**Multiples Myelom**

**behandlungsbedürftig, nicht vorbehandelt**

**Induktionstherapie mit**

**Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (DaraVRd) vor Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation**

**Zusammenfassung**

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (auto SZT)nach Induktionstherapie stellt weiterhin den Therapiestandard bei fitten Patientinnen und Patienten (Pat.) mit behandlungsbedürftigem Multiplem Myelom dar [1, 2]. Als Induktionstherapie hat sich eine Bortezomib-haltige Induktion bewährt. Die Ergebnisse der PETHEMA/GEM-Studie MMY-2010 führten zur Zulassung von VTdals Induktionstherapie [3]. Die Hinzunahme von Daratumumab zu einer Induktionstherapie mit VTd(CASSIOPEIA) resultierte in signifikant tieferen Remissionenund einem im Kontext der Hochdosistherapie, Konsolidierung und Erhaltung im Vergleich zur Behandlung ohne anti CD38 Antikörper verbesserten progressionsfreien Überleben [4], was eine Zulassung von Daratumumab-VTD als Induktionstherapie bei Pat. mit erstdiagnostiziertem Myelom vor Hochdosischemotherapie begründete.

In der PERSEUS-Studie wurde nach einmaliger Randomisierung im Standardarm eine Induktions- und Konsolidierungstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason (VRd) sowie in der ErhaltungstherpieLenalidomid eingesetzt. Dies wurde mit VRd plus subkutanemDaratumumab als Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie einer Daratumumab/Lenalidomid-Erhaltungstherapie gegenüber VRd verglichen [5]. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben. Mit einer Nachbeobachtung von 47,5 Monaten zeigten die Ergebnisse eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,42; p<0,001), des Auftretens einer kompletten Remission sowie des Erreichens eines MRD (Minimal Residual Disease)-negativen Status. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 wurde von 49,3% auf 57% gesteigert, die Rate Therapie-assoziierter Todesfälle nicht erhöht.

Die Einleitung einer Therapie mit DaraVRd bei Pat. mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom ist eine Option, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

* Histologisch gesichertes Myelom mit Therapieindikation gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)
* Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
* Beschluss einer Tumorkonferenz zur Induktionstherapie mit DaraVRd und anschließender Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
* Patientenzustimmung nach umfassender Information

Bei der Antragstellung auf Kostenübernahme durch die Krankenkasse kann auf diese Information und die aktuellen Leitlinien verwiesen werden.

**Hintergrund**

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (auto SZT) stellt bei fitten Pat. weiterhin den Therapiestandard dar. So findet sich auch in neueren Studien, in denen moderne Dreifachkombinationstherapien getestet wurden, ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) [4]. Zuletzt wurde dies für VRdals Induktionstherapie vor autologer Stammzelltransplantation in der DETERMINATION-Studie gezeigt [6]. Hier wurde ein verlängertes PFS im Arm mit Hochdosistherapie verglichen mit VRdohne Hochdosischemotherapie erreicht. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug 67,5 Monate in der Transplantationsgruppe (95%-Konfidenzintervall: 58,6 bis nicht erreicht) gegenüber 46,2 Monate (95%-Konfidenzintervall: 38,1 bis 53,7) in derVRd-Gruppe ohne Hochdosistherapie. Auf der Basis von Metaanalysen wird nach einer Hochdosischemotherapie zudem die Durchführung einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid empfohlen [7].

Als Induktionstherapie hat sich eine Bortezomib-haltige Induktion bewährt. In der 3-armigen PETHEMA/GEM-Studie MMY-2010 [3] wurde Thalidomid und Dexamethason mit und ohne Bortezomib getestet. Es zeigte sich eine tiefe Remission (Rate der kompletten Remission (CR) 35% gegen 14%, p=0,001) sowie ein verlängertes medianes progressionsfreies Überleben (56,2 Monate gegen 28,2 Monate, p=0,01) durch die Hinzunahme von Bortezomib. Dies führte zur Zulassung von VTD als Induktionstherapie bei erstdiagnostiziertem Myelom und geplanter Hochdosischemotherapie.

Die Hinzunahme von Daratumumab zu einer Induktionstherapie mit VTdführt zu einer deutlich tieferen Remission (CASSIOPEIA)[4]. 211 (39%) Pat. in der D-VTd-Gruppe im Vergleich zu 141 (26%) in der VTd-Gruppe erreichten eine komplette Remission und 346 (64%) von 543 versus 236 (44%) von 542 erzielten eine Minimal Residual Disease-Negativität (Schwellenwert von 10-5Sensitivität, beurteilt durch multiparametrische Durchflusszytometrie; beide p<0,0001). Das mediane progressionsfreie Überleben ab der ersten Randomisierung wurde in keiner Gruppe erreicht (Hazard Ratio 0,47, 95%-Konfidenzintervall 0,33–0,67, p<0,0001). Diese Ergebnisse führten zur Zulassung von Daratumumab-VTdals Induktionstherapie bei Pat. mit erstdiagnostiziertem Myelom vor Hochdosischemotherapie.

VRdist international die am häufigsten eingesetzte Induktionstherapie im Kontext der Hochdosistherapie mit Melphalan und hat sich auch in Deutschland in den letzten Jahren als ein Standard in der Induktionstherpaie etabliert. Einen direkten randomisierten Vergleich zu VRd gegen VTdals Induktion vor autologer Stammzelltransplantation gibt es nicht. Eine integrative Analyse europäischer Studien (GEM2012 und GEM2005 sowie IFM2009 und IFM2013-04) ergab tiefere Remissionsraten von VRd verglichen zu VTdbei besserer Verträglichkeit [8].

