

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Haas

Einfluss der Lenalidomid-Dosis einer Erhaltungstherapie
nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation
bei Patienten mit Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms

Interimsanalyse einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Svenja Liesenjohann

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Edwin Bölke

Abkürzungsverzeichnis

AE	„Adverse Event“, Unerwünschtes Ereignis
And	Andere
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
BJ-Protein	Bence-Jones-Protein
Bor	Bortezomib
CA	Karzinom
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	„Complete Response“, Komplette Remission
CRAB	calcium, renal insufficiency, anaemia or bone lesions
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cyc	Cyclophosphamid
D	Dexamethason
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	electronic Case Report Form
ED	Erstdiagnose
EFS	„Event-Free Survival“, Ereignisfreies Überleben
Elo	Elotuzumab
Erhal	Erhaltung
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLK	Freie Leichtketten
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GMMG-HD6	German-Speaking Myeloma Multicenter Group-HD6
HDM	Hochdosis-Melphalan
HDT	Hochdosistherapie
HOVON	Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group
Ig	Immunglobulin
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
Konsol	Konsolidierung
m	männlich
M.	Morbus
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MM	Multiples Myelom
Mon	Monate
M-Protein	monoklonales Protein
MRSD	„Minimal Response“ und „Stable Disease“, Minimale Remission und Stabile Krankheit
N	Anzahl
nCR	„near Complete Response“, nahezu Komplette Remission
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
OP	Operation
OR	„Overall Response“, Gesamtansprechen
OS	„Overall Survival“, Gesamtüberleben
p	p-Wert

PAD	Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason
Pat.-Nr.	Patientennummer
PD	Progressive Disease“, Progress
PFS	„Progression-Free Survival“, Progressionsfreies Überleben
PNP	Polyneuropathie
PR	„Partial Response“, Partielle Remission
R	Revlimid (Lenalidomid)
Rando	Randomisierung
SAE	„Serious Adverse Event“ Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
sCR	„stringent Complete Response“, stringente Komplette Remission
SD	„Stable Disease“, Stabile Krankheit
SD-Stadium	Salmon & Durie-Stadium
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SPM	Sekundärneoplasie
S(t)	Überlebensrate
TD	Thalidomid, Dexamethason
Tox	Toxizität
TPL	Transplantation
V	Velcade (Bortezomib)
VAD	Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
VAD-Schema	Vincristin, Adriamycin, Dexamethason
VDC	Bortezomib, Dexamethason, Cyclophosphamid
VDCR	Bortezomib, Dexamethason, Cyclophosphamid, Lenalidomid
VDR	Bortezomib, Dexamethason, Lenalidomid
vgPR	„very good Partial Response“, sehr gute Partielle Remission
VTD	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason
w	weiblich

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1 Einleitung	1
1.1 Pathogenese des Multiplen Myeloms	1
1.2 Lineare Evolution versus Multiple Klone	2
1.3 Diagnosekriterien und Stadieneinteilung	3
1.3.1 Durie & Salmon – Klassifikation	3
1.3.2 IMWG 2003 – Klassifikation	4
1.3.3 International Staging System	5
1.4 Säulen der Therapie	5
1.4.1 Konventionelle Therapie und Hochdosistherapie	5
1.4.2 Thalidomid	7
1.4.3 Lenalidomid	7
1.4.4 Bortezomib	9
1.5 Moderne Therapiekonzepte der Erstlinientherapie	9
1.5.1 Induktionstherapie	10
1.5.2 Konsolidierungstherapie	11
1.5.3 Erhaltungstherapie	11
1.6 LenaMain-Studie	13
1.6.1 Allgemeines Studiendesign der LenaMain-Studie	13
1.6.2 Erste Sicherheitsanalyse der LenaMain-Studie	15
1.7 Fragestellung	17
2 Patienten und Methoden	18
2.1 Detailliertes Studiendesign der LenaMain-Studie	18
2.1.1 Im Protokoll empfohlene Therapien	19
2.1.2 Ein – und Ausschlusskriterien	20
2.1.3 Dosisreduktionsregeln	21
2.1.4 Remissionskriterien	21
2.2 Statistische Auswertung	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Patienten	24
3.1.1 Rekrutierung der Patienten	24
3.1.2 Patientencharakteristika	25
3.1.3 Erreichte Dosierungen im Verlauf der Studie	26

3.2	Toxizität	27
3.2.1	Hämatologische Unerwünschte Ereignisse	28
3.2.2	Sekundärneoplasien	31
3.2.3	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	32
3.3	Effektivität	33
3.3.1	Remissionsraten	33
3.3.2	Ereignisfreies Überleben	40
3.3.3	Gesamtüberleben	41
4	Diskussion	43
4.1	Effektivität	44
4.2	Toxizität	47
4.3	Schlussfolgerungen und Ausblick in die Zukunft	51
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	55
7	Anhang	62

Danksagung

Eidesstattliche Versicherung

1 Einleitung

1.1 Pathogenese des Multiplen Myeloms

Beim Multiplen Myelom handelt es sich um eine maligne monoklonale Plasmazellerkrankung, die nach WHO-Klassifikation zu den niedrig malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zählt [1]. Das Multiple Myelom macht einen Anteil von ca. 10 % aller hämatologischen Erkrankungen aus [2], bei einer Inzidenz von jährlich 4,3 Fällen auf 100.000 Einwohner [3].

Im Knochenmark kann eine massive Vermehrung maligner Plasmazellen gefunden werden, die je nach Myelom-Typ ein unterschiedliches Paraprotein produzieren, welches dann im Serum und/oder Urin auftritt [1]. Dabei handelt es sich um vollständige monoklonale Immunglobuline (IgA, IgD, IgG) oder um unvollständige Immunglobuline in Form von Leichtketten (kappa oder lambda). Des Weiteren gibt es ein Asekretorisches Myelom, bei dem kein Paraprotein produziert wird.

