

Multipl. Myelom (MM)

Erstmals belegt: Vorteil im Gesamtüberleben für Antikörper in der Erstlinie

Als Late Breaker am ASH-Jahreskongress wurde die Erstanalyse der CANDOR-Studie bei rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom (rrMM) präsentiert: Die Studie vergleicht Carfilzomib plus Dexamethason mit oder ohne Daratumumab. Ein Update der ALCYONE-Studie zeigte als erste Studie einen Überlebensvorteil durch die Hinzunahme des CD38-Antikörpers Daratumumab zu Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP).

CANDOR-Studie: Progressionsrisiko um 37% reduziert

Saad Usmani aus den USA präsentierte die Erstanalyse der Phase-III-Zulassungsstudie CANDOR zum Vergleich von Carfilzomib plus Dexamethason mit oder ohne Daratumumab (KdD vs. Kd) bei Patienten mit rrMM (1). Der Proteasom-Inhibitor Carfilzomib und der CD38-Antikörper Daratumumab sind zur Mono- und Kombinationstherapie bei Patienten mit rrMM zugelassen.

Eingeschlossen wurden 466 rrMM-Patienten im Rezidiv nach 1 bis 3 Vortherapien. Sie erhielten im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder KdD (n = 312) oder Kd (n = 154) bis zum Krankheitsprogress. Die wesentlichen Patientenmerkmale waren zwischen beiden Gruppen ausgeglichen. Das mittlere Patientenalter lag bei 64 Jahren, 46% der Patienten hatten 1, die anderen 2 oder 3 Vortherapien erhalten. Etwa 90% der Patienten hatten Bortezomib und etwa 44% Lenalidomid erhalten. Lenalidomid-refraktär war etwa ein Drittel der Patienten.

Unter Daratumumab-Zugabe signifikant besseres PFS

Nach nur 16,6 Monaten medianer Nachbeobachtung war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im KdD-Arm signifikant verbessert gegenüber Kd, mit einer Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 37% (nicht erreicht vs. 15,8 Monate; Hazard Ratio [HR]: 0,63; p = 0,0014). Alle vorgegebenen Subgruppen zeigten einen PFS-Vorteil bei der Therapie mit KdD, auch die mit Lenalidomid vorbehandelten (HR: 0,52) und -refraktären Patienten (HR: 0,45). KdD führte zudem zu einem besseren und tieferen Ansprechen als Kd

allein (Gesamtansprechrates [ORR]: 84,3 vs. 74,7%; p = 0,0040; komplettes Ansprechen [CR]: 28,5 vs. 10,4%; sehr gutes partiell. Ansprechen [VGPR]: 69,2 vs. 48,7%). Eine MRD-Negativität erreichten 12,5% unter KdD versus 1,3% und Kd (p < 0,0001). Das mediane Gesamtüberleben (OS) war in beiden Armen noch nicht erreicht. Das Sicherheitsprofil von KdD unterschied sich nicht von dem zu erwartenden Profil der jeweiligen Einzelsubstanzen. Im KdD-Arm lag die Rate an Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (82,1 vs. 73,9%) und an schwereren Nebenwirkungen (SAE: 56,2 vs. 45,8%) etwas höher. Diese führten aber nicht häufiger zum Therapieabbruch (22,4 vs. 24,8%). In der Studie traten 5 therapieassoziierte Todesfälle auf, alle im KdD-Arm. Insbesondere ist bei diesem Regime auf Infektionen und kardiale Störungen zu achten. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte KdD als effektive Therapieoption bei rezidivierten oder refraktären MM-Patienten in Betracht gezogen werden. Eine baldige Zulassung beim rrMM ist zu erwarten.

First-line-Therapie: Erste OS-Daten der ALCYONE-Studie

Mit der ALCYONE-Studie (2) etablierte sich die Viererkombination aus Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) in der Erstlinientherapie bei primär nicht transplantierbaren MM-Patienten. Maria-Victoria Mateos aus Spanien präsentierte ein Update der randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie, in der nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,1 Monaten erstmals ein signifikanter OS-Vorteil mit einer Reduktion des Sterberisikos um 40% für D-VMP versus VMP gezeigt werden konnte (HR: 0,60; p = 0,0003). Das medi-

ane OS war in beiden Armen noch nicht erreicht. Die 42-Monats-OS-Rate wurde auf 75 versus 62% geschätzt.

Insgesamt wurden 706 Patienten (mittleres Alter 71 Jahre, 30% ≥ 75 Jahre) eingeschlossen, die randomisiert entweder mit 9 Zyklen D-VMP, danach folgte eine Daratumumab-Monotherapie (n = 350), oder mit 9 Zyklen VMP (n = 356) behandelt wurden. Primärer Endpunkt war das PFS.

