

Monoklonale Antikörper Elotuzumab und Daratumumab beim Multiplen Myelom. Studienergebnisse zeigen hohe Wirksamkeit

Immuntherapien und monoklonale Antikörper haben als potenzielle Behandlung für Krebspatienten in letzter Zeit für viel Aufregung gesorgt, berichtet Dr. Kenneth Anderson vom Dana-Farber Cancer Institute, Boston. Dabei haben sich monoklonale Antikörper bei vielen anderen Krankheiten als wirksam erwiesen, jedoch bis vor kurzem nicht beim Multiplen Myelom. Nun haben neue Substanzen in klinischen Studien hohe Aktivitätsstufen gezeigt, fügt Anderson hinzu.

Die erste Substanz, **Elotuzumab**, ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Merkmal Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (SLAMF7) gerichtet ist. SLAMF7 befindet sich auf Myelom- und natürlichen Killerzellen (NK), erklärt Anderson. Elotuzumab löst antikörperabhängige zelluläre zytotoxische Effekte aus und aktiviert NK-Zellen durch Reaktion mit dem auf NK-Zellen exprimierten SLAMF7. Im Wesentlichen – so erklärt Anderson – kann Elotuzumab direkt auf Tumorzellen zielen wie auch die Aktivität der Effektorzellen erhöhen.

Bei früheren Untersuchungen erreichte die Kombination von Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason Ansprechraten von 80% bis 90%, wobei das Ansprechen 33 Monate anhielt, sogar bei Hochrisiko Myelomen, sagt Anderson. Diese beeindruckende medizinische Wirksamkeit war der Auslöser für die randomisierten Phase III ELOQUENT-1 und -2 Studien, die den Einsatz von Elotuzumab sowohl beim rezidivierten/refraktären als auch dem neu diagnostizierten Myelom erforschen.

In Ergebnissen aus der ELOQUENT-2 Studie wurde berichtet, dass die Kombination aus Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit ein bis drei Vortherapien zu einem längeren progressionsfreien Überleben und höheren Ansprechraten führte als die alleinige Gabe von Lenalidomid mit Dexamethason. Das mittlere progressionsfreie Überleben wurde mit dieser Dreierkombination um 4,5 Monate verbessert verglichen mit der Zweiertherapie aus Lenalidomid und Dexamethason. Die Gesamtansprechrates betrug 79% im Vergleich zu 66%.

Eine zweite Gruppe monoklonaler Antikörper in der klinischen Entwicklungsphase richtet sich gegen das auf Myelomzellen vorkommende CD38 Antigen. Die größten Fortschritte hat man dabei bisher mit **Daratumumab** erzielt, einem Wirkstoff mit hoher Aktivität beim rezidivierten und rezidivierten/refraktären Myelom inklusive von Hochrisikokonstellation (so wie z. B. del17p).

Klinische Studien haben gezeigt, dass Daratumumab zu einem erhöhten Ansprechen führt, wenn es zu Lenalidomid und Dexamethason hinzugefügt wird. Zusätzlich wurde der Wirkstoff als Monotherapie untersucht. In einer Phase II Studie konnten mit Daratumumab als Monotherapie eine Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 65% und eine Gesamtansprechrates von 29,2% bei Patienten mit einem zweifach refraktären schwer vorbehandelten Multiple Myelom erreicht werden. In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason betrug die Gesamtansprechrates sogar 92,3%.

Anderson ist der Meinung, dass kombinierte Immuntherapieansätze die Zukunft sind. Eine Kombination aus einem Antikörper mit einer immunmodulatorischen Substanz wie z. B. Lenalidomid, die regulatorische T-Zellen zum Ziel hat und NK Zellen aktiviert, führt zu synergetischer Zytotoxizität. Andere laufende Studien untersuchen, ob die Hinzunahme

eines monoklonalen Antikörpers zu einer bereits aktiven zielgerichteten Therapiekombination das Ansprechen oder das progressionsfreie Überleben verbessern kann. Antikörper bieten die Möglichkeit, das erreichte Therapieansprechen aufrechtzuerhalten sowohl bei Patienten die beabsichtigen, sich einer Transplantation zu unterziehen wie auch bei solchen, die nicht transplantiert werden, so Anderson.