Klassische klinische Symptome des Multiplen Myeloms sind Beschwerden einer Blutarmut, Blutungsneigung und Infektanfälligkeit. Als Erklärung dieser Symptome nahm man früher eine Verdrängung der physiologischen Blutbildung an. Heute weiß man, dass die Blutbildung über diverse Mechanismen, wie beispielsweise das regulatorische Protein *Transforming growth factor beta*, inhibiert wird [4]. Neben Proliferation von Plasmazellen im Knochenmark finden sich Organschäden durch Paraproteinablagerungen in Organen sowie Osteolysen als dritter Teil der klassischen Trias [1]. Diese Osteolysen entstehen durch eine Osteoklastenstimulation durch die Myelomzellen und können zu Knochenschmerzen und Frakturen führen.

Neben der malignen Entität gibt es die sogenannte „monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz“ (MGUS). Sie ist durch eine asymptomatische, klonale Plasmazellproliferation charakterisiert, die zu keinerlei Endorganschäden führt und prinzipiell benigne ist. In der Bevölkerung ist sie bei den über 50-Jährigen zu über drei Prozent vorhanden, bei den über 70-Jährigen sogar bei über fünf Prozent nachweisbar [5]. Sie weist jedoch ein einprozentiges Risiko pro Jahr auf in ein Multiples Myelom, oder in eine damit verwandte Erkrankung, überzugehen [6]. Daher ist die „Benignität“ eingeschränkt.

Des Weiteren gibt es das sogenannte „*Smoldering Myeloma*“, eine asymptomatische Zwischenstufe zur MGUS und zum Multiplen Myelom [7]. Auch bei dieser Form treten

wie beim MGUS keine Organschäden auf, allerdings sind hier der Anteil der Plasmazellen sowie das monoklonale Protein (M-Protein) höher als beim MGUS. Auch beim „*Smoldering Myeloma*“ ist das Risiko in eine Plasmazellerkrankung überzugehen ebenfalls erhöht.

1.2 Lineare Evolution versus Multiple Klone

Früher ging man von einer linearen Evolution des Multiplen Myeloms aus [8]. Das bedeutet, dass ein Plasmazell-Klon im Laufe seines Lebens verschiedene Resistenzen erwirbt, bis er schließlich eine Entwicklung von einer MGUS über ein „*Smoldering Myeloma*“ bis hin zum Multiplen Myelom und schließlich zur Plasmazelleukämie durchmacht.

In den letzten Jahren kam die Theorie auf, dass multiple Klone von Beginn der Erkrankung an existieren und in unterschiedlicher Zusammensetzung das Geschehen zu unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmen [9].

Bei einem Patienten mit t(4;14) Translokation konnte während der Therapie und über die Zeit ein Zu- und Abnehmen konkurrierender Subklone beobachtet werden. Außerdem konnte eine ambivalente Beziehung zwischen den Klonen gezeigt werden. Teilweise wird das Wachstum des indolenten Klons durch den aggressiveren Klon unterstützt, teilweise inhibiert.

Keats et al. [9] zeigten zudem eine komplexe Dynamik dieser Klone auf und konnten unterschiedliche Patienten-Typen beobachten. Die Klone wiesen bei einem Teil der Patienten ein stabiles, unverändertes Genom auf, während sich die Klone eines anderen Teils der Patienten im Laufe der Zeit veränderten. Eine zum Diagnosezeitpunkt vorliegende klonale Heterogenität erklärt diese Veränderungen.

Für die Klinik liefern diese Ergebnisse wichtige Schlussfolgerungen. So sollte man keine Monotherapien verfolgen, sondern eher auf Kombinationstherapien setzen, die auf alle Subklone abzielen. Durch eine nicht optimale, oder unterdosierte Therapie, kann es dazu kommen, dass ein aggressiver Klon gefördert wird. Bei Patienten, die während einer Therapie einen Progress erlitten haben, wurde bisher eine generelle Medikamentenresistenz angenommen. Eine erneute Behandlung könnte allerdings aufgrund der Daten von Keats et al. [9] sinnvoll sein, wenn zu einem späten Zeitpunkt ein früher sensitiver

Klon erneut erscheint. Allen Schlussfolgerungen ist gemein, dass eine personalisierte Behandlung des Multiplen Myeloms immer mehr in den Fokus rücken wird.

1.3 Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Die hier im Folgenden aufgeführten Diagnosekriterien, Stadieneinteilungen sowie Therapien des Multiplen Myeloms beziehen sich auf den Stand Sommer 2014.

1.3.1 Durie & Salmon – Klassifikation

Mit der Zielsetzung ein Stadiensystem für das Multiple Myelom zu entwerfen, welches die Wechselbeziehung mit der Tumormasse widerspiegelt, entwickelten Durie und Salmon [10] im Jahr 1975 die gleichnamige Stadieneinteilung (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon [10] (1975)

Stadium I Niedrige Tumormasse	Alle Kriterien müssen erfüllt werden: Normales Serum-Kalzium Niedriges Paraprotein: IgA < 3g/dl IgG < 5g/dl Leichtketten im Urin < 4g/24h Hämoglobin > 10g/dl Physiologische Knochenstrukturen im Röntgenbild, oder maximal eine Knochenläsion
Stadium II Mittlere Tumormasse	Keines der beiden anderen Stadien ist zutreffend
Stadium III Hohe Tumormasse	Mindestens ein Kriterium muss erfüllt werden: Serum-Kalzium > 12mg/dl Hohes Paraprotein: IgA > 5g/dl IgG > 7g/dl Leichtketten im Urin > 12g/24h Hämoglobin < 8,5g/dl Fortgeschrittene Knochenläsionen
Ergänzung A	Serum-Kreatinin < 2mg/dl
Ergänzung B	Serum-Kreatinin > 2mg/dl

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon [10] (1975)
 Ig = Immunglobulin

So lassen sich prognostische Aussagen über das Überleben der Patienten anhand des Systems ableiten.

1.3.2 IMWG 2003 - Klassifikation

Diese Klassifikation wurde 2003 verlassen und von der International Myeloma Working Group (IMWG) [7] durch eine neue Definition ersetzt, die maßgeblich auf den sogenannten CRAB-Kriterien beruht.

