

## **Revlimid, Velcade und Dexamethason, gefolgt von Stammzelltransplantation, führt zu tiefen Remissionen und beachtlichem Gesamtüberleben beim neu diagnostizierten multiplem Myelom**

von Boris Simkovich, übersetzt von Sabine Schock

Vom 21. November 2018

Eine neue Studie von US-Forschern liefert hilfreiche Einblicke in Ergebnisse, die neu diagnostizierte Patienten mit multiplem Myelom aus einer häufig verwendeten Abfolge von Erstbehandlungen ziehen können.

Ausgehend von Daten von mehr als 240 Patienten, die zwischen 2010 und 2017 behandelt wurden, untersuchen die Autoren der neuen Studie Ansprechraten und Überlebensergebnisse für neu diagnostizierte Myelompatienten, die eine Erstbehandlung mit Revlimid (Lenalidomid), Velcade (Bortezomib) und Dexamethason, gefolgt von einer autologen (eigenen) Stammzelltransplantation, erhalten hatten.

Mehr als zwei Drittel der Patienten in der Studie erhielten nach ihrer Transplantation auch entweder eine Erhaltungs- oder Konsolidierungstherapie.

Fast alle Patienten in der Studie (99 Prozent) erreichten zumindest eine partielle Remission auf ihre Behandlung, und mehr als 60 Prozent der Patienten erreichten schließlich entweder eine komplette oder stringente, komplette Remission auf die Behandlung.

Bei allen Patienten betrug die mediane Remissionsdauer etwas mehr als zwei Jahre, gemessen ab dem Zeitpunkt, an dem die Patienten ihre Stammzelltransplantation erhielten. Die Remissionen waren bei den Patienten, die eine Erhaltungstherapie erhielten, länger, das Gesamtüberleben wurde jedoch nicht von der Tatsache beeinträchtigt, ob ein Patient eine Erhaltungstherapie erhielt oder nicht.

Das Gesamtüberleben wurde jedoch dadurch beeinträchtigt, ob ein Patient hochriskante chromosomale Anomalitäten hatte oder nicht. Bei allen Patienten in der Studie betrug das geschätzte mittlere Gesamtüberleben 8 Jahre ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation. Bei Patienten, die eine oder mehrere hochriskante chromosomale Anomalitäten hatten, betrug das geschätzte mittlere Gesamtüberleben 5 Jahre.

Das Gesamtüberleben in dieser Studie ist wahrscheinlich niedriger als das Überleben, das Myelompatienten erwarten können, die erst kürzlich diagnostiziert wurden und eine Erstbehandlung mit Revlimid, Velcade und Dexamethason, gefolgt von einer Stammzelltransplantation, erhalten haben.

Das liegt daran, dass die Patienten in der neuen Studie nur begrenzten Zugang zu mehreren neuen Myelom-Therapien hatten, die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) in den letzten Jahren zugelassen wurden. Darzalex (Daratumumab), Ninlaro (Ixazomib) und Empliciti (Elotuzumab) wurden von der FDA erst Ende 2015 zugelassen und mehrere vielversprechende Myelomtherapien könnten von der FDA in den nächsten ein bis zwei Jahren genehmigt werden und somit für den Einsatz bei jetzt neu diagnostizierten Myelompatienten verfügbar sein.

Darüber hinaus umfasst die neue Studie mehr Patienten mit hochriskanten chromosomalen Anomalitäten, als dies normalerweise in einer randomisierten Stichprobe neu diagnostizierter Myelompatienten der Fall wäre, die eine Stammzelltransplantation erhalten. Die Daten für die Studie wurden am Standort der Mayo Klinik in Minnesota gesammelt und während der Zeit, in der die Patienten in der Studie behandelt wurden, tendierte die Mayo Klinik dazu, die

Erstbehandlung mit Revlimid, Velcade und Dexamethason für Patienten mit einer Erkrankung mit höherem Risiko zu reservieren.

Die neue Studie ist auch retrospektiv und nicht prospektiv, d.h. die Patienten wurden nach der Transplantation nicht zur Erhaltungstherapie randomisiert (zufällig ausgewählt), noch wurden sie ausschließlich einer bestimmten Art der Erhaltungstherapie zugeordnet. Daher ist es wahrscheinlich, dass es Verzerrungen gibt, die bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Trotz dieser Einschränkungen liefert die Studie nützliche Erkenntnisse. Wie bereits erwähnt, dienen die Behandlungsergebnisse als hilfreiche Maßstäbe. Darüber hinaus geben die Autoren Einblicke in die Logistik der Behandlung und Ansprechraten, die mit Revlimid, Velcade und Dexamethason-Ersttherapie und Stammzelltransplantation verbunden sind.

Die Autoren weisen beispielsweise darauf hin, dass die Patienten in ihrer Studie die initiale Dreifach-Therapie für eine mittlere Dauer von vier Monaten und die Stammzelltransplantation nach einer mittleren Dauer von fünf Monaten nach Diagnose erhielten. Die Forscher beschreiben auch, wie sich das Ansprechen auf die Erstbehandlung und die Stammzelltransplantation bei vielen Patienten, auch bei denjenigen, die keine Erhaltungstherapie erhalten, mit der Zeit vertieft.

