

Multiples Myelom

Vielversprechende Dreierkombinationen mit neuem monoklonalem Antikörper

Für Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiple Myelom waren die Resultate von 2 grossen Phase-III-Studien mit dem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab im Rahmen von Kombinationstherapien von besonderem Interesse. Die Integration einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) unter Carfilzomib-Kombination sowie eine Metaanalyse zum Effekt einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie gehörten zu weiteren Highlights.

CASTOR: Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason

In der offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie CASTOR wurden rezidierte/refraktäre MM-Patienten (RRMM), die im Schnitt zwei Vortherapien erhalten hatten, entweder zu Daratumumab, kombiniert mit 8 Zyklen Bortezomib und Dexamethason (DVd, n = 251), oder zu Bortezomib-Dexamethason (Vd, n = 247) randomisiert (1). Die Behandlung mit Daratumumab erfolgte bis zum Krankheitsprogress, bis zu einer inakzeptablen Toxizität oder anderen Gründen für einen Therapieabbruch.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Da er bereits bei einer vorausgeplanten Interimsanalyse erreicht war, wurde die Studie daraufhin entblindet. Nach einem medianen Follow-up von 7,4 Monaten zeigte sich, dass die mit DVd behandelten Patienten ein signifikant besseres PFS im Vergleich zu den Patienten der Vergleichsgruppe aufwiesen. Das Risiko für Progression/Tod lag im DVd-Arm um 61% tiefer (HR: 0,39; 95%-KI: 0,28–0,53; $p < 0,0001$) (Abbildung 1). Das mediane PFS im Daratumumab-Arm war noch nicht erreicht, im Vd-Arm betrug es 7,16 Monate. Auch die Gesamtansprechrate (ORR) konnte durch Daratumumab signifikant verbessert werden (83 vs. 63%, $p < 0,0001$). Die Raten eines kompletten Ansprechens (CR) und eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) waren in der Behandlungsgruppe mit Antikörper doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe ($> CR$: 19 vs. 9%; $p = 0,0012$ / $> VGPR$: 59 vs.

29%; $p < 0,0001$). Der Vorteil von Daratumumab blieb auch bei einer Analyse verschiedener Subgruppen (Alter, ISS, Anzahl der Vortherapien, mit bzw. ohne Stammzelltransplantation) erhalten. Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie erwies sich insgesamt mit dem bekannten Profil von Daratumumab als konsistent. Die häufigsten Nebenwirkungen ($> 25\%$) waren Thrombozytopenie (DVd 59%, Vd 44%), periphere sensorische Neuropathie (47 bzw. 38%), Durchfall (32 bzw. 22%) und Anämie (26 bzw. 31%).

Prof. Dr. Antonio Palumbo (Turin/I), der die Studie in Kopenhagen präsentierte, meinte: «Die überwältigenden Resultate der CASTOR-Studie zeigen, dass ein auf Daratumumab aufgebautes Therapie-regime in der Lage ist, zu einem tieferen

klinischen Ansprechen zu führen. Das unterstreicht das Potenzial dieses Antikörpers bei bereits vorbehandelten Patienten.» Die Studienautoren gehen davon aus, dass die Resultate der CASTOR-Studie den Therapiestandard bei RRMM-Patienten verändern werden.

POLLUX: Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason

Die Resultate der Studie POLLUX wurden von Prof. Meletios Dimopoulos (Athen/GR) präsentiert (2). In dieser Studie wurde Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) kombiniert und mit Lenalidomid-Dexamethason (Rd) verglichen. Die eingeschlossenen RRMM-Patienten (n = 569) hatten im Durchschnitt eine Vortherapie erhalten. Auch diese Studie wurde nach einer vorher geplanten Interimsanalyse vorzeitig entblindet. Diese zeigte eine 63%ige Reduktion des Risikos für Progression/Tod unter DRd im Vergleich zu Rd (HR: 0,37; 95%-KI: 0,27–0,52; $p < 0,0001$) (Abbildung 2). Das mediane PFS war auch hier im Daratumumab-Arm noch nicht erreicht und lag im Kontrollarm bei 18,4 Monaten. Die ORR betrug 93 versus 76% ($p < 0,0001$). Prof. Dimopoulos kommentierte: «Das stellt die bisher höchste An-

