



# Myelom Merkur

Herausgegeben von der International Myeloma Foundation

## UPDATES ZU KLINISCHEN STUDIEN

# Darzalex, Kyprolis und Xgeva



*Informationen zur Zwischenanalyse der Studiendaten zu Darzalex in der Erstlinientherapie, klinische Nachfolgedaten zu Kyprolis aus der ENDEAVOR- und ASPIRE-Studie sowie Daten zu Xgeva aus der bislang größten internationalen klinischen Myelomstudie. SEITE 2*

*Außerdem in dieser Ausgabe:*

► **Stammzellen und Transplantation**

InfoLine-Koordinatoren beantworten die Frage:  
„Befindet sich in den für meine Transplantation  
entnommenen Stammzellen kein Myelom?“

SEITE 4

# Darzalex in der klinischen Erstlinienstudie

Von Debbie Birns  
Medizinische Journalistin der IMF

Darzalex® (generischer Name: Daratumumab), der erste für die Behandlung des Myeloms zugelassene monoklonale Antikörper, ist als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Revlimid® (Lenalidomid) + Dexamethason, Velcade® (Bortezomib) + Dexamethason und Pomalyst® (Pomalidomid) + Dexamethason mit fliegenden Fahnen durch das Zulassungsverfahren der US-Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung des relapsierten und refraktären Myeloms gesegelt. Außerdem wurde es in der EU und in Japan als Einzelwirkstoff sowie in Kombination mit Revlimid + Dexamethason und Velcade + Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom zugelassen. In einem Leitartikel im *New England Journal of Medicine* im letzten Jahr befassten sich die Autoren, S. Drs. Vincent Rajkumar und Robert A. Kyle, mit der hohen Wirksamkeit dieses neuen monoklonalen Antikörpers und bezeichneten ihn als „einen beispiellosen Durchbruch in der Behandlung des Myeloms“.

Die Prüfer postulierten, dass eine frühzeitigere Anwendung der Darzalex-Kombinationstherapie im Krankheitsverlauf das Myelom mit noch größerer Wirkung zum Stillstand bringen oder sogar heilen könnte als in einem späteren Stadium; infolgedessen wurde weltweit eine Reihe klinischer Studien mit Darzalex bei neu diagnostiziertem Myelom und bei Hochrisiko-Smolting Multiplem Myelom (SMM) initiiert. Ende August wurden die ersten klinischen Daten zu Darzalex in der Erstlinientherapie veröffentlicht: Eine im Voraus geplante Zwischenanalyse der laufenden internationalen randomisierten Phase-III-Studie ALCYONE zum Vergleich von Daratumumab + Velcade + Melfalan + Prednison (DVMP) mit Velcade + Melfalan + Prednison (VMP) an neu diagnostizierten, nicht transplantationsfähigen Myelompatienten zeigte, dass Darzalex den primären Endpunkt des längeren progressionsfreien Überlebens (PFS; Dauer der Remission) erfüllt.

Die klinischen Daten der ALCYONE-Studie – von einem unabhängigen Komitee zur Datenüberwachung (IDMC) analysiert – zeigen, dass sich das Risiko für eine Krankheitsprogression und

Tod um die Hälfte reduziert, wenn die VMP-Kombination um Darzalex ergänzt wird. Das mediane progressionsfreie Überleben bei mit Darzalex in Kombination mit VMP behandelten Patienten ist, verglichen mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 18,1 Monaten bei Patienten unter VMP allein, nicht erreicht worden. Die Studie, welche als klinische Studie NCT02195479 des National Cancer Institute (NCI) bezeichnet wird, sieht 706 Teilnehmer vor und nimmt an 209 Zentren in den USA, in Asien, Europa, Südamerika und Australien derzeit noch neu diagnostizierte Patienten auf, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt. Obgleich VMP in den USA nicht allzu häufig eingesetzt wird, wo die üblicheren Triplett-Regimen in der Erstlinientherapie Velcade + Revlimid + Dexamethason (VRd) und Cytoxan + Velcade + Dexamethason (CyBorD) umfassen, wird die ältere Kombination in der restlichen Welt nach wie vor weithin verwendet und ist eine effektive Option, wo Kosten und Verfügbarkeit von Arzneimitteln problematisch sind.