Die randomisierte Phase-2-Studie GRIFFIN [9] untersuchte bereits die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenösem Daratumumab in Kombination mit VRd-Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie Lenalidomid-Erhaltungstherapie (mit oder ohne Daratumumab) zur Behandlung von transplantierbaren Pat. mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom. Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer stringenten kompletten Remission. Zum Zeitpunkt der vordefinierten abschließenden Analyse (mittlere Nachverfolgungsdauer von 49,6 Monaten) führte die Verwendung der Daratumumab-basierten Therapie zu einer tieferen Ansprechrate. Das progressionsfreie Überleben war im Vergleich zur alleinigen Anwendung von VRd-Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie Lenalidomid-Erhaltungstherapie verlängert, wobei dies keinen Endpunkt der Studie darstellte und die Studie hierfür nicht gepowert war.

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte jetzt in der PERSEUS Studie bestätigt werden [5]. In dieser Phase-3-Studie wurden 709 transplantationsgeeignete Pat. mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom randomisiert und erhielten entweder Daratumumabsubkutanin Kombination mit der VRd-Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie eine Daratumumab+Lenalidomid-Erhaltungstherapie (D-VRd-Gruppe) oder eine VRd-Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie (VRd-Gruppe). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,5 Monaten war das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod in der D-VRd-Gruppe geringer als in der VRd-Gruppe. Der geschätzte Prozentsatz der Pat. mit progressionsfreiem Überleben nach 48 Monaten betrug 84,3% in der D-VRd-Gruppe und 67,7% in der VRd-Gruppe (Hazard Ratio für Krankheitsprogression oder Tod, 0,42; 95%-Konfidenzintervall, 0,30 bis 0,59; p<0,001); der p-Wert überschritt die vorgegebene Stoppgrenze (p = 0,0126). Der Prozentsatz der Pat. mit kompletter Remission war in der D-VRd-Gruppe höher als in der VRd-Gruppe (87,9% vs. 70,1%, p<0,001), ebenso wie der Prozentsatz der Pat. mit MRD-negativem Status (75,2% vs. 47,5%, p<0,001).

**Ergänzende Anmerkungen**

**Toxizität**

Daten zur Entwicklung einer Neuropathie unter Thalidomid im Vergleich zu Lenalidomid zeigen, dass Thalidomid deutlich neurotoxischer ist. In einer Phase III Studie wurden 637 Pat. randomisiert und erhielten entweder MPT-T (318 Pat.Melphalan, Prednison, Thalidomid - Thalidomiderhaltung) oder MPR-R (319 Pat., Melphalan, Prednison, Lenalidomid - Lenalidomiderhaltung). Hinsichtlich des Auftretens einer Neuropathie ergab sich ein signifikanter Unterschied - für Induktion und Erhaltung kombiniert: mindestens Grad-2-Neuropathie, 44% in der MPT-T-Gruppe gegenüber 8% in der MPR-R-Gruppe; mindestens Grad-3-Neuropathie, 16% in der MPT-T-Gruppe gegenüber 2% in der MPR-R-Gruppe; beides P < .001 [10].

**Therapiekosten**

Zum Datum der Erstellung dieses Dokumentes liegen die Therapiekosten von Lenalidomid unterhalb denen von Thalidomid:

* 4 Wochen Lenalidomid (Tag 1-21, 25mg tgl; Tag 22-28 Pause): 64 Euro
* 4 Wochen Thalidomid (Tag 1-28 100mg tgl): 532 Euro

**Durchführung**

Sicherung der Diagnose

* Histologische Sicherung der Diagnose;
* Nachweis der Therapieindikation;
* Feststellung der Fähigkeit zur Hochdosistherapie
* Pt >=18 Jahre und <= 70 Jahre, ECOG 0-2 (bei Skala 0-5)

Beschluss der Tumorkonferenz

Information des Pat. mit partizipativer Entscheidungsfindung

Durchführung der Therapie

* Induktionstherapie mit Daratumumab subkutan (wöchentlich Zyklus 1-2; 2-wöchentlich Zyklus 3-4) -VRd (28 Tage Zyklen x4)
* Stammzellgewinnung
* Hochdosistherapie

**Referenzen**

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. [https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html](about:blank)
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32:309-322, 2021. DOI:  [10.1016/j.annonc.2020.11.014](about:blank)
3. RosiñolL, Oriol A, Teruel AI et al.: Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood 120: 1589–1596, 2021; [https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408922](about:blank)
4. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al.: Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study.Lancet394:29-38, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
5. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, et al. for the PERSEUS Trial Investigators: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med390:301-313, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2312054
6. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA et al. for the DETERMINATION Investigators: Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. N Engl J Med387:132-147, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2204925
7. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al.: Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis.J Clin Oncol 35:3279-3289, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.6679
8. RosiñolL, Hebraud B, Oriol A et al.: Integrated analysis of randomized controlled trials evaluating bortezomib + lenalidomide + dexamethasone or bortezomib + thalidomide + dexamethasone induction in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma. Front Oncol 13:1197340, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1197340. eCollection 2023.
9. Vorhees PM, Sborow DW, Laubach J et al.: Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol10:e825-e837, 2023.
10. Zweegman S, van der Holt B, MellqvistUHet al.: Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. Blood (2016) 127 (9): 1109–1116. https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679415

**Verantwortlich**

Diese Information wurde von Dr. Axel Nogai, Dr. Dorothea Kingreen und Prof. Dr. Bernhard Wörmann erstellt. Rückmeldungen werden erbeten an [offlabeluse@dgho.de](mailto:offlabeluse@dgho.de).