CRAB ist ein Akronym und steht für „*calcium, renal insufficiency, anaemia or bone lesions*“, und spiegelt somit die, durch das Multiple Myelom hervorgerufenen, Endorganschäden wider. Die Referenzwerte sowie weitere Kriterien sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group [7] (2003)

Paraprotein im Serum und/oder Urin
>10% Plasmazellen im Knochenmark
Endorganschäden in Form von folgenden Werten oder Befunden: <ul style="list-style-type: none">- Hyperkalzämie mit Serum-Kalzium > 2,75 mmol/l oder um 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Referenzwerts- Niereninsuffizienz mit Kreatinin > 173 mmol/l- Anämie mit Hämoglobin < 10g/dl oder um 2 g/dl unterhalb des unteren Referenzwerts- Knochenläsionen in Form von Osteoporose mit Kompressionsfrakturen oder lytische Läsionen- Andere, bspw. Amyloidose, rezidivierende bakterielle Infekte (> 2 Ereignisse innerhalb 12 Monate) oder symptomatische Hyperviskosität

1.3.3 International Staging System

Mit dem International Staging System (ISS) wurde im Jahr 2005 eine prognostisch bedeutende Stadieneinteilung entwickelt, basierend auf objektiven und leicht zu erhebenden Daten [11]. Serum-Albumin und Serum- β 2-Mikroglobulin sind die zwei Werte, die zur Grundlage des Systems geworden sind. Das ISS besteht aus den in Tabelle 3 dargestellten drei Stadien.

Tabelle 3: Stadieneinteilung International Staging System (2005) [11]

Stadium 1	Serum-Albumin $\geq 3,5$ g/dl; Serum- β 2-Mikroglobulin $< 3,5$ mg/l
Stadium 2	Weder Kriterien aus Stadium 1 oder 3 werden erfüllt
Stadium 3	Serum- β 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l

1.4 Säulen der Therapie

1.4.1 Konventionelle Therapie und Hochdosistherapie

Das Multiple Myelom wurde im Jahr 1958 zum ersten Mal mit dem Alkylanz Melphalan therapiert, was den Anfang der modernen Chemotherapie markierte [12]. Mit einer randomisierten Studie etablierten Alexanian et al. [13] 1969 das klassische Therapieschema, welches aus der kombinierten Gabe von Melphalan und Prednisolon besteht. Eine Metaanalyse über den Vergleich der Kombinationstherapie Melphalan und Prednisolon gegenüber Chemokombinationstherapien ergab zwar ein höheres Ansprechen bei letzteren, jedoch war das Ansprechen nicht von längerer Dauer und die Mortalität beider Regime war nicht signifikant unterschiedlich [14]. Die Therapie des Multiplen Myeloms machte im Jahr 1983 einen bedeutenden Fortschritt, als eine komplette Remission bei einem an Plasmazelleukämie erkrankten Patienten erstmalig mittels Hochdosistherapie (HDT) von 140 mg Melphalan pro m^2 durch McElwain und Powles [15] erzielt werden konnte. Bei einer Hochdosistherapie handelt es sich um eine so hoch dosierte Chemotherapie, dass diese zur Zerstörung des lebenswichtigen Organs Knochenmark führt, woraus sich die Notwendigkeit einer Zellgabe in Form einer Stammzelltransplantation zur schnellen Rekonstitution der Blutbildung ergibt. Mit dem „Total Therapy“-Schema entstand dann schließlich durch Barlogie et al. [16] maßgeblich die Vorlage für das Therapieschema der HDT mit autologer Stammzelltransplantation, das prägend für die nächsten Jahrzehnte war.

Im Jahr 1996 veröffentlichten Attal et al. [17] die erste randomisierte, prospektive Studie, in der eine konventionelle Chemotherapie gegenüber einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom verglichen wurde. In dieser randomisierten Studie konnte erstmals ein Überlebensvorteil für die Patienten gezeigt werden, die sich der HDT und autologen Stammzelltransplantation unterzogen haben. Das Ansprechen nach konventioneller Chemotherapie lag bei einer *Complete Response* (CR) von 5 % und wurde durch die HDT mit autologer Stammzelltransplantation auf eine CR von 22 % signifikant gesteigert. In der Kontrollgruppe lag das mediane Gesamtüberleben (OS) bei 37,4 Monaten und das Ereignisfreie Überleben (EFS) im Median bei 18 Monaten. Die Patienten, die die HDT bekamen, wiesen ein EFS von 27 Monaten im Median auf, sowie ein 5-Jahres-OS von 52 %.

Im Jahr 2003 bestätigten Child et al. [18] diese Ergebnisse und zeigten, dass die HDT mit autologer Stammzelltransplantation zu einer Verbesserung des Ansprechens in Form erhöhter CR-Raten (HDT 44 % versus Standardtherapie 8 %) sowie zu einem verlängerten Progressionsfreien Überleben (PFS) (HDT im Median 31,6 Monate versus Standardtherapie 19,6 Monate) und OS (HDT im Median 54,1 Monate versus Standardtherapie 42,3 Monate) führte.

Somit etablierte sich die HDT mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten ohne relevante Komorbiditäten als Standardtherapie des Multiplen Myeloms.

Um allerdings eine HDT mit einer autologen Stammzelltransplantation durchführen zu können, müssen vor HDT in das periphere Blut ausreichend hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen mobilisiert und als Transplantat gewonnen werden. Diese werden anschließend konserviert und nach HDT reinfundiert. Für eine schnelle Wiederherstellung der Hämatopoese sollten CD34+ Zellen in einer Anzahl von $2,5 \times 10^6$ pro kg Körpergewicht gewonnen werden [19]. Diese Zellen können mittels alleiniger zytotoxischer Chemotherapie sowie durch die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren oder der Kombination beider Methoden mobilisiert werden [19,20,21,22]. Der Einsatz von Cyclophosphamid in der Mobilisierungsphase etablierte sich als Standardmethode.

Neben der klassischen Chemotherapie waren die „neuen Substanzen“ ein bedeutender Fortschritt in der Therapie des Multiplen Myeloms. Zu ihnen zählen die beiden

Immunmodulatoren Thalidomid [23] und Lenalidomid [24,25] sowie Bortezomib [26], welches der Gruppe der Proteasominhibitoren angehört.

