

*Multiples Myelom in rezidivierender/refraktärer Situation*

**Dreierkombinationen bringen mehr**

Während bei neu diagnostizierten, transplantierbaren Myelompatienten Resultate der Myeloma-XI-Studie zur Induktionstherapie mit einer Proteasom-Inhibitor- und Imid-haltigen Viererkombination vorgestellt wurden, erläuterte Prof. Xavier Leleu im Rahmen einer «Scientific Working Group Session» die Rolle der Dreierkombinationen im Rezidiv.

Dr. med. Charlotte Pawly, London/UK, erinnerte einleitend daran, dass gemäss bisheriger Studienresultate die Tiefe des Ansprechens vor einer Transplantation das progressionsfreie (PFS) und Gesamtüberleben (OS) beeinflusst. Es gebe verschiedene Strategien, um dieses Ansprechen möglichst zu maximieren. «So können wir beispielsweise die als Induktion eingesetzte Kombinationstherapie intensivieren, müssen dabei aber allfällige zusätzliche Nebenwirkungen unbedingt minimieren.»

Den aktuellen Standard einer Induktionstherapie bei neu diagnostizierten, transplantierbaren Myelompatienten stellen Dreierkombination dar, die einen Immunmodulator (Imid), einen Proteasom-Inhibitor oder beides enthalten. «Mit Carfilzomib, dem Proteasom-Inhibitor der neuen Generation, können wir uns nun aber auch Gedanken über eine Intensivierung der Induktion mittels Viererkombination machen.» Dieser Ansatz wurde denn auch in der Myeloma-XI-Studie untersucht (1).

**Myeloma-XI-Studie:  
Lenalidomid-Induktions-  
und Erhaltungstherapie**

Bei der Studie Myeloma-XI handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie mit parallelen Gruppen. Sie schloss neu diagnostizierte Myelompatienten jeder Altersklasse ein und verglich eine Imid-haltige Dreier-Induktionstherapie mit einer Proteasom-Inhibitor- plus Imid-haltigen Viererkombination (Abbildung 1). Im Tripletarm erhielten zur Transplantation geeignete Patienten mindestens 4 Zyklen Lenalidomid oder Thalidomid, jeweils plus Cyclophosphamid und Dexamethason (CRD bzw. CTD). Die Behandlung wurde bis zum maximalen Ansprechen oder einer Unverträglichkeit weitergeführt. Bei suboptimaler Response wurden die Patienten vor der autologen Stammzelltransplantation (ASCT) entweder zu einem Bortezomib-haltigen Triplet (CVD) oder keiner weiteren Therapie mehr randomisiert.

Die Patienten des Vergleichsarms erhielten als Induktionstherapie die Viererkombination Carfilzomib-Cyclophosphamid-Lenalidomid-Dexamethason (KCRD). Drei Monate nach der ASCT erfolgte schliesslich die Randomisierung zu einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie bis zum Progress oder Follow-up. Die primären Endpunkte der Studie sind das PFS und OS für jede Randomisierung. In ihrer Präsentation beschränkte sich Pawlyn auf die Toxizitäten und das Ansprechen der Dreier- im Vergleich zur Viererkombination vor und nach der Transplantation. Die KCRD-Kombination erwies sich als gut verträglich. «Nur wenige Patienten mussten die Induktionstherapie aufgrund von Nebenwirkungen stoppen», erklärte die Referentin. Die Rate im CTD-Arm lag dabei etwas höher als im CRD- und im KCRD-Arm. Neutropenien vom Grad 3 traten unter den Lenalidomid-haltigen Regimen häufiger auf als im Arm mit Thalidomid. Allerdings waren sie im KCRD-Arm dabei seltener als unter CRD. Periphere Neuropathien waren unter CTD am häufigsten zu verzeichnen. «Unsere Studie zeigte kein signifikantes kardiales Signal», ergänzte Pawlyn.

**Viererkombination Carfilzomib-  
Cyclophosphamid-Lenalidomid-  
Dexamethason (KCRD) ist überlegen**

Bezüglich Ansprechen zeigten die Lenalidomid-haltigen Kombinationen bessere Resultate als die Thalidomid-haltige Dreierkombination. KCRD war dabei CRD noch überlegen (79,5% vs. 60,8% mit mindestens sehr gutem partiellem Ansprechen [VGPR]). Die höhere Ansprechrate mit KCRD blieb auch nach der Transplantation erhalten (mind. VGPR bei 92,1% vs. 81,8% unter CRD vs. 77% unter CTD). Dieser Vorteil für die Viererkombination blieb auch bei der Analyse verschiedener Subgruppen, einschliesslich Patienten mit sehr hohem Risiko, erhalten. «Wir gehen davon aus, dass uns die Resultate für das PFS unter KCRD im dritten oder vierten Quartal dieses Jahres vorliegen werden», so schloss Pawlyn ihre Ausführungen.