Medianes PFS unter Viererkombination nahezu verdoppelt

Die signifikante Überlegenheit von D-VMP beim PFS und bei der ORR blieb in der aktualisierten Analyse erhalten: Das mediane PFS war gegenüber VMP weiterhin nahezu verdoppelt (36,4 vs. 19,3 Monate; p < 0,0001), was einer Reduktion des Progressionsrisikos um 58% entspricht (HR: 0,42). Die geschätzte 42-Monats-PFS-Rate betrug 48 versus 14%. Die Gesamtansprechrates war in beiden Armen gegenüber der Primäranalyse (medianer Follow-up 16,5 Monate) unverändert und unter D-VMP signifikant höher (90,9 vs. 73,9%; p < 0,0001). Ein CR, sCR (stringentes komplettes Ansprechen) zeigten 46% (vs. 25%) und ein VGPR 27% (vs. 24%). Bezüglich MRD induzierte D-VMP versus VMP bei signifikant mehr Patienten eine MRD-Negativität (NGS, 10^{-5}), und der Anteil der MRD-negativen Patienten nahm im Therapieverlauf zu: In der Primäranalyse war die MRD-Negativitätsrate unter D-VMP mehr als dreimal so hoch als unter VMP (22 vs. 6%; p < 0,001) und in der aktuellen Analyse viermal höher (28 vs. 7%; p < 0,0001). D-VMP erhöhte auch die Rate anhaltender MRD-Negativität für mindestens 12 Monate signifikant (14 vs. 3%; p < 0,0001). Sowohl das Erreichen der MRD-Negativität (vs. Nichterreichen) als auch das Anhalten ≥ 12 Monate (vs. < 12 Monate) waren in beiden Behandlungsarmen mit einem verlängerten PFS und OS verbunden, so Mateos. Auch das PFS unter der nachfolgenden Therapie (PFS2) war im D-VMP-Arm signifikant verlängert (HR: 0,59; p = 0,0013). Das 42-Monats-PFS2 wurde auf 68 versus 50%

geschätzt (HR: 0,55; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur Folgetherapie war unter D-VMP noch nicht erreicht und betrug unter VMP 25 Monate.

Es gab keine neuen Sicherheitssignale. Die Rate an Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 wurde durch die Zugabe von Daratumumab nicht wesentlich erhöht. Unter D-VMP bzw. Daratumumab-Monotherapie ist jedoch auf ein erhöhtes Risiko für Pneumonien (13 vs. 4,2%) und andere Infekte der oberen Atemwege zu achten. Die Inzidenz fataler Nebenwirkungen (Grad 5) betrug 6,9 versus 5,6%. Sekundäre Primärmalignome traten bei 4,9 versus 4,5% auf.

Vierfachkombinationen etablieren sich im Transplantsetting

Bei transplantierbaren MM-Patienten etabliert sich in der Induktion und Konsolidierung zunehmend eine Behandlung mit einer Quadruplet-Therapie. Dazu präsentierte Peter Voorhees aus den USA aktualisierte Daten der Phase-II-Studie GRIFFIN, in der die Hinzunahme von Daratumumab zur Standardinduktion mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (D-RVD) plus Daratumumab-Lenalidomid-Erhaltung gegenüber RVD plus Lenalidomid-Erhaltung bei 207 transplantierbaren MM-Patienten in der Erstlinie verglichen wird (3).

Verlängertes Follow-up: Komplette Remissionsrate weiter steigend

Der primäre Endpunkt war das sCR am Ende der Konsolidierung. Nach einem medianen Follow-up von 13,5 Monaten lag das sCR im D-RVD-Arm bei 42,4 versus 32% im RVD-Arm. In der aktuellen Analyse nach einem medianen Follow-up von 22,1 Monaten lag das sCR bei 62,6 versus 45,4%. Ein CR, sCR erreichten 80 vs. 60%. Eine MRD-Negativität zeigten unter D-RVD 51 versus 20,4% unter RVD ($p < 0,0001$). Das 2-Jahres-PFS lag bei 95,8 versus 89,8%.

Im D-RVD-Arm traten häufiger Neutropenien und Thrombozytopenien der Grade 3 und 4 auf, und es gab auch mehr Infektionen, wobei dies laut Dr. Voorhees vor allem auf eine erhöhte Inzidenz von Grad-1- oder -2-Infektionen der oberen Atemwege zurückzuführen war. Daratumumab hatte keinen Einfluss auf die Zeit bis zur Transplantation. Es wurden auch keine wesentlichen Effekte auf die Stammzellmobilisierung oder die hämatopoetische Rekonstitution beobachtet. Zusammenfassend verbesserte die Hinzunahme von Daratumumab zur Standardinduktion im Transplantsetting die Ansprechtiefe bei insgesamt hervorragenden PFS-Raten in beiden Armen. Der weitere Follow-up wird zeigen, wie dauerhaft die MRD-Negativität und das PFS in diesem Setting sind. ■

Gerhard Emrich

Referenzen:

1. Usmani SZ et al.: Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab versus Carfilzomib and Dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma: primary analysis results from the randomized, open-label, phase 3 study candor (NCT03158688). ASH 2019, Abstr. #LBA-6.
2. Mateos MV et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: overall survival in alyone. ASH 2019, Abstr. #859.
3. Voorhees P et al.: Depth of response to Daratumumab (DARA), Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVD) improves over time in patients (pts) with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Griffin Study Update. ASH 2019, Abstr. #691.

Auf einen Blick

- **In der ALCYONE-Studie** konnte bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM, die für eine Transplantation ungeeignet waren, (u.a.) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden.
- **Resultat der CANDOR-Studie:** Mit der Kombination **Carfilzomib/Daratumumab/Dexamethason** steht jetzt eine weitere, hochwirksame Tripelkombination für die Zweitlinientherapie zur Verfügung.
- **Resultat der GRIFFIN-Studie:** Bei transplantierbaren MM-Patienten etabliert sich in der Induktion und Konsolidierung zunehmend eine Behandlung mit einer antikörperbasierten Quadruplet-Therapie.