Die Patienten in der ALCYONE-Studie werden für neun Zyklen für die Behandlung mit VMP – mit oder ohne Zusatz von Darzalex – randomisiert. In dieser Studie wird Darzalex in einer Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht verabreicht, und zwar in Zyklus 1 (42 Tage) sechs Wochen lang einmal pro Woche, gefolgt von einmal alle drei Wochen in den Zyklen 2 bis 9. Nach dem neunten Zyklus erhalten die Patienten im Darzalex-Arm bis zur Progression des Myeloms weiterhin einmal alle 28 Tage Darzalex als Erhaltungstherapie. Auf der Grundlage des längeren progressionsfreien Überlebens im Darzalex-Arm hat das IDMC empfohlen, die klinische Studie unverblindet durchzuführen, damit Patienten und Prüfer wissen, welchem Studienarm jeder Patient zugeteilt ist. Alle Patienten werden weiterhin in Hinsicht auf die Sicherheit und das Gesamtüberleben überwacht.

Die Wirkungsweise von Darzalex basiert auf der Bindung an ein Antigen namens CD38, welches an der Oberfläche von Myelomzellen weithin vorhanden ist und das Immunsystem dazu anregt, diese Zellen

(weiter auf Seite 5)

## Xgeva wird auf Möglichkeit einer erweiterten Zulassung geprüft

Xgeva® (generische Bezeichnung: Denosumab) ist ein monoklonaler Antikörper, der gegenwärtig für die Vermeidung skelettbedingter Ereignisse (SRE, Knochenschäden) bei Patienten mit soliden Tumoren (andere Krebsarten als Leukämie, Lymphom und Myelom) zugelassen ist. Xgeva bindet an den RANK-Liganden – ein für das Wachstum und Überleben von Osteoklasten (Zellen, die den Knochen abbauen) erforderliches Protein – und deaktiviert ihn. Daten aus einer Studie mit 1718 Patienten, der bislang größten internationalen klinischen Studie zum Myelom, haben gezeigt, dass Xgeva die Zeit bis zu einem SRE bei den Studienteilnehmern ebenso gut verlängert wie

Zometa® (Zoledronsäure), eine Bisphosphonat-Therapie, die für die Vermeidung einer myelombedingten Knochenkrankheit zugelassen ist. Analysen der Studiendaten haben gezeigt, dass es bei Patienten unter Xgeva verglichen mit Patienten unter Zometa zu weniger Nierennebenwirkungen kommt, und auch das mediane progressionsfreie Überleben (PFS; Dauer der Remission) war 10,7 Monate länger als im Zometa-Arm der Studie. Amgen, der Hersteller von Xgeva, hat von den Studiendaten ausgehend bei der US-Arztmittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung von Xgeva für Patienten mit Myelom beantragt. **MT**

# Kyprolis bei relapsiertem/refraktärem Myelom

Von Debbie Birns  
Medizinische Journalistin der IMF

Am 23. August 2017 wurden in *Lancet Oncology* Nachbeobachtungsdaten der ENDEAVOR-Studie veröffentlicht. ENDEAVOR ist eine groß angelegte, randomisierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Behandlung mit Kyprolis® (Carfilzomib) + Dexamethason gegenüber einer Therapie mit Velcade® (Bortezomib) + Dexamethason bei Patienten mit Myelom, die nach einer bis drei vorangehenden Therapien relapsiert sind. Den Daten dieser Studie zufolge war lag das Überleben von Patienten, die für die Behandlung mit Kyprolis + Dexamethason randomisiert worden waren, über dem der Patienten, die Velcade + Dexamethason erhielten. Zwar zeigten frühere Daten der ENDEAVOR-Studie bereits, dass die Dauer der Remission bzw. das progressionsfreie Überleben (PFS) im Kyprolis-Arm der Studie länger war, der „Goldstandard“ für den Nachweis des Nutzens des Arzneistoffes ist jedoch ein verlängertes Gesamtüberleben (OS).