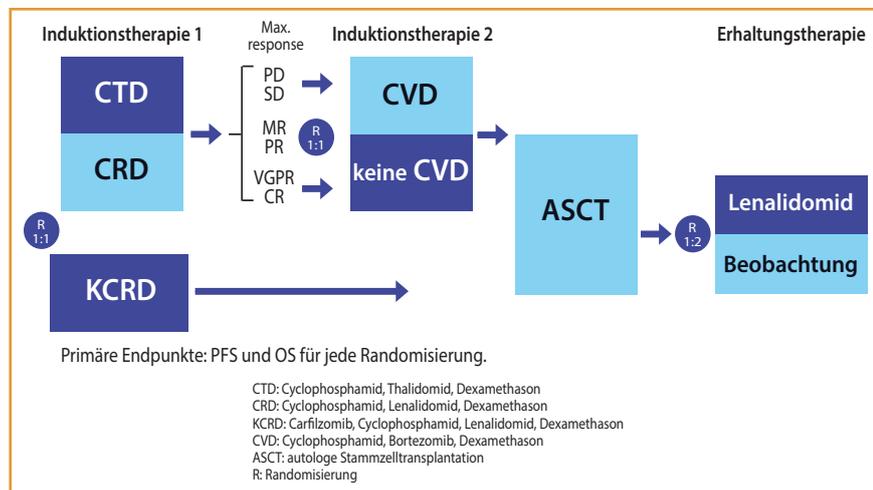


Abbildung 1: Design der Myeloma-XI-Studie (adaptiert nach [1])

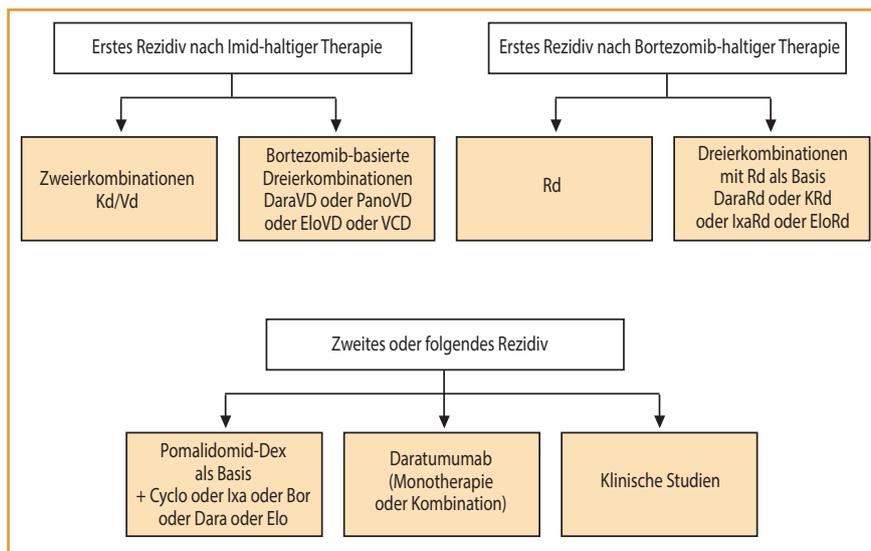


Abbildung 2: Aktuelle ESMO-Guidelines: Therapiealgorithmus bei rezidivierten Myelom-Patienten (adaptiert nach [2])

In der anschließenden Diskussion wurde angesprochen, dass immer mehr auch monoklonale Antikörper in die Myelombehandlung Eingang finden. Die Referentin wurde gefragt, ob sie eventuell die Zukunft in einer Viererinduktionstherapie plus Antikörper, also einer Fünferkombination, sehe. Pawlyn meinte, dass dies in wissenschaftlicher Hinsicht – im Rahmen von Studien – sicher eine spannende Fragestellung sei, der Zugang zu einer Fünferkombination in der täglichen Praxis aber wohl noch weit hergeholt sei.