1.4.2 Thalidomid

In den 1950er Jahren wurde Thalidomid erstmalig hergestellt und erhielt als Sedativum noch im selben Jahrzehnt Einzug auf den Markt [27]. Anfang des darauf folgenden Jahrzehnts wurde es jedoch im Rahmen des „Contergan“-Skandals wieder zurückgenommen, da es eine teratogene Wirkung zeigte.

Rund 30 Jahre später, im Jahr 1994, wurde Thalidomid als Angiogeneseinhibitor erneut als Medikament für Tumorpatienten erkannt [28]. Weitere fünf Jahre danach erwies sich Thalidomid in einer Studie als wirksam im Einsatz gegen das Multiple Myelom [29]. In einer Studie kam es zu einem 32-prozentigen Gesamtansprechen bei Patienten mit fortgeschrittenem sowie rezidiviertem Myelom.

So wurde Thalidomid zu einem festen Bestandteil der Therapie des Multiplen Myeloms.

Allerdings erwies sich das Nebenwirkungsspektrum einer Thalidomid-Therapie in einer von Kropff et al. [23] durchgeführten Phase-III-Studie als nicht unbeachtlich, in der u.a. Schwindel (13 %), Fatigue (24 %) und Obstipation (42 %) zu den häufigsten behandlungsbedürftigen Unerwünschten Ereignissen (AEs) zählten. Von klinischer Bedeutung war zudem das Auftreten von Polyneuropathien (PNP) (Thalidomid 100 mg 34 %; 200 mg 35 % und 400 mg 41 %).

1.4.3 Lenalidomid

Bei Lenalidomid handelt es sich um ein Thalidomid-Analogon, welches der Klasse der Immunmodulatoren angehört. In den 1990er Jahren wurde Lenalidomid erstmals synthetisiert und entstand dabei unter der Zielsetzung, eine Substanz mit einem günstigeren Toxizitätsprofil sowie einer gesteigerten Wirksamkeit im Vergleich zu Thalidomid herzustellen. In einer Übersichtsarbeit haben Davies et al. [30] die Wirkmechanismen von Lenalidomid zusammenfassend dargestellt. Lenalidomid besitzt einerseits eine direkte antitumoröse und andererseits eine immunmodulierende Wirkung.

Die antitumoröse Wirkung wird durch eine verminderte Produktion von Wachstumsfaktoren, wie z.B. *Vascular Endothelial Groth Factor*, und Zytokinen, wie z.B. Interleukin-6, vermittelt, die so die Versorgung der Tumorzellen durch die Stromazellen unterbinden. Außerdem kommt es auch zu einer gesteigerten Apoptose von Tumorzellen durch die Aktivierung von Caspasen und zum Zellzyklus-Arrest durch die Aktivierung von Tumorsuppressorgenen. Durch die Aktivierung von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und T-Zellen vermittelt Lenalidomid darüber hinaus eine immunmodulatorische Wirkung.

In den zwei gegen Placebo getesteten Zulassungsstudien zeigte Lenalidomid bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom eine Überlegenheit in Kombination mit Dexamethason gegenüber der alleinigen Dexamethasongabe [24,25]. Diese Überlegenheit äußerte sich in einem verlängerten medianen PFS und OS sowie in einem erhöhten Gesamtansprechen und stellte sich in den beiden Studien folgendermaßen dar.

In der Studie von Weber et al. [24] lag das Gesamtansprechen im Lenalidomid-Arm bei 61 % und im Placebo-Arm bei 20 %. Eine CR konnte in der Lenalidomid-Gruppe zu 14 % und in der Placebo-Gruppe zu 1 % erzielt werden. Beide Ergebnisse waren signifikant. Das PFS in der Lenalidomid-Gruppe war mit 11,1 Monaten signifikant länger, als das der Placebo-Gruppe, welches bei 4,7 Monaten lag. Das OS war in der Lenalidomid-Gruppe ebenfalls signifikant länger und betrug 29,6 Monate, während das OS der mit Placebo behandelten Patienten 20,2 Monate aufwies. Die Grad 3 und 4 Myelotoxizitäten waren im Vergleich beider Arme im Lenalidomid-Arm durchgehend signifikant erhöht. Die Neutropenie und Thrombozytopenie betragen 41 % versus 5 % und 15 % versus 7 %. Auch thromboembolische Ereignisse waren mit 15 % im Lenalidomid-Arm gegenüber 3 % im Kontroll-Arm signifikant erhöht. Bei der Lenalidomid-Therapie zeigte sich jedoch keine periphere Neuropathie, die bei Thalidomid-Langzeiteinnahmen aufgetreten war. Aufgrund von AEs kam es im Lenalidomid-Arm zu einer Abbruchrate von 20 %. Diese Ergebnisse konnten in der Studie von Dimopoulos et al. [25] in allen Punkten bestätigt werden.

So wurde Lenalidomid zu einem weiteren festen Bestandteil der Therapie des Multiplen Myeloms.

1.4.4 Bortezomib

Bortezomib wird zu der Gruppe der Proteasominhibitoren gezählt. Dabei handelt es sich um eine zuvor nicht bekannte und völlig neue Substanzgruppe.

Intrazelluläre Proteine werden zu einem großen Teil von Proteasomen abgebaut [31]. Werden diese blockiert, kommt es zu einer Anhäufung von Proteinen in der Zelle, die daraufhin in Apoptose geht. Bortezomib besitzt einerseits eine direkte apoptotische Wirkung auf die Myelomzellen und führt andererseits indirekt zu einer Hemmung des Tumorwachstums, da es die Zytokinsekretion und Zellinteraktionen im Knochenmark verändert [32].

