Forum Sanitas
Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck
September 2026

## Rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom:

# MajesTEC-3: Phase-III-Daten zu Teclistamab + Daratumumab im frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms

**OA Dr. med.**
**Raphael Teipel**

Hämatologie, Zelltherapie und
Medizinische Onkologie
Medizinische Klinik und
Poliklinik I
Universitätsklinikum
www.uniklinikum-dresden.de

## Rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom:

# MajesTEC-3: Phase-III-Daten zu Teclistamab + Daratumumab im frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms

*OA Dr. med. Raphael Teipel*

### *Einleitung*

Die Therapie des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms (RRMM) hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend verändert. Einen wesentlichen Anteil daran haben T-Zell-gerichtete Immuntherapien. Neben der CAR-T-Zelltherapie haben sich insbesondere bispezifische T-Cell-Engager als hochwirksame Behandlungsoption des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms etabliert[1-4].

Eine zentrale Rolle nimmt hierbei das B-Cell-Maturation-Antigen (BCMA) ein. BCMA wird vorrangig auf malignen Plasmazellen exprimiert und stellt daher ein besonders geeignetes Zielantigen dar. Neben BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien und Antibody-Drug-Conjugates (ADCs) wurden insbesondere BCMA/CD3-bispezifische Antikörper, wie beispielsweise Teclistamab, klinisch erfolgreich entwickelt.

Bispezifische Antikörper unterscheiden sich dabei in wichtigen Punkten von autologen CAR-T-Zelltherapien. Sie sind als unmittelbar verfügbare „off-the-shelf"-Therapie einsetzbar und erfordern weder Leukapherese noch einen individuellen Herstellungsprozess, müssen allerdings wiederholt verabreicht werden, um ihre maximale Wirksamkeit zu erzielen. Daneben eignen sich bispezifische Antikörper gut als Kombinationspartner mit anderen Substanzklassen, z. B. monoklonalen Antikörpern, um synergistische anti-Tumoreffekte zu erzeugen und die Effektivität zu erhöhen.

Die ersten klinischen Daten mit bispezifischen Antikörpern wurden überwiegend bei stark vorbehandelten Patienten gewonnen. In dieser Situation zeigte Teclistamab auch bei intensiv vorbehandelten und mehrfach refraktären Patienten hohe Ansprechraten und zum Teil langanhaltende Remissionen bei Verwendung als Monotherapie[1].

Somit stellt sich natürlicherweise die Frage, ob die hohe Wirksamkeit dieser Substanzklasse durch einen früheren Einsatz im Krankheitsverlauf weiter verbessert werden kann. Während für BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapien bereits randomisierte Phase-III-Studien eine Überlegenheit gegenüber etablierten Standardregimen im frühen Rezidiv gezeigt hatten[5], fehlten bislang entsprechende randomisierte Daten für bispezifische T-Cell-Engager. Mit der MajesTEC-3-Studie wurden nun erstmals randomisierte Phase-III-Daten zu einer Therapie mit einem bispezifischen Antikörper im frühen Myelomrezidiv nach ein bis drei vorausgegangenen Therapielinien veröffentlicht. Untersucht wurde die Kombination aus dem bispezifischen Antikörper gegen BCMA/CD3 Teclistamab und dem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab im Vergleich zu etablierten Standard Tripletregimen[6].

Die Studie adressiert damit die wichtige Frage, welchen Stellenwert eine BCMA-basierte bispezifische Antikörpertherapie in der Behandlung des frühen Myelomrezidivs, im Vergleich zu etablierten Standardtherapien besitzt.

### *Studiendesign der MajesTEC3-Studie*

Bei der MajesTEC-3-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit Multiplem Myelom nach einer bis drei vorherigen Therapielinien, die bereits einen Proteasominhibitor und Lenalidomid erhalten hatten und eine dokumentierte Progression während oder nach der letzten Therapie aufwiesen. Bei Patienten mit nur einer Vortherapie war eine Lenalidomid-Refraktärität obligat. Patienten mit Refraktärität gegenüber Anti-CD38-Antikörpern (nicht jedoch Patienten mit alleiniger vorheriger Exposition) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Zwischen Oktober 2021 und September 2023 wurden insgesamt 587 Patienten in die Studie eingeschlossen und 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Insgesamt wurden 291 Patienten in den experimentellen Therapiearm bestehend aus Teclistamab und Daratumumab randomisiert, wohingegen 296 Patienten eine Standardtherapie aus entweder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason oder Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason erhalten sollten (Entscheidung der Prüfarzte). Tatsächlich behandelt wurden 283 bzw. 290 Patienten (DPd, 90,7 % aller behandelten Patienten und DVd, 9,3 % im Kontrollarm). Teclistamab wurde wie bereits etabliert mit einem Step-up-Dosing (0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg) unter Verwendung üblicher Prämedikation verabreicht und dann