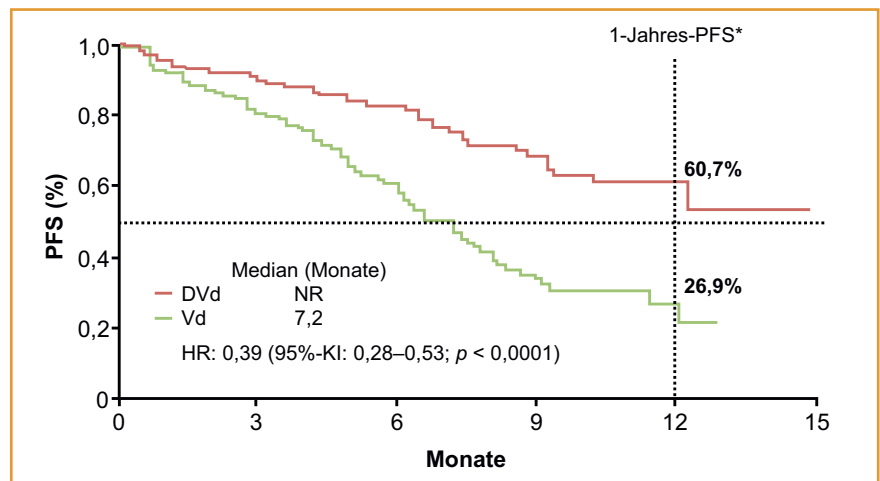


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) in der CASTOR-Studie unter Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason (DVd) im Vergleich zu Bortezomib/Dexamethason (Vd) (adaptiert nach [1]).

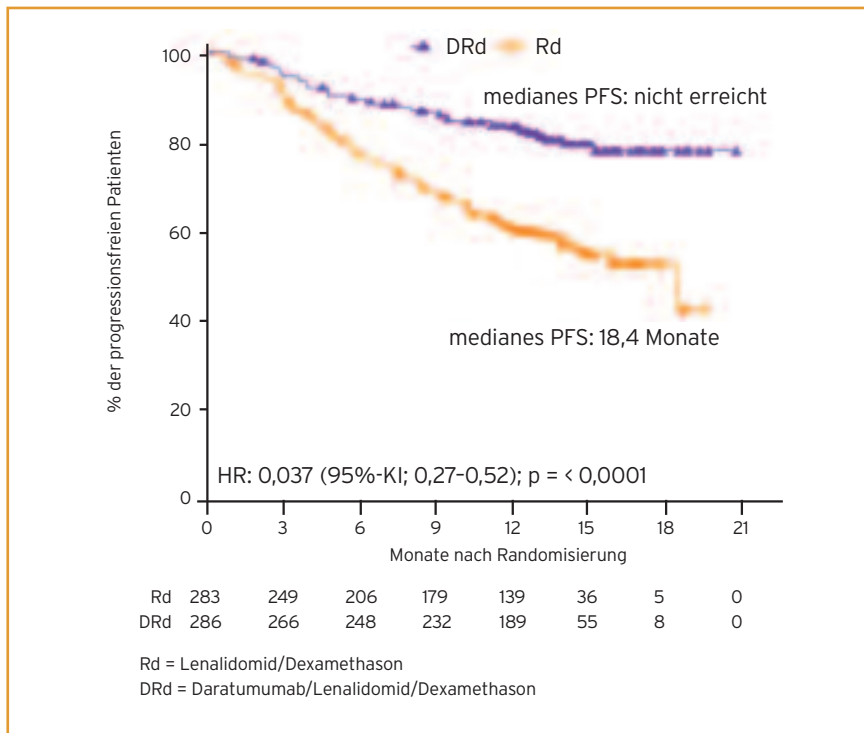


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) in der POLLUX-Studie unter Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason (DRd) im Vergleich zu Lenalidomid/Dexamethason (Rd) (adaptiert nach [2]).

