung anhalten können. Es besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko, da das Immunsystem unterdrückt wird. Der Patient erhält dann mitunter prophylaktisch Antibiotika oder einmal im Monat eine IVIG-Infusion mit guten Antikörpern, um das Immunsystem zu stärken.

Wie lange hält die Remission nach der CAR-T-Zell-Therapie an?

Bei Abecma lag die mediane Dauer der Remission im besten Fall bei 12 Monaten. Bei Carvykti liegt die mediane Dauer der Remission eher bei 2 Jahren oder vielleicht sogar 27 bis 28



Der Wirkmechanismus der chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie im Überblick

1. Die T-Zellen des Patienten werden aus dem Blutkreislauf entnommen; 2. die T-Zellen werden so modifiziert, dass sie an ihrer Oberfläche Rezeptoren bilden, die die Myelomzellen des Patienten erkennen; 3. die T-Zellen werden in großer Zahl hergestellt; 4. die veränderten T-Zellen werden dem Patienten wieder zugeführt, um die Myelomzellen des Patienten aufzuspüren und abzutöten; 5. die reinfundierten T-Zellen spüren die Myelomzellen des Patienten auf und töten sie ab.

Monaten. Es gibt auch Patienten, bei denen die Krankheit ferngeblieben ist und bei denen seit der CAR-T-Zell-Therapie drei bis vier Jahre vergangen sind. Leider gibt es auch Patienten, die zwar ansprechen, deren Erkrankung aber nach drei bis vier Monaten wieder da ist.

Welche Faktoren sind prädiktiv für eine Remission?

Eine große Aufgabe ist es momentan, bessere Prädiktoren dafür festzulegen, bei wem wahrscheinlich eine lang anhaltende Remission auftritt und bei wem sie wahrscheinlich eher kürzer sein wird. So weit sind wir momentan noch nicht.

Es gibt Tumormerkmale, die mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv assoziiert sein könnten. Eine Hochrisiko-Zytogenetik ist nach wie vor ein ungünstiger prognostischer Faktor. Eine extramedulläre Erkrankung, bei der sich das Myelom auf außerhalb des Knochenmarks verlagert hat, ist mit einer kürzeren Remissionsdauer verbunden.

Dies liegt zum Teil an der Tumorbilogie, zum Teil aber auch daran, dass bei Patienten, die bereits viele Vortherapien erhalten haben, die T-Zellen dysfunktional oder nicht in ausreichender Menge vorhanden sind. Bei solchen Patienten entsteht womöglich ein CAR-T-Zell-Präparat, das sich nicht gut vermehrt oder die Myelomzellen nicht so wirksam abtötet. Auch dies kann zu einem Rezidiv führen.

Derzeit arbeiten wir an der Optimierung der Brückentherapie bei Patienten mit höherer Tumorlast und versuchen, das Myelom vor Beginn des CAR-T-Zell-Verfahrens unter Kontrolle zu bekommen.

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

CAR-T-ZELL-THERAPIE – FORTSETZUNG VON SEITE 5

Bitte geben Sie uns ein Update zur CARTITUDE-2.

Die CARTITUDE-2 ist eine klinische Multikohortenstudie der Phase II, in der die Wirksamkeit und Toxizität von Carvykti bei mehreren verschiedenen Myelompatientenpopulationen untersucht wird.

Patienten der Kohorte A hatten weniger Vortherapien hinter sich, eine bis drei, und eine Krankheitsprogression unter Revlimid® (Lenalidomid). Die meisten Patienten hatten bereits eine Stammzellentransplantation erhalten. Etwa 60 % hatten Darzalex® (Daratumumab) erhalten. Die Remissionsraten waren bei Carvykti sehr beeindruckend: Bei 95 % zeigte sich ein Ansprechen (19 von 20 Patienten), 90 % erreichten eine komplette Remission und bei 16 Patienten war der Test auf eine minimale Resterkrankung (MRD) negativ.

Die Nachbeobachtung ist noch relativ kurz – die mediane Nachbeobachtung liegt bei 17 Monaten, und rund 70 % der Patienten (14 von 20) waren noch in Remission, ohne dass Anzeichen für ein Wiederauftreten des Myeloms zu erkennen waren. Leider starb ein Patient an COVID-19 und einer an Sepsis. Wir warten auf eine längere Nachbeobachtung, um zu sehen, ob sich die Dauerhaftigkeit des Ansprechens im Vergleich zur klinischen Studie CARTITUDE-1 verbessert, in der Patienten untersucht wurden, die stärker behandelt wurden. Diese Kohorte lieferte die Grundlage für die laufende randomisierte klinische Phase-III-Studie CARTITUDE-4, in der Carvykti mit einer von zwei Standard-Myelomtherapien [DPd oder VPd] nach Wahl des Arztes bei Patienten mit einer bis drei vorangegangenen Behandlungslinien verglichen wird.