In der Zulassungsstudie wurde Bortezomib gegenüber einer Dexamethason-Therapie bei rezidiviertem Multiplen Myelom verglichen [26]. Dabei zeigte sich eine Überlegenheit der Bortezomib-Therapie gegenüber der Dexamethason-Therapie bezogen auf das Gesamtansprechen, das PFS sowie das OS und stellte sich in der Studie folgendermaßen dar. Mit der Bortezomib-Einnahme wurde ein Ansprechen, bestehend aus *Partial Response* (PR) und CR, von 38 % erzielt. Die mit Dexamethason behandelten Patienten erzielten ein Ansprechen von 18 %. Das PFS der Bortezomib-Gruppe betrug 6,22 Monate und war damit länger, als das der Dexamethason-Gruppe, welches bei 3,49 Monaten lag. Das OS der mit Bortezomib behandelten Patienten lag nach einem Jahr bei 80 %, während das der mit Dexamethason behandelten Patienten bei 66 % lag. Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4, wie u.a. PNP mit 8 % vs. < 1 %, Thrombozytopenie mit 30 % vs. 6 % und Neutropenie mit 14 % vs. 1 % traten allerdings bei den Patienten, die Bortezomib einnahmen, häufiger auf als in der Dexamethason-Gruppe.

So wurde auch Bortezomib ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie des Multiplen Myeloms.

1.5 Moderne Therapiekonzepte der Erstlinientherapie

Für Patienten ohne Komorbiditäten ist ein Hochdosiskonzept unter Einbeziehung der gerade genannten neuen Substanzen „*state-of-the-art*“ der aktuellen Therapie. Dieses besteht aus einer Induktionstherapie zur Tumorzellreduktion, gefolgt von einer Stammzellmobilisierung und im Anschluss daran einer Hochdosistherapie mit autologer

Stammzelltransplantation, sowie einer drei Monate später folgenden Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie.

Während Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapien zu den aktuellsten Therapieoptionen des Multiplen Myeloms zählen und stetig weiterentwickelt werden, haben sich hingegen für die Mobilisierung als auch für die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in den vergangenen Jahren keine Neuerungen ergeben.

1.5.1 Induktionstherapie

Die Induktionstherapie zielt auf das Erreichen einer Remission des Multiplen Myeloms ab und stellt den Beginn der Behandlung dar.

Früher war der herkömmliche chemotherapeutische Ansatz eine konventionelle Therapie wie beispielsweise das VAD-Schema, bestehend aus Vincristin, Adriamycin und Dexamethason, oder die alternative Kombination von Idarubicin und Dexamethason [33].

Heute haben die neuen Substanzen, bestehend aus Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib, die seit Ende der 1990er Jahre die Therapie in der rezidierten Situation ergänzt haben, Einzug in die Induktionstherapie gehalten. Die bislang höchste Remissionsrate einer Induktionstherapie wurde durch die Kombination aus Bortezomib, Dexamethason und Lenalidomid (VDR) [34], als auch die Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason [35] gezeigt.

In der EVOLUTION-Studie wurden Kombinationen von Bortezomib, Dexamethason und Lenalidomid (VDR), Bortezomib, Dexamethason und Cyclophosphamid (VDC) sowie Bortezomib, Dexamethason, Cyclophosphamid und Lenalidomid (VDCR) verglichen [36]. Dabei zeigte sich, dass eine Therapieeskalation in Form einer 4er-Kombination, bestehend aus VDCR, keinen zusätzlichen Benefit erbrachte. Darüber hinaus ergab sich, dass VDC im Vergleich mit den beiden anderen Kombinationen keine schlechteren Ergebnisse bezüglich des Gesamtansprechens (VDCR 88% versus VDR 85% versus VDC 75% bezogen auf alle Zyklen), der bis zum besten Ansprechen benötigten Zeit (VDCR 105 Tage versus VDR 91 Tage versus VDC 118 Tage) sowie des CR-Anteils (VDCR 25% versus VDR 24% versus VDC 22% bezogen auf alle Zyklen) vorwies.

Die Zusammenschau von Kosten im Jahr 2014 von ca. 7.000 Euro, statt 15.000 Euro, sowie der Zulassungssituation und Verfügbarkeit der Medikamente, spricht aktuell für den Einsatz einer VDC-Induktionstherapie.

1.5.2 Konsolidierungstherapie

Früher endete die Behandlung des Multiplen Myeloms nach erhaltener Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Da die Patienten jedoch im Laufe der Zeit alle rezidivieren, führte man eine anschließende Konsolidierungstherapie ein. Mit dieser Behandlung soll das Ergebnis, welches durch die Induktionstherapie erzielt wurde, länger erhalten oder, wenn möglich, verbessert werden.

In einer randomisierten Phase-III-Studie verglichen Cavo et al. [37] die Kombinationen von Thalidomid mit Dexamethason (TD) gegenüber Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTD) im Einsatz als Induktions- und Konsolidierungstherapie. In der Induktionsphase nahmen die Patienten gemäß ihrer Randomisierung jeweils 3 Zyklen lang die TD- oder VTD-Kombination ein. Im Anschluss daran erhielten die Patienten beider Gruppen eine doppelte Stammzelltransplantation. In der nachfolgenden Konsolidierungsphase nahmen die Patienten weiterhin ihrer Randomisierung entsprechend nun jeweils 2 Zyklen lang die TD- oder VTD-Kombination ein.

Die VTD-Kombination erzielte dabei bessere Remissionsraten (nach Konsolidierungstherapie VTD 49 % CR versus TD 34 % CR) sowie eine Verbesserung des PFS (3-Jahres-PFS VTD 68 % versus TD 56 %) und wies dabei eine gute Verträglichkeit auf.

Ob die Überlegenheit der VTD-Kombination der Induktions- oder Konsolidierungstherapie geschuldet war, lässt sich bei der Wahl des Studiendesigns allerdings nicht eindeutig klären.

1.5.3 Erhaltungstherapie

Neben der zeitlich begrenzten Konsolidierungstherapie besteht das Konzept der Dauerbehandlung in Form der Erhaltungstherapie. Diese stellt allerdings eine dauerhafte

Intoxikation dar, weshalb Nutzen und Risiko klar aufgezeigt und Nebenwirkungen auf das kleinstmögliche Maß reduziert werden müssen.

Als Erhaltungstherapie wurde der Einsatz von Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid untersucht.

Thalidomid hat sich dabei in diversen randomisierten Studien als potentes Mittel gezeigt und verlängerte dabei die Lebenszeit und erhöhte die Remissionsraten sowie Remissionsdauer [38–42]. Aufgrund von Nebenwirkungen, unter anderem Polyneuropathien, wurde die Therapie allerdings häufig abgebrochen, wie beispielsweise in der Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group-Studie (HOVON) [43]. Dort betrug die Polyneuropathie-Rate der Schweregrade drei und vier 8 % und nach zwei Jahren vertrugen nur noch 27 % der Patienten Thalidomid.