sprechrate dar, die bei RRMM-Patienten erreicht wurde.» Ein tiefes und anhaltendes Ansprechen war im Daratumumab-Arm signifikant häufiger, mit höheren Raten eines VPGR (76 vs. 44%, $p < 0,0001$) und einer mehr als doppelt so hohen oder besseren Rate eines CR (43 vs. 19%, $p < 0,0001$). «Untersuchungen zur minimalen Resterkrankung, MRD, haben zudem gezeigt, dass ein bedeutender Anteil der mit Daratumumab plus Lenalidomid und Dexamethason behandelten Patienten negativ wird.»

Auch die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason war gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen (> 25%) waren Neutropenie (59 vs. 43%), Durchfall (43 vs. 25%), Fatigue (53 vs. 28%), Infektionen der oberen Atemwege (32 vs. 21%), Anämie (31 vs. 35%), Obstipation (29 vs. 25%), Husten (29 vs. 13%), Thrombozytopenie (27 vs. 27%) und Muskelkrämpfe (26 vs. 19%). «Allergische Reaktionen bei der Infusion waren überwiegend vom Grad 1 und 2 und traten hauptsächlich während der ersten Infusion auf», ergänzte Dimopoulos. Auf die Unterschiede zwischen den Studien CASTOR und POLLUX angesprochen, meinte er: «Es gab einige Unterschiede bei den Einschlusskriterien der

beiden Studien. Zudem führten beide Arme der POLLUX-Studie die Behandlung bis zum Progress oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität weiter, während die Patienten in der CASTOR-Studie Bortezomib und Dexamethason für 8 Zyklen erhielten und danach mit Daratumumab allein weiterbehandelt wurden.» Die beiden Studien würden grundsätzlich als unterschiedlich angesehen, jedoch hätten beide die signifikanten Auswirkungen einer Zugabe von Daratumumab zu einem für das RRMM als Standard angesehenen Therapieregime gezeigt. «Obwohl es bei rezidierten Myelompatienten nicht sehr wahrscheinlich ist, eine Heilung erreichen zu können, sind wir aufgrund des Verlaufs der PFS-Kurve zuversichtlich, dass ein gewisser Anteil an Patienten über viele Monate progressionsfrei bleiben wird. Insbesondere auch deshalb, weil doch ein bedeutender Anteil der Patienten MRD-negativ wurde, was für dieses Setting sehr ungewöhnlich ist», schloss er seine Ausführungen.

Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach ASCT und Gesamtüberleben

Prof. Antonio Palumbo präsentierte die Resultate einer Metaanalyse zum Effekt

einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (Revlimid®) (LEN) nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) auf das Gesamtüberleben (OS) (3). Einleitend rief er in Erinnerung, dass die ASCT bei Myelompatienten mit Erstdiagnose in gutem Allgemeinzustand eine Standardtherapie darstelle. Verschiedene Studien zeigten, dass eine LEN-Erhaltungstherapie nach ASCT das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod um etwa 50% reduziert (4–6). «Jedoch waren diese Studien nicht hinsichtlich Gesamtüberleben gewertet, daher wurde nun eine prospektiv geplante Metaanalyse durchgeführt.»