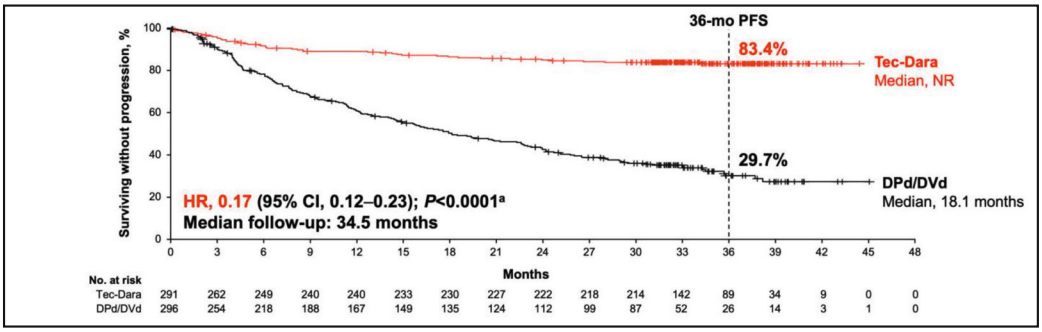


**Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)**

zunächst mit wöchentlicher Gabe von 1,5 mg/kg in den Zyklen 1 und 2 weiter verabreicht. Ab Zyklus 3 wurde die Zieldosis von 3 mg/kg alle 14 Tage und ab Zyklus 7 einmal monatlich gegeben. Die Verabreichung von Daratumumab und den Vergleichstherapien DPd und DVd erfolgte nach üblichem Standard. Generell war die Therapie bis zum Progress, Tod oder bis zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen geplant.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Zu den zentralen sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die Gesamtansprechrate (ORR), die Rate an Komplettremission, die MRD-Negativitätsrate (gemessen mittels NGS (next generation sequencing), Sensitivität: $10^{-5}$) und das Gesamtüberleben (OS).

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 64 Jahre (Spanne: 25-88). Im Median waren die Patienten mit zwei Therapielinien vorbehandelt (einschließlich eines Proteasomeninhibitors und eines IMiD) und hierbei zu einem überwiegenden Teil refraktär gegenüber der IMiD-haltigen Vortherapie (85,2 %). Demgegenüber waren lediglich 5,3 % aller Patienten mit einem anti-CD38-Antikörper vorbehandelt. Ein zytogenetisches Hochrisikoprofil, definiert durch das Vorliegen einer del(17p), t(4;14) oder t(14;16), lag bei 35,9 % der auswertbaren Patienten vor. Die weiteren Basis-Charakteristika waren zwischen den beiden Gruppen weitgehend ausgeglichen verteilt.

## *Ergebnisse*

Die Behandlung mit Teclistamab und Daratumumab zeigte hinsichtlich der Wirksamkeit einen klaren Vorteil im Vergleich zu DPd/DVd. Die ORR unter Tec/Dara war mit 89,0 % höher als im Vergleichsarm (75,3 %), einschließlich einer deutlich höheren sCR/CR-Rate (CR-Rate: 81,8 % vs. 32,1 %). In beiden Armen wurde ein schnelles Ansprechen mit einer medianen Zeit bis zum ersten Ansprechen von 1,2 Monaten erreicht.

Auch hinsichtlich des Erreichens einer MRD-Negativität zeigte sich ein deutlicher Vorteil im experimentellen Arm. Insgesamt konnte bei 58,4 % der Patienten unter Tec/Dara eine MRD-Negativität erreicht werden. Im Vergleich dazu lag der Anteil an MRD-negativen Patienten unter Standardtherapie bei 17,1 %.

Der primäre Endpunkt der MajesTEC-3-Studie wurde bereits bei der ersten geplanten Interimsanalyse erreicht. Das Risiko für Progression oder Tod war unter Teclistamab–Daratumumab gegenüber DPd/DVd um 83 % reduziert (HR 0,17; 95-%-KI 0,12–0,23; p < 0,001). Das berechnete 36-Monats-PFS lag bei 83,4 % (95% KI 78,2-87,4) für Tec/Dara versus 29,7 % (95% KI 23,6 -36), vgl. Abbildung 1. Das mediane PFS war unter Tec/Dara noch nicht erreicht, unter DPd/DVd betrug es 18,1 Monate. Der PFS-Vorteil zeigte sich über alle untersuchten präspezifizierten und klinisch relevanten Subgruppen hinweg, unter anderem unabhängig von Alter, Anzahl der Vortherapien, ISS-Stadium und zytogenetischem Risiko.