In einer randomisierten Phase-III-Studie von Sonneveld et al. [43] nahm eine Gruppe eine Induktionstherapie bestehend aus Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason (PAD) ein, während eine andere Gruppe eine Induktionstherapie bestehend aus Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (VAD) einnahm. Im Anschluss daran erhielten die Patienten beider Gruppen eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. In der nachfolgenden zweijährigen Erhaltungsphase nahmen die Patienten der PAD-Gruppe Bortezomib und die Patienten der VAD-Gruppe Thalidomid ein.

Das Gesamtansprechen der Patienten betrug 90 % in der PAD-Gruppe und 83 % in der VAD-Gruppe. Das PFS der PAD-Gruppe betrug 35 Monate, während das der VAD-Gruppe bei 28 Monaten lag. Auch das 5-Jahres-OS der PAD-Gruppe fiel mit 61 % höher aus, als das der VAD-Gruppe, welches 55 % betrug. Somit erwies sich die Bortezomib-haltige Therapie als überlegen. Allerdings trugen unter anderem auch Nebenwirkungen, wie beispielsweise Polyneuropathien, die zu 5 % mit den Schweregraden 3 und 4 auftraten, zu einem Abbruch der Bortezomib-Einnahme bei. Nach zwei Jahren lag die Abbruchrate somit auch hier noch bei 53 %.

In zwei großen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien, mit jeweils ca. 600 eingeschlossenen Patienten, wurde in Frankreich und in den USA der Einsatz von Lenalidomid als Erhaltungstherapie drei Monate nach Stammzelltransplantation untersucht [44,45].

In der Studie von Attal et al. [44] erzielten die mit Lenalidomid behandelten Patienten ein Gesamtansprechen von 98 %, das der mit Placebo behandelten Patienten lag bei 95 %. Das mediane EFS im Lenalidomid-Arm betrug 40 Monate, gegenüber 23 Monaten im Placebo-Arm (p-Wert < 0,001) (p). Das 3-Jahres-OS lag im Lenalidomid-Arm bei 80 %

und im Placebo-Arm bei 84 % ($p = 0,29$). Ein Überlebensvorteil der Lenalidomid-Gruppe ergab sich somit nicht. Aufgrund von AEs kam es vier Jahre nach Beginn der Studie im Lenalidomid-Arm zu einer Abbruchrate von nur 27 %, im Placebo-Arm lag diese bei 15 %. Höhergradige Polyneuropathien traten während der Lenalidomid-Einnahme im Vergleich zur Thalidomid- und Bortezomib-Therapie nicht auf. Ein anderes Problem waren jedoch die im Lenalidomid-Arm vermehrt aufgetretenen Sekundärneoplasien (SPMs). Die Inzidenz betrug im Lenalidomid-Arm 3,1 Neoplasien/100-Patientenjahre und im Placebo-Arm 1,2 Neoplasien/100-Patientenjahre.

In der Studie von McCarthy et al. [45] wurden diese Ergebnisse eindrucksvoll bestätigt. Es ergab sich zudem auch ein Unterschied im Bezug auf das OS, welches hier im Lenalidomid-Arm signifikant verlängert war (3-Jahres OS 88 % im Lenalidomid-Arm versus 80 % im Kontroll-Arm, $p = 0,03$).

Damit ergab sich durch die Lenalidomid-Erhaltungstherapie eine Steigerung des EFS von durchschnittlich 25 Monaten auf ca. 42 Monate, woraus ein Zeitgewinn von 17 Monaten für die Patienten resultierte [44,45]. Eine Abbruchrate der Lenalidomid-Erhaltung von durchschnittlich ca. 19 % war niedrig im Vergleich zu denen der Thalidomid- und Bortezomib-Erhaltungstherapien. Diese lagen bei 73 % und 53 % [43].

Somit war Lenalidomid, trotz leicht erhöhter SPM-Rate [44,45], im Jahr 2014 die ideale Option für eine Erhaltungstherapie. Leider erhielt das Präparat aufgrund hoher Kosten von ca. 7000 Euro pro Monat und einer erhöhten SPM-Rate keine Zulassung. Um Patienten dennoch in den Genuss dieser Behandlung zu bringen wurde die Düsseldorfer LenaMain-Studie initiiert. Da in den Studien von Attal et al. [44] und McCarthy et al. [45] nur eine Dosierung der Lenalidomid-Erhaltungstherapie getestet wurde, ergab sich darüber hinaus die Frage nach dem Einfluss anderer Dosierungen auf das Therapieresultat. Dieser Frage geht die Düsseldorfer LenaMain-Studie nach.

1.6 LenaMain-Studie

1.6.1 Allgemeines Studiendesign der LenaMain-Studie

Bei der LenaMain-Studie (Protokollnummer RV-MM-PI-280) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Parallelgruppenstudie. Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom erhalten nach einer Erstlinienbehandlung mit einer

Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Vor Studieneinschluss sind maximal sechs Zyklen einer Induktionstherapie, zwei Zyklen einer Mobilisierungstherapie und bis zu zwei Hochdosistherapien mit autologer Stammzelltransplantation erlaubt. Einen Progress dürfen die Patienten nach der Hochdosistherapie nicht entwickelt haben. Der Beginn der Studie ist drei Monate nach der letzten Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation.

Randomisiert wird 90 - 120 Tage nach erhaltener Hochdosistherapie und in einem Verhältnis von 1:1. Alter (< 66 Jahren gegenüber \geq 66 Jahren), Remissionsstadium nach Hochdosistherapie (CR + vgPR gegenüber PR gegenüber MR/SD) und ISS-Stadium (1 - 2 gegenüber 3) sind Parameter, die bei der Randomisierung zur Stratifizierung verwendet werden.