3 randomisierte, kontrollierte Studien (IFM 2005-02, CALGB 100104, GIMEMA RV-209) entsprachen schliesslich den Einschlusskriterien für die Metaanalyse. Zwischen 2005 und 2009 hatten 1209 Patienten in den 3 Studien eine LEN-Erhaltungstherapie erhalten. Der Kontrollarm (Plazebo bzw. keine Erhaltungstherapie) umfasste 604 Patienten. Bei einem medianen Follow-up von 6,6 Jahren waren 41% der Patienten verstorben. Das mediane OS der Patienten mit LEN-Erhaltungstherapie war noch nicht erreicht, im Vergleich dazu betrug es in der Kontrollgruppe 86 Monate. Dies entspricht einer signifikanten 26%igen Reduktion des Mortalitätsrisikos oder, anders formuliert, einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens dieser Patienten um 2,5 Jahre, so Prof. Palumbo. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass sowohl ältere als auch jüngere Patienten (unter bzw. über 60 Jahre) von der Erhaltungstherapie profitierten, wenn auch die jüngeren einen etwas grösseren Nutzen daraus zogen. Der Vorteil der Erhaltungstherapie war auch nicht vom Ansprechen nach der ASCT abhängig, obwohl Patienten mit einem CR/VGPR deutlicher profitieren als solche mit einem partiellen Ansprechen, einer stabilen oder progredienten Erkrankung. Die Inzidenz sekundärer Neoplasien (hämatologische und solide Tumoren) lag in der Gruppe mit Erhaltungstherapie signifikant höher. «Der Nutzen im Bezug auf das Gesamtüberleben macht das höhere Risiko für Zweittumoren jedoch wett», fand Palumbo. Eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach ASCT sollte daher als Standard angesehen werden.

Carfilzomib-basierte Therapie: Integration der ASCT verbessert Resultate

Prof. Dr. Andrzej Jakubowiak, Chicago/USA, stellte die Resultate einer laufenden Phase-II-Studie vor, die untersuchte, ob die Integration einer ASCT bei mit KRd (Carfilzomib/Kyprolis®, Lenalidomid, tief dosiertes Dexamethason) behandelten, neu diagnostizierten MM-Patienten die Rate eines stringenten kompletten Ansprechens (sCR) und den Verlauf im Vergleich zur Behandlung ohne ASCT (Daten aus einer bereits abgeschlossenen Phase-I/II-Studie) weiter verbessern kann (7). Die Patienten wurden mit 4 Zyklen KRd, gefolgt von einer ASCT, behandelt, erhielten dann weitere 4 Zyklen KRd als Konsolidierung und 9 Zyklen KRd als Erhaltungstherapie (insgesamt 18 Zyklen KRd).

Die Auswertung der bisher eingeschlossenen Patienten (n = 76, auswertbar 72) zeigte, dass die Integration einer ASCT zu einer hohen Rate eines tiefen Anspre-

chens führte. «Der Anteil an Patienten mit sCR lag nach 8 Zyklen KRd, also nach Abschluss der Konsolidierung, bei 69%. Ohne ASCT erreichten 30% der Patienten eine sCR», erläuterte Jakubowiak. Auch der Anteil an MRD-negativen Patienten war unter KRd plus ASCT höher. Beim PFS und OS zeigt sich ebenfalls eine Tendenz zu einem besseren Abschneiden der Regimes mit ASCT. Im Bezug auf die Verträglichkeit schienen durch die ASCT keine signifikanten Toxizitäten hinzuzukommen. Der Referent kommentierte: «Trotz der Einschränkungen, die mit einem Vergleich von Daten aus verschiedenen Studien einhergehen, sprechen unsere Resultate dafür, dass eine Behandlung mit KRd durch die Integration einer ASCT noch weiter verbessert wird. Beide Vorgehensweisen – KRd mit und ohne Transplantation – sollten nun in randomisierten Studien untersucht werden.»

■
Therese Schwender

Referenzen:

1. Palumbo A et al.: Phase 3 Randomised Controlled Study of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Castor. *Haematologica* 2016; 101 (Suppl 1): Abstract # LB2236.
2. Dimopoulos MA et al.: An Open-Label, Randomised Phase 3 Study of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Pollux. *Haematologica* 2016; 101 (Suppl 1): Abstract # LB2238.
3. McCarthy PL et al.: A Meta-Analysis of Overall Survival in Patients with Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide Maintenance after High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant. *Haematologica* 2016; 101 (Suppl 1): Abstract # S103.
4. Palumbo A et al.: Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371: 895–905.
5. Attal M et al.: Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1782–1791.
6. McCarthy PL et al.: Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1770–1781.
7. Jakubowiak A et al.: Improved Efficacy after Incorporating Autologous Stem Cell Transplant Into KRd Treatment with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Haematologica* 2016; 101 (Suppl 1): Abstract # S101.