### **Studiendesign**

Insgesamt wurden 243 Patienten in die neue Studie aufgenommen. Jeder Patient wurde irgendwann am Standort der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota, gesehen und begann seine erste Myelom-Behandlung irgendwann zwischen Januar 2010 und April 2017.

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten die Drei-Medikamenten-Kombination aus Revlimid, Velcade und Dexamethason als Erstbehandlung des Myeloms erhalten und sich innerhalb von 12 Monaten nach ihrer Diagnose einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen haben.

Das mittlere Alter bei der Diagnose der Patienten in der Studie betrug 61 Jahre und 62 Prozent der Patienten waren männlich.

Mehr als 90 Prozent der Patienten erhielten Hochdosis-Chemotherapie auf Melphalanbasis als Teil des Stammzelltransplantationsprozesses. 84 Prozent der Patienten erhielten die Standarddosis ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) von hochdosiertem Melphalan und 7 Prozent erhielten die reduzierte Dosis ( $140 \text{ mg/m}^2$ ).

### *Prävalenz von Hochrisiko-Krankheiten*

Etwas mehr als ein Drittel (34 Prozent) der Patienten in der Studie hatten mindestens eine hochriskante chromosomale Anomalität, definiert als  $\text{del}(17p)$ ,  $t(4;14)$  oder  $t(14;16)$ . Dies ist ein größerer Anteil an Patienten mit hohen risikoreichen Anomalitäten als normalerweise in einer zufälligen Stichprobe neu diagnostizierter Myelompatienten, bei der 15-20 Prozent der Patienten mit einer oder mehreren solchen Anomalitäten erwartet werden könnten.

Die höhere Prävalenz von Hochrisiko-Krankheiten bei den Patienten in dieser Studie ist höchstwahrscheinlich auf die Behandlungsrichtlinien der Mayo-Klinik zurückzuführen, die für einen Großteil der Zeit, die von dieser Studie abgedeckt wird, gelten. Diese Leitlinien empfehlen eine Drei-Medikamenten-Therapie vor allem für neu diagnostizierte Hochrisikopatienten. Andere Patienten wurden häufiger mit zwei Medikamenten behandelt, in der Regel Revlimid und Dexamethason, manchmal Velcade, Cyclophosphamid und Dexamethason (CyBorD).

### *Erhaltungstherapie*

Etwa zwei Drittel (68 Prozent) der Patienten in der Studie erhielten eine Erhaltungstherapie oder eine Form der Konsolidierungstherapie nach der Stammzelltransplantation. Vierundvierzig Prozent der Patienten erhielten Revlimid-Erhaltungstherapie, 16 Prozent Velcade-Erhaltungstherapie und 9 Prozent erhielten eine andere Form der Behandlung nach der Transplantation (in einigen Fällen auch eine zweite Transplantation).

Patienten in der Studie, die Revlimid-Erhaltungstherapie erhielten, hatten viel seltener hochriskante chromosomale Anomalitäten als Patienten, die Velcade-Erhaltungstherapie erhielten; 22 Prozent der Patienten, die Revlimid-Erhaltungstherapie erhielten, hatten Hochrisiko-Anomalitäten, verglichen mit 68 Prozent der Patienten, die Velcade-Erhaltungstherapie erhielten.

#### *Zeitpunkt der Behandlung*

Die mediane Behandlungsdauer der Patienten in der Studie mit Revlimid, Velcade und Dexamethason vor ihrer Transplantation betrug 4 Monate.

Die mediane Zeit zwischen Diagnose und Transplantation betrug 5 Monate.

Die mediane Dauer der Erhaltungstherapie für die Patienten in der Studie betrug 12 Monate für die Revlimid-Erhaltungstherapie und 15 Monate für die Velcade-Erhaltungstherapie .

#### **Studienergebnisse**

##### *Ansprechen auf die Behandlung*

Fast alle Patienten in der Studie sprachen auf die Ersttherapie mit Revlimid, Velcade und Dexamethason, kombiniert mit einer anschließenden Stammzelltransplantation, an. 100 Tage nach der Transplantation erreichten 99 Prozent der Patienten zumindest eine partielle Remission auf die Behandlung.

Auch die Behandlungsremissionen waren häufig tief: 42 Prozent der Patienten erreichten eine komplette Remission (CR) oder eine stringente komplette Remission (sCR) 100 Tage nach der Transplantation.

Bei vielen Patienten vertiefte sich ihre Remission mit der Zeit. So betrug beispielsweise der Prozentsatz der Patienten, die nach der Transplantation eine komplette oder stringente komplette Remission erreichten, 62 Prozent, also ganze 20 Prozent mehr hatten 100 Tage nach der Transplantation die CR- oder sCR-Marken erreicht.