Was konnte man von den Kohorten B und C lernen?

Kohorte B bestand aus Patienten, deren Myelom innerhalb von 18 Monaten nach der Erstbehandlung oder innerhalb von 12 Monaten nach einer Transplantation wieder auftrat. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe mit ungünstiger Prognose und einem unerfüllten Bedarf im Bereich des Myeloms. Die Daten wurden Anfang des Jahres von einem meiner Kollegen, Dr. Niels Van de Donk, vorgestellt. Die Ansprechrate lag bei Carvykti bei rund 95 %, bei 85 % kam es zu einer kompletten Remission. Die Nachbeobachtung läuft noch.

Kohorte C war eine kleine Gruppe stark vorbehandelter Patienten (median acht Vortherapien) mit einer fortschreitenden Erkrankung nach einer vorherigen Behandlung mit einer anderen BCMA-gerichteten Therapie. In der medianen Nachbeobachtung von 11,3 Monaten lag das ORR bei rund 60%, und sieben von zehn auswertbaren Patienten war keine MRD festzustellen. Dies zeigte die Wirksamkeit von Carvykti nach einer vorherigen Behandlung mit einem BCMA-gerichteten Wirkstoff. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei acht bis 11 Monaten, und das Toxizitätsprofil ähnelte dem, was bei Carvykti bereits beobachtet worden war.

Was sind nach Carvykti die Optionen bei einem späten Rezidiv?

Die Behandlung von Spätrezidiven beim Myelom ist sehr individuell und richtet sich danach, welche Therapien die Patienten zuvor erhalten und wie gut sie diese vertragen haben, sowie nach ihrem Blutbild usw. Ein neuer Ansatz besteht darin, von einer zielgerichteten Therapie zu einer anderen überzugehen. Wenn ein Patient mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt worden ist und nach einer Remission ein Rezidiv erleidet, können wir uns für ein anderes Medikament entscheiden, das von der FDA bereits für die Spätbehandlung des Myeloms zugelassen ist – wie Xpovio® (Selinexor) oder Blenrep® (Belantamab Mafodotin) – oder wir ziehen eine klinische Studie mit einem neuen Wirkstoff oder einem neuen Wirkmechanismus (MOA) in Betracht.

Ein Medikament, das gerade eine beschleunigte Zulassung von der FDA erhalten hat, ist Tecvayli™ (Teclistamab-cqyv), der erste bispezifische T-Zell-Engager-Antikörper für die Behandlung von Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Myelom. Er wird als Injektion unter die Haut verabreicht. Er aktiviert die T-Zellen des Patienten im Knochenmark, damit auch die Myelomzellen dort abgetötet werden. Mit Tecvayli müssen die T-Zellen nicht wie bei Abecma und Carvykti entnommen und verändert werden. Als serienmäßig hergestelltes Medikament wäre dies mit Tecvayli auf weniger komplizierte Art und Weise möglich. Derzeit wird an mindestens vier oder fünf weiteren Bispezifika geforscht, sowie an einigen weiteren Wirkstoffen mit verschiedenen Zielen. Bei einigen Medikamenten ist die Entwicklung schon sehr weit fortgeschritten!

Bitte fassen Sie anschließend das Potenzial der CAR-T-Zell-Therapie beim frühen Rezidiv zusammen.

Wir testen den Einsatz von CAR-T-Zellen bei frühen Rezidiven, bevor die Patienten alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft haben, um zu sehen, ob dies zu einem länger anhaltenden Ansprechen führen könnte. Ich denke, dass der Einsatz von CAR T-Zellen zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf dazu beitragen kann, dass ein noch höherer Anteil der Patienten, die eine komplette Remission erreichen, auch MRD-negativ wird. Wir brauchen größer angelegte Studien und weitere Daten, ehe wir zu einem endgültigen Fazit bezüglich der Anwendung einer CAR-T-Zell-Therapie bei einem früheren Rezidiv gelangen können. Bis dahin bleibt sie Patienten mit Spätrezidiv vorbehalten. **MT**

Dr. Cohen ist Direktor der Myelom-Immuntherapie und außerordentlicher Professor für Medizin an der Universität von Pennsylvania, dem ersten Zentrum, das das Myelom mit der CAR-T-Zelltherapie behandelt. Dr. Cohens Forschungsschwerpunkt liegt auf der Krebsimmuntherapie und der Zelltherapie. Die IMF dankt Janssen Oncology und Legend Biotech für ihre Unterstützung von Myeloma Today.