Auch im Gesamtüberleben zeigte sich eine statistisch hoch signifikante Überlegenheit im experimentellen Arm (Abbildung 2). Das berechnete 36-Monats OS lag bei 83,3 % unter Tec/Dara gegenüber 65,0 % unter DPd/DVd (p < 0,0001) mit einem sich ab ca. sechs Monaten andeutenden Plateau der Überlebenskurve. Allerdings findet sich ebenfalls eine Häufung früher Todesfälle mit einem Kreuzen der Überlebenskurven nach etwa 10 Monaten, welches auf die Häufung früher Todesfälle (vor allem bedingt durch Infektionen) im Tec/Dara-Arm zurückzuführen ist. Dies wird im kommenden Abschnitt nochmals differenziert betrachtet. Insgesamt lag die mediane Behandlungsdauer bei

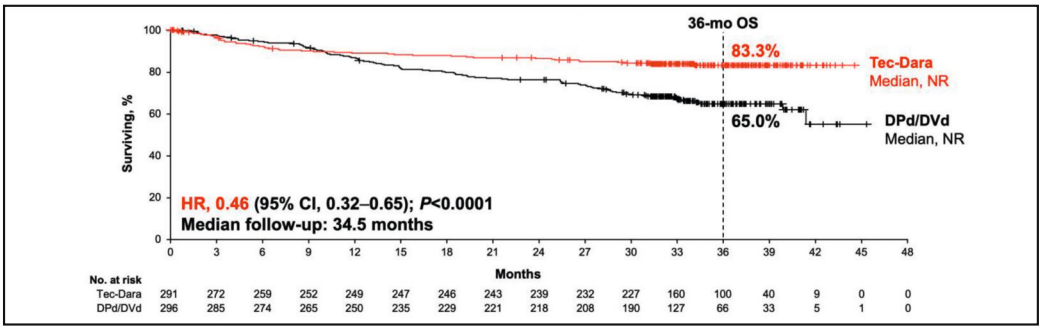


**Abbildung 2: Gesamtüberleben (OS)**

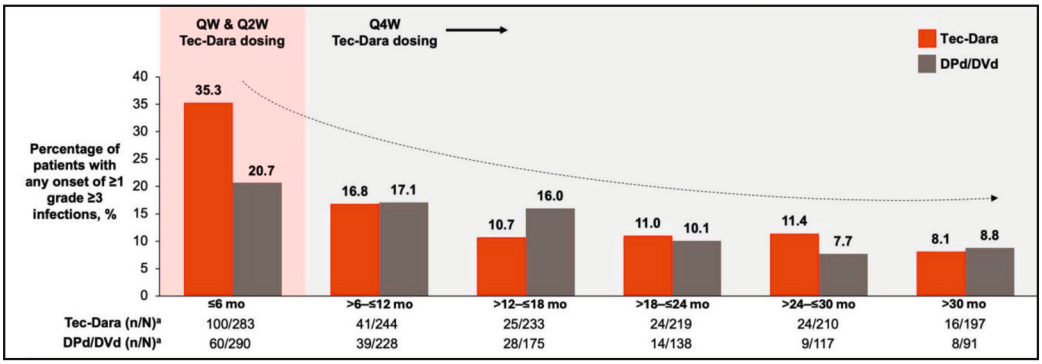


**Abbildung 3: Auftreten von ≥ Grad 3 Infektionen im zeitlichen Verlauf**

32,4 Monaten unter Tec/Dara gegenüber 16,1 Monaten im Kontrollarm. Zum Daten-Cut-off am 1. August 2025 befanden sich noch 71,0 % gegenüber 28,3 % der Patienten unter der jeweiligen Studienbehandlung.

Generell zeigte sich in beiden Armen ein vergleichbar häufiges Auftreten von hämatologischen Toxizitäten. Eine Neutropenie Grad 3/4 trat bei 75,6 % unter Tec/Dara versus 78,6 % unter DPd/DVd auf, höhergradige Thrombozytopenien (Grad 3/4) lagen bei 19,4 % versus 23,4 %. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) als klassenspezifische Nebenwirkung T-Zell-gerichteter Therapien trat in 60,1 % aller Patienten unter Tec/Dara auf, davon waren 44,2 % Grad 1 und 15,9 % Grad 2. Bei keinem Patienten trat ein höhergradiges CRS auf. Das Auftreten eines Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms, kurz ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), war äußerst selten (insgesamt 1,1 %, 1 Fall mit Grad 4 Toxizität).