Einige der Verbesserungen waren natürlich auf die Erhaltungstherapie zurückzuführen, die viele Patienten der Studie erhielten. Aber auch bei Patienten, die keine Erhaltungstherapie erhielten, vertieften sich die Remissionen. Bei der 100-Tage-Marke hatten 43 Prozent der Patienten, die keine Erhaltungstherapie erhielten, eine komplette oder stringente komplette Remission erreicht; während 61 Prozent die CR- oder sCR-Marke irgendwann nach der Transplantation erreichten.

Unter den Patienten, die ihre beste Remission später als 100 Tage nach der Transplantation erzielten, lag die mittlere Zeit bis zur besten Remission bei 11 Monaten nach der Transplantation.

##### *Progressionsfreies Überleben*

Bei allen Patienten in der Studie betrug das mittlere progressionsfreie Überleben 28 Monate, d.h. zwei Jahre und ein Drittel ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation eines jeden Patienten.

Bei Patienten wie denjenigen in der aktuellen Studie, die kürzlich diagnostiziert wurden, ist das progressionsfreie Überleben ungefähr gleichbedeutend mit der Zeit bis zum Rezidiv. So betrug

die mittlere Zeitspanne, in der die Patienten in der Studie, nach Induktionstherapie und Stammzelltransplantation, in Remission waren, etwas mehr als zwei Jahre.

Wie zu erwarten war, war das progressionsfreie Überleben für Patienten, die eine Erhaltungstherapie erhielten, länger. Das progressionsfreie Überleben betrug im Mittel 23 Monate bei Patienten, die keine Erhaltungstherapie erhielten, 34 Monate bei Patienten, die Revlimid-Erhaltungstherapie erhielten und 28 Monate bei Patienten, die Velcade-Erhaltungstherapie erhielten.

Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Patienten mit Standardrisiko-Erkrankung und Patienten mit mindestens einer hochriskanten chromosomalen Anomalität. Dies ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Patienten in dieser Studie, die eine hochriskante Anomalität hatten, viel häufiger Erhaltungstherapie erhielten, insbesondere Velcade-Erhaltungstherapie, die die Remissionszeit von Hochrisikopatienten verlängerte.

### *Gesamtüberleben*

Von allen Patienten in der Studie waren noch 90 Prozent zwei Jahre nach ihrer Transplantation und 67 Prozent fünf Jahre nach der Transplantation am Leben.

Das geschätzte mittlere Gesamtüberleben aller Patienten betrug 96 Monate oder 8 Jahre ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation der Patienten nach der Erstbehandlung mit Revlimid, Velcade und Dexamethason nach Diagnosestellung.

Die Erhaltungstherapie nach der Transplantation hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Studienpatienten. Es gab weder einen statistischen Unterschied im Gesamtüberleben noch einen Trend zu Überlebensunterschieden zwischen Patienten, die nach ihrer Transplantation keine Erhaltungstherapie erhielten und denjenigen, die entweder Revlimid- oder Velcade- Erhaltungstherapie erhielten.

(Dies ist ein häufiges Ergebnis in Studien zur Erhaltungstherapie. Eine Erhaltungstherapie erhöht in der Regel die Zeit, die ein Patient in seiner ersten Remission bleibt. Das Gesamtüberleben des Patienten bleibt jedoch oft unberührt, da die folgenden Remissionen kürzer sind.)

Es gab einen Unterschied in der geschätzten Gesamtüberlebenszeit zwischen Patienten mit Standard-Risiko-Krankheit und Patienten mit hochriskanten chromosomalen Anomalitäten. Fünf Jahre nach dem Zeitpunkt der Transplantation waren etwa 77 Prozent der Standardrisikopatienten noch am Leben, verglichen mit 50 Prozent der Hochrisikopatienten. Ebenso ist das mittlere Gesamtüberleben für Standardrisikopatienten noch nicht erreicht, verglichen mit einem mittleren Gesamtüberleben von 5 Jahren für Hochrisikopatienten.

Die Forscher untersuchten auch, welche Patienten- und Krankheitsmerkmale statistisch mit einem längeren Gesamtüberleben verbunden waren. Sie fanden heraus, dass nur zwei Variablen einen statistisch signifikanten Effekt auf das geschätzte Gesamtüberleben hatten. Beide Variablen haben einen engen Bezug zur Krankheitsbiologie. Die erste Variable war, ob der Patient eine hochriskante chromosomale Anomalität hatte oder nicht, und die zweite, ob der Patient mindestens eine komplette Remission als bestes Ansprechen auf die Behandlung erreichte oder nicht.

Weitere Informationen finden Sie in der Studie von Hasab Sidiqi, M., et al., "Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd), followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma," *Blood Cancer Journal*, 8. November 2018 ([Volltext des Artikels](#); auf Englisch).

---

**Englisches Original:** [Revlimid, Velcade, and Dexamethasone, Followed By Stem Cell Transplantation, Yields Deep Responses And Considerable Overall Survival In Newly Diagnosed Multiple Myeloma](#)

---

©2018 The Beacon Foundation for Health