Kyprolis ist (nach Velcade) bereits das zweite Medikament der Wirkstoffklasse der Proteasomhemmer, die für die Behandlung des Myeloms entwickelt worden sind. Proteasomhemmer blockieren die Aktivität eines Enzymkomplexes in jeder Zelle, der ungewollte ungewollte Proteine aufspaltet und recycelt. Können die Proteine nicht aufgespaltet werden, stirbt die Zelle ab. Myelomzellen reagieren auf eine Proteasomhemmung besonders empfindlich. Kyprolis ist zuvor bereits von der US-Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) in Kombinationstherapie mit Dexamethason oder mit Revlimid + Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit relapsiertem oder refraktärem Myelom zugelassen worden, die bereits einen bis drei Therapieansätze hinter sich haben. Ferner hat Kyprolis die Zulassung als Einzelwirkstoff für die Behandlung von relapsiertem oder refraktärem Myelom bei Patienten erhalten, die mindestens einen Therapieansatz hinter sich haben. Velcade ist für die Anwendung in der Erstlinientherapie (neu diagnostiziert) und bei relapsierter/refraktärer Erkrankung zugelassen und wird in Kombinations- und als Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie weitläufig eingesetzt.

## Die klinische Studie ENDEAVOR

Daten zum Gesamtüberleben (OS) der ENDEAVOR-Studie, in der Kyprolis + Dexamethason (Kd) direkt mit Velcade + Dexamethason (Vd) verglichen wurde, wurden im März 2017 zum ersten Mal im International Myeloma Workshop in New Delhi, Indien, präsentiert. Die Dosis Kyprolis betrug in dieser Studie 20 Milligramm pro Quadratmeter Körpermasse (20 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1 und 2, gefolgt von 56 mg/m<sup>2</sup> bis zur Krankheitsprogression. Der Arzneistoff wurde an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 in jedem 28-Tage-Zyklus als 30-minütige Infusion verabreicht. Die mit Kd behandelten Patienten in der Studie lebten 7,6 Monate länger als diejenigen Patienten, die mit der Standarddosis Vd (1,3 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 4, 8, und 11 jedes

21-Tage-Zyklus) behandelt worden waren. Das Sterberisiko konnte somit um 21 % gesenkt werden. Der Therapienutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens war ungeachtet einer vorangehenden Therapie mit Velcade gleich.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Kyprolis waren (bei mindestens 20 % der Studienteilnehmer) Anämie, Diarrhoe, Fieber, Bluthochdruck, Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Husten, Schlaflosigkeit, Infektion der oberen Atemwege, Übelkeit, Bronchitis, Schwächegefühl, Rückenschmerzen, geringe Anzahl an Blutplättchen, Schwellungen der Knöchel und Füße, Kopfschmerzen und Muskelspasmen. Bei sechs Prozent der Patienten im Kyprolis-Arm – gegenüber 2 % im Velcade-Arm – kam es zu Herzversagen, welches als schwerwiegend oder lebensbedrohlich eingestuft wurde, während bei 6 % der Patienten im Kyprolis-Arm – gegenüber 3 % im Velcade-Arm – schwerwiegendes oder lebensbedrohliches akutes Nierenversagen auftrat. Allerdings trat periphere Neuropathie (Schädigung der Nerven von Händen, Füßen und Unterschenkel, welche zu Taubheit, Kribbeln oder Schmerzen führt) unter den Patienten im Velcade-Arm fünfmal so häufig auf wie im Kyprolis-Arm der Studie (35 % im Velcade-Arm gegenüber 7 % im Kyprolis-Arm).

Amgen, der Hersteller von Kyprolis, hat der FDA im August 2017 Daten zum Überleben aus der ENDEAVOR-Studie vorgelegt, um seine Produktinformation (auch „Beipackzettel“) aktualisieren zu können. Die FDA hat den Antrag angenommen und überprüft derzeit die Daten der ENDEAVOR-Studie.