Unabhängig von der Randomisierung erhalten alle Patienten zunächst sechs Zyklen einer Konsolidierungstherapie mit oralem Lenalidomid in Höhe von 25 mg/Tag über 21 Tage, gefolgt von einer siebentägigen Pause. Nach sechs Zyklen greift die Randomisierung und die Patienten erhalten entweder eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie von 25 mg oder 5 mg/Tag über 21 Tage, gefolgt von einer siebentägigen Pause. Dazu erhalten alle Patienten eine antikoagulierende Therapie in Form von 100 mg Aspirin oder Ähnlichem. Entsprechend ihrer Randomisierungsgruppe werden die Patienten bis zum Progress des Multiplen Myeloms behandelt. Dabei stellen sich die Patienten in Zyklus 1 - 3 alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat beim Arzt vor. Kommt es zum Studienabbruch, werden diese Patienten bis zum Progress weiter beobachtet. Nach einem Rezidiv werden in der Follow-Up-Phase die Folgetherapien und das Gesamtüberleben erfasst. Abb. 1 zeigt den detaillierten Ablauf der LenaMain-Studie.

In der Studie werden primäre und sekundäre Studienziele verfolgt. Das primäre Studienziel ist das ereignisfreie Überleben der Patienten, von Studienbeginn bis zum Rezidiv. Zu den sekundären Studienzielen gehören das Gesamtüberleben und die Ansprechraten sowie die Verträglichkeit, Durchführbarkeit und Sicherheit der Studie.

Abb. 1: Ablauf der LenaMain-Studie (Protokollnummer RV-MM-PI-280)

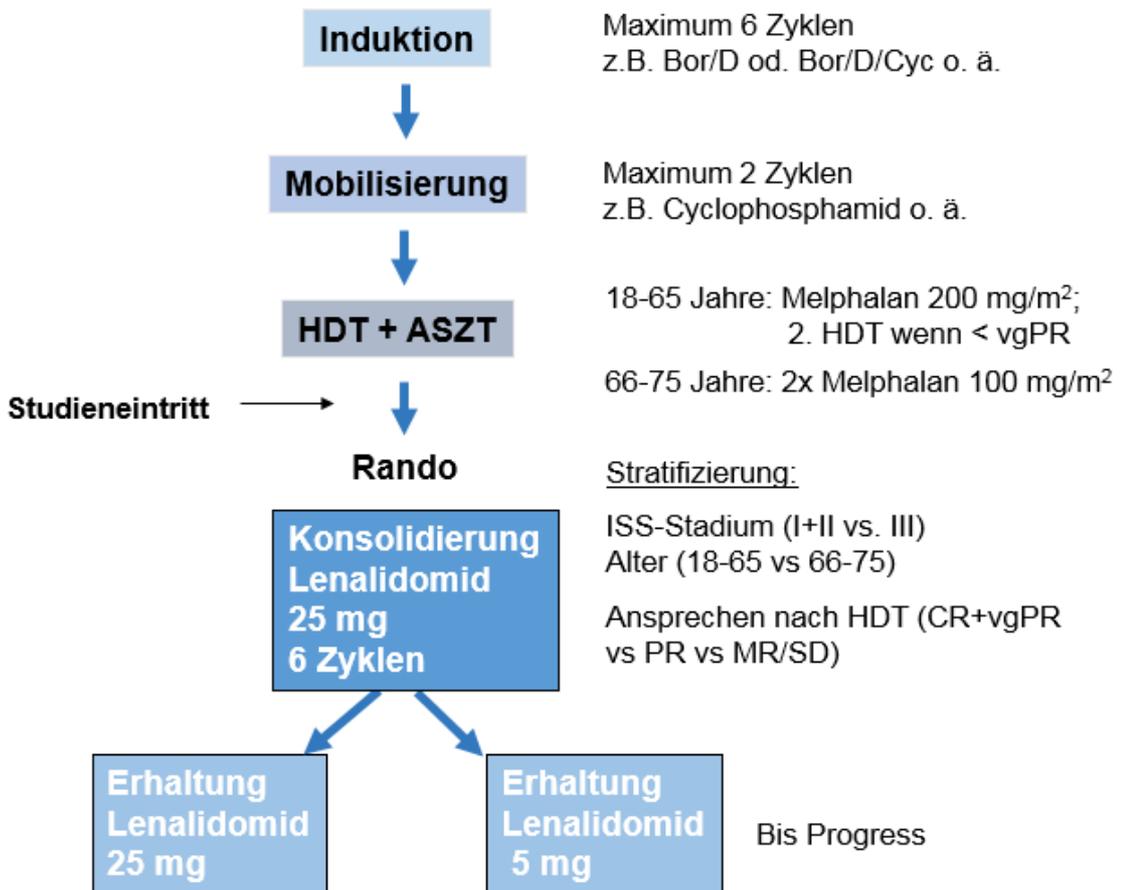


Abb. 1: Ablauf der LenaMain-Studie (Protokollnummer RV-MM-PI-280)

Bor = Bortezomib; D = Dexamethason; Cyc = Cyclophosphamid; HDT = Hochdosistherapie; ASZT = autologe Stammzelltransplantation; Rando = Randomisierung; ISS = International Staging System; CR = *Complete Response*; vgPR = *very good Partial Response*; PR = *Partial Response*; MR = *Minimal Response*; SD = *Stable Disease*

1.6.2 Erste Sicherheitsanalyse der LenaMain-Studie

Nur drei Monate nach erhaltener Stammzelltransplantation und bei gerade frisch rekonstituiertem Hämopoese erhielten die Patienten in der Konsolidierungsphase sechs Monate lang hochdosiert 25 mg Lenalidomid. Daher wurde, nachdem 50 Patienten die Konsolidierungstherapie abgeschlossen hatten, eine erste Sicherheitsanalyse durchgeführt. Bei der Auswertung der Daten kamen Fenk et al. [46] zu den folgenden Ergebnissen.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren insgesamt 68 Patienten in der Studie eingeschlossen. Die Effektivität der Konsolidierungstherapie ließ sich aus dem Vergleich der Remissionsstadien zum Zeitpunkt vor Beginn und derer nach den sechs Konsolidierungszyklen ermitteln. Die Remissionsraten vor Beginn der Therapie waren

für *Progressive Disease* (PD), *Minimal Response* und *Stable Disease* (MRSD), PR, *very good Partial Response* (vgPR), CR und *stringent Complete Response* (sCR) 0 %, 2 %, 31 %, 53 %, 14 % und 0 %. Nach der sechs Zyklen andauernden Konsolidierungsphase lag die Verteilung der Remissionsraten von PD, MRSD, PR, vgPR, CR und sCR bei 7 %, 2 %, 24 %, 41 %, 16 % und 10 %. Ein frühes Rezidiv zeigte sich bei drei Patienten in der Konsolidierungsphase. Insgesamt ergab sich aus dem Vergleich der Remissionsstadien der beiden Zeitpunkte eine Verbesserung des Remissionsstatus im Sinne einer Verbesserung der Remissionskategorie von 33 %.