Anmerkung der Redaktion: Anfang August 2015 erhielt Elotuzumab von der europäischen Arzneimittelagentur EMA die Zulassung als orphan drug zur Behandlung von MM-Patienten mit einer oder mehreren Vortherapien. Daratumumab hat unserer Kenntnis nach derzeit eine Zulassung als orphan drug nur beim Plasmazellmyelom. Allerdings wird der Einsatz von Daratumumab in Myelom-Therapie-Studien weitergehend geprüft (siehe auch unsere Studienrubrik <http://www.myelom.org/studien/uebersicht.html>)

Weitere Details zu Studienergebnissen von ELOQUENT-1 und -2 (Elotuzumab) sowie zu Daratumumab

Die Phase III Studien ELOQUENT-1 und -2 vergleichen den Einsatz von Lenalidomid plus Dexamethason kombiniert mit bzw. ohne **Elotuzumab** als Therapie für Patienten mit neu diagnostiziertem und rezidiviertem / refraktären Multiplen Myelom. Dabei erreichte die Elotuzumab Dreiertherapie (Lenalidomid + Dexamethason + Elotuzumab) in der ELOQUENT-2 Studie höhere Ansprechraten als die alleinige Gabe von Lenalidomid und Dexamethason, was zu einer 30%-igen Verringerung des Progressionsrisikos bei rezidivierten / refraktären Myelompatienten führte, so Dr. Noopur Raje vom Dana-Farber Cancer Institute, Boston.

In den auf der ASCO Jahrestagung 2015 vorgestellten Ergebnissen der ELOQUENT-2 Studie betrug das mittlere progressionsfreie Überleben (PFS) unter der Elotuzumab Behandlung 19,4 Monate versus 14,9 Monate unter Lenalidomid plus Dexamethason. Die Gesamtansprechraten lag bei 79% mit Elotuzumab versus 66% im Kontrollarm. Die Studiendaten bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) sind noch nicht ausgehert.

Für Raje stellt dies einen Meilenstein in der Behandlung des Multiplen Myeloms dar, da monoklonale Antikörper zu jeglicher Behandlungskombination hinzugefügt werden können sobald Nebenwirkungen, wie z. B. Infusionsreaktionen unter Kontrolle gebracht sind. In der Studie litten 10% der mit Elotuzumab behandelten Patienten unter Infusionsreaktionen, die mehrheitlich mit Grad ½ einzustufen und kontrollierbar waren.

Zusätzlich zur ELOQUENT-2 Studie untersucht die laufende Phase III ELOQUENT-1 Studie die Kombination von Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason als Therapieschema erster Wahl beim rezidivierten / refraktären Myelom.

Weitere monoklonale Antikörper, darunter **Daratumumab**, ein CD38 Antikörper, werden zurzeit erforscht. In einer Phase II Studie zeigte Daratumumab als Monosubstanz zweistellige Ansprechraten bei schwer vorbehandelten Myelompatienten, erklärt Dr. Jatin J. Shah vom MD Anderson Cancer Center, Houston, TX. In dieser Studie betrug die Gesamtansprechraten 29,2% und die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate 65%. Mit einer Ansprechdauer von 7,4 Monaten und einem progressionsfreies Überleben von 3,7 Monaten bestätigte sich, dass Daratumumab auch als Einzelsubstanz hochwirksam ist, so Dr. Heather

J. Landau vom Memorial Sloan Ketterin, New York. Patienten in dieser Studie hatten eine mittlere Anzahl von 5 Vortherapien über einen mittleren Zeitraum von 4,8 Jahren.

Mit der Verfügbarkeit dieser sehr wirksamen Substanzen stellt sich die Frage, wie man diese in das Behandlungsschema aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie für Myelompatienten einbaut, erwähnt Dr. Morie A. Gertz von der Mayo-Clinic in Rochester, MN, zumal ein zusätzlicher Vorteil der monoklonalen Antikörper in ihrer geringeren Toxizität verglichen mit anderen Optionen besteht. Nach den bisher vorliegenden Daten scheint es wahrscheinlich, dass monoklonale Antikörper aufgrund ihrer guten Kombinierbarkeit mit anderen Therapien ohne zusätzliche Toxizität rasch auch in der Erstlinientherapie eingesetzt werden, meint Dr. Rafael Fonseca, ebenfalls Myelom-Experte an der Mayo Clinic in Scottsdale, AZ.

Originalquellen: <http://www.onclive.com/peer-exchange/MM-emerging-concepts/moas-for-elotuzumab-and-daratumumab-in-multiple-myeloma>
und
<http://www.onclive.com/peer-exchange/MM-emerging-concepts/monoclonal-antibodies-in-multiple-myeloma>

Alle Beiträge übersetzt und zusammengestellt von Lucy und Lisa Kotschi, AMM-Online. Bitte beachten Sie, dass es evtl. den einen oder anderen Übersetzungsfehler gibt. Im Zweifelsfall benutzen Sie bitte das Original.