(weiter auf Seite 5)

## Myeloma Matrix 2.0: Smart Search

Auf ClinicalTrials.gov listet das National Cancer Institute (NCI) Tausende Studien auf – sich auf der Suche nach einer Studie, die Ihren Anforderungen am ehesten entspricht, durch die enorme Datenbank zu wühlen, ist jedoch eine echte Herausforderung. Das Suchtool für klinische Studien der IMF, *Myeloma Matrix 2.0: Smart Search*, entwickelt von der IMF und SmartPatients.com, verwendet hochaktuelle Daten und macht es möglich, eine klinische Studie nach Ort, Medikamentenbezeichnung, Studienphase und Ihrem Status im Krankheitsverlauf – neu diagnostiziert, MGUS, Smoldering Myelom, Erhaltungstherapie oder relapsiert/refraktär – zu suchen. *Myeloma Matrix 2.0* gestaltet die Suche nach einer klinischen Studie für Patienten und Betreuungspersonen so reibungslos wie nur irgend möglich.

Mehr auf [myeloma.org/matrix](http://myeloma.org/matrix)

# Befindet sich Myelom in den für die Transplantation entnommenen Stammzellen?

## Die InfoLine-Koordinatoren der IMF beantworten Ihre Fragen

Von Debbie Birns  
Medizinische Journalistin der IMF

Die InfoLine der IMF beantwortet seit vielen Jahren die Frage: „Befindet sich in den für meine Transplantation entnommenen Stammzellen kein Myelom?“ Die Antwort auf diese Frage lautet: „Ja, unter den für Ihre autologe Stammzellentransplantation entnommenen hämatopoietischen (Blutzellen bildenden) Stammzellen befinden sich auch Myelomzellen.“ Die *eigentliche* Frage müsste jedoch lauten: „Besteht die Gefahr, dass es durch die neben meinen Stammzellen für die Transplantation entnommenen Myelomzellen zu einem Rezidiv kommt?“ Die Antwort auf diese Frage lautet: „Nein.“ Diese sehr einfache Antwort ist jedoch mit einer etwas längeren Erklärung verbunden.

Es ist zwar logisch, anzunehmen, dass sich unter den dem Blut oder Knochenmark entnommenen Zellen auch Krebszellen befinden, und dass diese Krebszellen das Risiko für ein erneutes Ausbrechen des Krebses bergen, wenn sie dem Patienten in einer autologen Stammzellentransplantation (bei der der Patient die eigenen blutbildenden Zellen erhält) wieder zugeführt werden. Die Vorreiter der Stammzellentransplantation in den frühen 1990er Jahren haben sich ebenfalls über die Gefahr, die von diesen Krebszellen ausgeht, Gedanken gemacht, und die vielversprechende Möglichkeit, Tumorzellen aus den für die autologe Stammzellentransplantation vorgesehenen Zellen auszufiltern, war vor 25 Jahren Anlass für großen Enthusiasmus: „Das Knochenmark spielt bei mehreren Krankheiten eine Rolle, und in einer solchen Situation könnte sich der Erfolg einer autologen Stammzellentransplantation verbessern... wenn die kontaminierenden Krebszellen durch negative Selektion ausgefiltert werden.“ (Gulati SC. *Current Opinions in Oncology* 1992)

Im Jahr 1997 waren aufgrund der Ergebnisse von Studien zu autologer Transplantation, bei der die Krebszellen entfernt worden waren, jedoch Zweifel am Nutzen dieses Vorgehens aufgekommen: „Über den Nutzen des Tumorpurgings wird noch debattiert. Eine Studie [1] zeigte zwar, dass Tumorzellen bei relapsierten Patienten nachweislich aus dem infundierten Transplantat abgeleitet werden können, allerdings gab sie keinen Aufschluss darüber, dass dies die einzige Quelle für Tumorzellen war; so konnte nicht definitiv nachgewiesen werden, dass ein effizientes Purgung in einem der beiden Fälle ein Rezidiv hätte verhindern können.“ (Lowdell MW. *The Oncologist* 1997)