TECVAYLI ERHÄLT DIE FDA-ZULASSUNG – FORTSETZUNG VON SEITE 2

Derzeit wird an weiteren bispezifischen Myelomtherapien geforscht – manche haben andere Ziele auf der Myelomzelle –, und jedes neue Medikament birgt das Potenzial, uns in unserem Kampf gegen das Myelom einem Heilmittel näherzubringen. Dies sind aufregende Zeiten für die Myelom-Community! **MT**

Dr. Mikhaels Artikel über bispezifische Antikörper finden Sie in der Frühjahrsausgabe 2022 von Myeloma Today – und bleiben

Sie dran! Achten Sie auf die nächste Kolumne #WHEREISDRJOE. Bitte wenden Sie sich an die InfoLine der IMF, wenn myelombezogene Fragen und Bedenken haben. Sie erreichen uns von Montag bis Freitag von 9 bis 16 Uhr (US-Westküstenzeit) unter der Nummer +1-800-452-CURE in den USA und Kanada und unter +1-818-487-7455 in anderen Ländern. Sie können auch eine E-Mail an InfoLine@myeloma.org senden, um Ihre Anfrage auf elektronischem Weg zu übermitteln.

#WHEREISDRJOE – FORTSETZUNG VON SEITE 3

Wie treffen wir angesichts der vielen Optionen also eine Entscheidung? Selbstverständlich muss hier eine eingehende Aufklärung durch den Arzt erfolgen. Nachfolgend einige wichtige Grundsätze, die bei dieser so wichtigen Entscheidung zu berücksichtigen sind:

■ Bei einem Rezidiv muss das Erhaltungsmedikament abgesetzt werden.

Auch wenn es möglich ist, das bereits eingenommene Medikament mit einem weiteren zu ergänzen, setzen wir das bisherige Medikament bei einem Rezidiv in der Regel ab, da es wahrscheinlich sowieso nicht mehr wirkt.

■ Setzen Sie auf einen noch nicht verwendeten Wirkmechanismus.

Eine Möglichkeit, die „Resistenz“ zu überwinden, die die Krankheit gegen Therapien entwickelt, ist die Anwendung eines neuen Medikaments mit einer anderen Methode bzw. einem anderen Wirkmechanismus gegen die Myelomzellen. Damit besteht die Chance auf ein tiefgreifenderes und anhaltendes Ansprechen.

■ Verwenden Sie nach Möglichkeit eine Dreifachkombination.

In den oben genannten Studien hat sich durchweg gezeigt, dass die Dreifachtherapie gegenüber einer Zweifachtherapie überlegen ist – daher ist der intensivere Ansatz zu bevorzugen.

■ Krankheits-, Behandlungs- und Patientenfaktoren müssen berücksichtigt werden.

Diese drei Aspekte sind für die Therapieauswahl maßgeblich. Zu den Krankheitsfaktoren gehören die Aggressivität des

Rezidivs, der Risikostatus und der Ort der Erkrankung (z. B. Plasmazellleukämie oder extra-medulläre Erkrankung). Behandlungsfaktoren sind die Darreichungsform, die zu erwartenden Nebenwirkungen und die Wirksamkeit der Behandlung. Patientenbezogene Faktoren sind Komorbiditäten, vorherige Nebenwirkungen, Kosten und soziale Erwägungen.

■ Die Behandlungsoption muss stets mit der Präferenz des Patienten abgestimmt werden.

Dies ist absolut kritisch, insbesondere jetzt, wo uns mehr Optionen zur Verfügung stehen. Der Patient sollte an der Entscheidungsfindung beteiligt werden, und es sollte eine „gemeinsame Entscheidungsfindung“ erfolgen.

Bis ein Heilmittel für das Myelom gefunden wird, müssen wir weiter Rezidive behandeln. Wir wissen heute, wie wichtig es ist, ein frühes Rezidiv wirksam zu behandeln, um das Leben des Patienten zu verlängern und seine Lebensqualität zu erhöhen. Es ist schön zu sehen, dass die Liste der Optionen immer länger wird, und ich freue mich auf weitere! **MT**

Schauen Sie für die nächste Kolumne der Reihe #WHEREISDRJOE von Dr. Mikhael wieder rein, und wenden Sie sich an die IMF InfoLine, wenn Sie Antworten auf myelombezogene Fragen und Hlife bei Ihren Anliegen benötigen. Sie erreichen uns von Montag bis Freitag von 9 bis 16 Uhr (US-Westküstenzeit) unter der Nummer +1-800-452-CURE in den USA und Kanada und unter +1-818-487-7455 in anderen Ländern. Sie können auch eine E-Mail an InfoLine@myeloma.org senden, um Ihre Anfrage auf elektronischem Weg zu übermitteln.