Zu den klinisch relevantesten Nebenwirkungen unter BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpertherapien zählen Infektionen. In der MajesTEC-3-Studie traten Infektionen jeglichen Grades bei 96,5 % gegenüber 84,1 % aller Patienten auf. Schwere Infektionen (Grad 3/4) waren ebenfalls relevant (54,1 % vs. 43,4 %). Daneben wurde eine höhere Zahl tödlicher Infektionen bei 13 Patienten (4,6 %) unter Teclistamab–Daratumumab und bei vier Patienten (1,4 %) im Kontrollarm beobachtet. Zwölf der 13 infektionsbedingten Todesfälle im experimentellen Arm ereigneten sich innerhalb der ersten sechs Monate und vor der Implementierung verstärkter Empfehlungen zur stringenten und regelmäßigen intravenösen Immunglobulin-Substitution (IVIG), die heute bei der Anwendung BCMA-gerichteter bispezifischer Antikörper zu einem elementaren Teil der notwendigen Supportivtherapie zählt. Von den beschriebenen 12 Patienten hatten 9 keine Immunglobulin-Behandlung erhalten. Im Verlauf der Therapie nach ca. 6 Monaten glichen sich die Raten an schweren Infektionen in beiden Armen an (Abbildung 3).

Insgesamt erhielten 87,3 % der Patienten unter Tec/Dara mindestens eine Dosis IVIG im Verlauf der Studie im Vergleich zu 44,8 % im Kontrollarm.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 70,7 % (Tec/Dara) beziehungsweise 62,4 % (DPd/DVd) dokumentiert. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren mit 4,6 % vs. 5,5 % dagegen vergleichsweise selten. Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung wurden bei 7,1 % versus 5,9 % beobachtet.

## Informationen

**OA Dr. med. Raphael Teipel**
**Hämatologie, Zelltherapie und Medizinische Onkologie**
**Medizinische Klinik und Poliklinik I**
**Klinikdirektor Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser**
**Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden**
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
www.uniklinikum-dresden.de

## *Fazit für die Praxis*

Mit den Ergebnissen der MajesTEC-3-Studie wurde erstmalig in einer randomisierten Phase-III-Studie die Wirksamkeit eines BCMA/CD3-gerichteten bispezifischen Antikörpers im Vergleich zu etablierten Standardtherapien beim Multiplen Myelom gezeigt. Die Kombinationstherapie aus Teclistamab und Daratumumab hat bei frühem Einsatz im rezidivierten Multiplen Myelom nach 1-3 Vortherapien einen klaren Vorteil im PFS und OS bewiesen und kann damit als eine der neuen Standardtherapien in der Behandlung des rezidivierten Multiplen Myeloms angesehen werden. Auf Grundlage der Daten der MajesTEC-3-Studie erfolgte im August 2026 die Zulassung der Tec/Dara-Kombination durch die EMA für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom nach einer Vortherapie.

In Zukunft werden weitere Analysen auch zeigen müssen, inwieweit sich die aktuellen Daten für die immer größer werdende Klientel an anti-CD38-exponierten bzw. refraktären Patienten übertragen lassen. Weiterhin wird untersucht werden müssen, ob die Therapie zeitlich begrenzt durchgeführt werden kann.

Für die Anwendung in der täglichen Praxis ist weiterhin ein konsequentes Supportivmanagement erforderlich, um mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen, allen voran Infektionen, ausreichend zu adressieren. Die Daten unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen und konsequenten Infektionsprophylaxe, der Überwachung von Immunglobulinspiegeln sowie einer regelmäßigen Immunglobulinsubstitution zur Vermeidung schwerer Infektionen. Daneben macht das regelmäßige Auftreten eines CRS in der frühen Behandlungsphase weiter eine Überwachung der Patienten sowie die Verzahnung des ambulanten mit dem (teil)-stationärem Sektor notwendig, um die Therapie sicher und effektiv einsetzen zu können.

## *Literatur:*

1 Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
2 Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med. 2023;29(9):2259–2267. doi: 10.1038/s41591-023-02528-9.
3 Bumma N, Richter J, Jagannath S, et al. Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2024;42(22):2702–2712. doi: 10.1200/JCO.24.01008.
4 Chari A, Touzeau C, Schinke C, et al. Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumenTAL-1): a multicentre, open-label, phase 1–2 study. Lancet Haematol. 2025;12(4):e269–e281. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00385-5.
5 San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023;389:335–347. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.
6 Costa LJ, Bahlis NJ, Perrot A, et al. Teclistamab plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2026;394(8):739–752. doi: 10.1056/NEJMoa2514663.

Janssen-Cilag GmbH EM-209614 Materialnummer: 100123566