Im Jahr 2000 zitierte das *Journal of the National Cancer Institute* Dr. Morie Gertz von der Mayo Clinic, Dr. Stephen Nimer vom Memorial Sloan-Kettering und Dr. Brian G.M. Durie von der

IMF in einem Artikel mit der Überschrift „Bone Marrow Experts Are Still Debating the Value of Purgings“ (*Knochenmarkexperten debattieren nach wie vor über den Nutzen des Purgings*). Jeder der zitierten Ärzte verwies auf das Fehlen eines Nachweises, dass sich durch Purgung der Myelomzellen aus den für die Transplantation entnommenen blutzellenbildenden Stammzellen das Überleben des Patienten verlängern lässt.

Dann wurden 2007 Langzeitdaten einer definitiven Phase-III-Studie der European Bone Marrow Transplant (EBMT)-Gruppe in *Haematologica* veröffentlicht. Die Überschrift des Artikels sagt alles: „Rezidivrisiko nach autologer Stammzellentransplantation bei Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom hängt nicht mit infundierter Tumorzelllast zusammen, und das Outcome verbessert sich durch die CD34+-Zellselektion nicht: Langzeitnachbeobachtung einer randomisierten EBMT-Phase-III-Studie.“ In anderen Worten: Der höchstmögliche Grad eines medizinischen Nachweises – eine randomisierte, prospektive Studie mit Langzeitnachbeobachtung – hatte gezeigt, dass die Entfernung von noch unter den für die Transplantation entnommenen blutbildenden Stammzellen vorhandenen Myelomzellen keinerlei Einfluss auf das Überleben der Transplantationspatienten hatte.

Dr. Durie hat mehrere Theorien, warum dies so sein könnte. Zum einen haben viele Patienten – vor allen Dingen nach einer extrem wirksamen Induktionstherapie vor der Transplantation – zum Zeitpunkt des Stammzellenharvest kaum noch Myelomzellen im Blut. Zum anderen werden die entnommenen Stammzellen in organischer Flüssigkeit (Dimethylsulfoxid) konserviert und bei -196 °C eingefroren, bis sie gebraucht werden. Durch das Einfrieren und Auftauen dieser so empfindlichen Zellen werden sie geschädigt, so dass es unwahrscheinlich ist, dass sie überleben und erneut wachsen. Und zu guter Letzt ist, wie die Autoren der EBMT entdeckten, sind die Ursache für ein Rezidiv bei Patienten nach einer autologen Stammzellentransplantation nicht die Myelomzellen, die neben den CD34+-Stammzellen entnommen werden, sondern die nach der Induktionstherapie und Transplantation noch im Körper verbleibenden Myelomzellen.

Wir können uns glücklich schätzen, dass dieser Frage nachgegangen worden ist und alle Zweifel ausgeräumt sind. Die Forscher der International Myeloma Working Group (IMWG) der IMF konnten ihre Aufmerksamkeit daher auf aktuellere Fragen richten: Was sind die Auslöser der Monoklonalen Gammopathie unbestimmter

Signifikanz (MGUS)? Welche biologischen Veränderungen führen von MGUS zu Smoldering Myelom oder zu einer aktiven Erkrankung? Ist es möglich, frühzeitig in den Krankheitsprozess einzugreifen und die Entstehung eines aktiven Myeloms zu verhindern? Wie behandelt man Patienten mit minimaler Resterkrankung nach einer definitiven Therapie am besten?