### Dreierkombinationen bei rezidivierten/refraktären Patienten besser

Prof. Xavier Leleu, Poitiers/F, sprach in einer «Scientific Working Group Session» über die Behandlungsoptionen und ihre Sequenz beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom (RRMM). Er wies darauf hin, dass soeben aktuelle ESMO-Guidelines publiziert wurden, die auch einen Algorithmus zur Behandlung des RRMM enthielten (2). «Dieser Algorithmus unterscheidet zwischen einer Behandlung nach dem ersten Rezidiv und der Therapie nach einem zweiten respektive weiteren Rezidiven», erklärte er.

Er konzentrierte sich in seinen weiteren Ausführungen auf die Optionen bei einem ersten Rezidiv. Die Wahl der nächsten Therapie hängt hier davon ab, ob das Rezidiv nach einer Imid- oder Bortezomib-haltigen Vortherapie aufgetreten ist.

«Wie wir mittlerweile wissen, stellt die Weiterbehandlung mit dem gleichen Prinzip nur in ausgewählten Fällen wirklich die beste Wahl dar», so Leleu. Bei einem Rezidiv nach einer Bortezomib-basierten Induktion sehen die Empfehlungen daher eine Weiterbehandlung mit Rd (Lenalidomid-Dexamethason) oder Rd-haltigen Dreierkombinationen vor. «Aufgrund der positiven Resultate von Studien wie POLLUX (sie verglich Rd mit Rd plus Daratumumab [D]) und ASPIRE (hier wurde Rd mit bzw. ohne Carfilzomib untersucht) wissen wir, dass eine Dreierkombination zu besseren Resultaten führt als die Doublette», sagte Leleu. Er wies darauf hin, dass Anfang Juni am Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) gerade das neuste Update von POLLUX mit einem medianen Follow-up von 17,3 Monaten präsentiert worden war (3). Dieses ergab, dass das mediane PFS unter DRd noch nicht erreicht wurde. Unter Rd liegt es bei 17,5 Monaten. «Das 24-Monats-PFS beträgt im DRd-Arm 68%, ein Wert, der bisher noch nie erreicht worden ist», so Leleu. Subgruppenanalysen beider Studien hätten zudem gezeigt, dass auch Patienten mit hohem Risiko von der Dreierkombination profitieren können. «Und nicht zuletzt erreichte ein signifikant höherer Anteil der Patienten unter DRd in POLLUX den Status einer MRD-Negativität, was sich auch positiv auf das progressionsfreie Überleben auswirkte.» Eine aktuelle

Auswertung bezüglich MRD-Negativität nach zytogenetischem Risikostatus machte deutlich, dass auch Hochrisikopatienten mit einer Daratumumab-haltigen Dreierkombination eine MRD-Negativität erreichen können (4). Leleu ergänzte hier noch: «Nach 30 Monaten ist weiterhin keiner der MRD-negativen Hochrisikopatienten unter DRd rezidiviert. Ich denke, so etwas haben Sie bisher in Ihrer Praxis kaum einmal gesehen.»

Bei einem Rezidiv nach einer Imid-basierten Induktionstherapie, wie Rd, sehen die ESMO-Richtlinien grundsätzlich entweder Proteasom-Inhibitor-haltige Doubletten oder Dreierkombinationen vor (2) (Abbildung 2). «Auch in dieser Situation hat sich gezeigt, dass Dreierkombinationen besser abschneiden als Doubletten.» Als Ausnahme erwähnte er hier die Zweierkombination Carfilzomib-Dexamethason (Kd), welche in der ENDEAVOR-Studie gegenüber Vd getestet wurde und sich als sehr gut wirksam erwiesen hat (5). Leleu meinte dazu: «Es kann sich also lohnen, diese Kombination in spezifischen Fällen in Betracht zu ziehen.»

Zum Schluss wies der Redner darauf hin, dass die Wahl der am besten für einen Patienten geeigneten Dreierkombination nicht nur auf Wirksamkeit und Sicherheit, sondern auch auf Faktoren wie Bequemlichkeit der Therapie (orale Optionen), Lebensqualität und Kosten basieren sollte.

Therese Schwender

#### Referenzen:

1. Pawlyn C et al.: Lenalidomide induction and maintenance therapy for transplant eligible myeloma patients: results of the myeloma XI study. EHA Annual Meeting 2017, abstract #S781.
2. Moreau P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Apr 27. doi: 10.1093/annonc/mdx096. [Epub ahead of print].
3. Bahlis NJ et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (POLLUX). ASCO Annual Meeting 2017; J Clin Oncol 2017;35 (suppl), abstract # 8025.
4. Weisel KC et al.: Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (Dvd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. ASCO Annual Meeting 2017; J Clin Oncol 2017; 35 (suppl): abstract # 8006.
5. Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet 2016, 17: 27–38.