Wie immer können Sie sich mit Ihren Fragen an die InfoLine der IMF wenden. Denken Sie jedoch daran, dass wir Ihr medizinisches Behandlungsteam, das Sie und Ihr Myelom am besten kennt, nicht ersetzen können. **MT**

*Die IMF und unsere InfoLine-Koordinatoren helfen Ihnen bei myelombezogenen Fragen und Bedenken gerne weiter. Die InfoLine versorgt die Anrufer auf fürsorgliche und mitfühlende Art und Weise mit den neuesten Informationen. Die InfoLine-Spezialisten Paul Hewitt, Missy Klepetar und Judy Webb sind unter der Nummer +1 800-452-CURE (2873) (USA und Kanada) oder +1 818-487-7455 (international) zu erreichen. Die Telefonleitungen sind montags bis freitags von 9 bis 16 Uhr (Pazifische Zeitzone) freigeschaltet. Schicken Sie Ihre Anfrage bitte per E-Mail an: [InfoLine@myeloma.org](mailto:InfoLine@myeloma.org).*

### DARZALEX IN DER KLINISCHEN – FORTSETZUNG VON SEITE 2

anzugreifen. Der Wirkstoff wurde vom dänischen Unternehmen Genmab A/S entwickelt und von Johnson & Johnsons Biotechfirma, Janssen Pharmaceuticals, lizenziert. Er wird per intravenöser (i. v., in eine Vene) Infusion verabreicht, und die Gabe einer einzigen Dosis kann im Infusionsstuhl Stunden dauern. Derzeit wird in einer an Zentren in den USA, Europa und Japan laufenden klinischen Studie eine subkutane (unter die Haut) Infusion auf deren Sicherheit und Wirksamkeit hin untersucht. Bei den Nebenwirkungen von Darzalex handelt es sich zumeist um leichte bis moderate infusionsbedingte

Reaktionen, die während der ersten und manchmal noch der zweiten Infusion, danach hingegen selten auftreten. Zur Vermeidung oder Linderung solcher Reaktionen, zu denen Müdigkeit, Übelkeit, Rückenschmerzen, Fieber, Husten und Infektionen der oberen Atemwege gehören können, wird ein Prämedikationsregimen angewendet. Wird Darzalex in Kombination mit Velcade, Revlimid oder Pomalyst gegeben, kann die Blutplättchenzahl sowie die Konzentration der weißen Blutkörperchen absinken und Infektionen begünstigen. **MT**

### KYPROLIS BEI RELAPSIERTEM – FORTSETZUNG VON SEITE 3

#### Die klinische Studie ASPIRE

Die Ergebnisse der früheren ASPIRE-Studie konnten bei Patienten im Kyprolis-Arm der Studie ebenfalls ein längeres Gesamtüberleben nachweisen. Eine abschließende Analyse der Daten zum Gesamtüberleben aus der ASPIRE-Studie der Phase III von Kyprolis + Revlimid + Dexamethason (KRd) gegenüber Revlimid + Dexamethason (Rd) bei Patienten mit relapsiertem Myelom im Anschluss an eine bis drei vorangehende Therapien wurde im Juli 2017 veröffentlicht. Die abschließenden Überlebensdaten der ASPIRE-Studie zeigten, dass die KRd-Kombinationstherapie das

Sterberisiko verglichen mit Rd allein um 21 % senken konnte. Das mediane Gesamtüberleben betrug unter KRd 48,3 Monate, unter Rd allein 40,4 Monate. Der in der abschließenden Analyse festgestellte Nutzen hinsichtlich des Überlebens zeigte sich auch bei den Patienten, die zuvor mit Velcade behandelt worden waren. Eine vollständige Analyse der abschließenden Daten der ASPIRE-Studie werden für die Präsentation auf einem kommenden medizinischen Kongress und die Publikation in einer Fachzeitschrift eingereicht. Eine Zwischenanalyse der ASPIRE-Daten nach 24 Monaten wurde bereits 2015 im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht. **MT**

**INFORMATIONSBLETT ZUR KLINISCHEN STUDIE**  
**ClinicalTrials.gov Identifikationsnummer: NCT01345019**

**Bitte senden Sie eine Anfrage an [subscriptions@myeloma.org](mailto:subscriptions@myeloma.org),  
wenn Sie zukünftige Ausgaben dieses Newsletters erhalten möchten.**