Die Sicherheit der Konsolidierungstherapie ließ sich anhand der aufgetretenen Unerwünschten Ereignisse ermitteln, die sich in hämatologische und nicht-hämatologische AEs aufteilten. Zu den hämatologischen Toxizitäten gehörten Neutropenien, die am häufigsten auftraten. Die Schweregrade 3 und 4 ereigneten sich zu 39 % und Auswirkungen, wie Infektionen, ergaben sich zu insgesamt 59 %, während 7 % davon klinisch schwer waren. Höhergradige Thrombozytopenien zeigten sich zu 7 %, während Auswirkungen, wie Blutungen, nicht auftraten. Anämien der Schweregrade 3 und 4 ereigneten sich zu 3 %. Eine ausführliche Darstellung aller Schweregrade der hämatologischen AEs ist Tabelle 4 zu entnehmen. Zu den seltenen nicht-hämatologischen Toxizitäten zählten höhergradige Hauterscheinungen mit 2 %, Schmerz mit ebenfalls 2 % und konstitutionelle und neurologische Symptome mit 7 %.

Aufgrund von AEs kam es nach der Konsolidierungsphase bei vier Patienten zum Studienabbruch und im ersten Zyklus verstarb ein Patient plötzlich nachts im Bett. Eine Autopsie konnte keinen Grund zeigen, woraufhin ein kardiologisches Ereignis als mögliche Todesursache angenommen wurde.

Die Dosierung der Studienmedikation verteilte sich wie folgt. 53 % der Patienten erhielten sechs Zyklen lang 25 mg Lenalidomid, während 47 % der Studienpatienten eine Dosisreduktion erfuhren. Die genaue Verteilung der Studienmedikation von 5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg lag bei 2 %, 15 %, 6 % und 21 % nach der Konsolidierungsphase. Demzufolge nahmen 74 % der Probanden eine hohe Dosierung, bestehend aus 20 mg und 25 mg, ein, während nur 23 % eine niedrige Dosierung, bestehend aus 5 – 15 mg Lenalidomid, einnahmen. Patienten < 65 Jahre oder > 65 Jahre zeigten keinen signifikanten Unterschied in der tolerierten Dosierung und Toxizität.

Diese Daten zeigten die Effektivität und gute Verträglichkeit einer hochdosierten Lenalidomid-Konsolidierungstherapie über einen Zeitraum von sechs Zyklen. Als Konsequenz daraus ergab sich die Weiterführung der Studie.

Tabelle 4: Hämatologische AEs Fenk et al. [46]

AE	Grad 1 - 2 (%)	Grad 3 - 4 (%)
Neutropenie	42	39
Anämie	88	3
Thrombozytopenie	67	7
Infektionen	52	7

Tabelle 4: Hämatologische AEs Fenk et al. [46]

AE = Unerwünschtes Ereignis

1.7 Fragestellung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um die im Studienprotokoll festgelegte Zwischenanalyse der Düsseldorfer LenaMain-Studie. Diese Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie, die als *investigator initiated trial* durchgeführt wird. Im Protokoll ist eine einzige Zwischenauswertung vorgesehen, wenn 48 Studienpatienten einen Progress erlitten haben. Die Analyse beinhaltet die Effektivität und Toxizität und soll dem Datenkontrollkomitee zur Beurteilung des Risiko-Nutzen-Verhältnis als Grundlage zur Fortführung dienen. Eine Endanalyse ist bei 96 Progressen geplant.

Mit dieser Zwischenanalyse sollen die im Folgenden aufgeführten Fragestellungen untersucht werden und dem Datenkontrollkomitee damit als Entscheidungsgrundlage dienen:

1. Ist das primäre Studienziel erreicht, d.h., ist das EFS mit einem p-Wert von 0,0031 signifikant in einem Therapiearm verlängert?
2. Gibt es Unterschiede in den sekundären Studienzielen zwischen den beiden Gruppen beim OS und bei den Remissionsraten?
3. Wie ist die Toxizität der Therapie zu beurteilen und welche Unterschiede zeigen sich in den beiden Studienarmen?
4. Wie hoch ist die Rate an Sekundärneoplasien und gibt es Unterschiede in den beiden Studienarmen?
5. Welche Dosierungen werden über die Zeit aufrechterhalten?

2 Patienten und Methoden

2.1 Detailliertes Studiendesign der LenaMain-Studie

Die Düsseldorfer LenaMain-Studie hat die EudraCT-Nummer 2007-003945-33 und wird unter der NCT-Nummer NCT00891384 im ClinicalTrials.gov-Register geführt. Der Beginn der Studie war nach Erhalt eines positiven Ethikvotums (Ethikvotum MC-LKP-300) am 10.12.2008 durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf möglich.

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte in sechs Zentren zu denen das Universitätsklinikum Düsseldorf, das St. Johannes Hospital Duisburg, die Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen, das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, das Marien Hospital Düsseldorf sowie das Universitätsklinikum Heidelberg gehörten. Im Universitätsklinikum Düsseldorf begann am 30.04.2009 die Initiierung der LenaMain-Studie und am 04.06.2009 wurde der erste Studienpatient randomisiert.

Nachdem 50 Patienten die Konsolidierungstherapie abgeschlossen hatten, wurde eine erste Sicherheitsanalyse durchgeführt. Bei dieser Analyse handelt es sich um die Doktorarbeit von Julia Baier, die die Machbarkeit und Verträglichkeit einer hoch dosierten Lenalidomid-Konsolidierungstherapie zeigte. Jährlich werden Sicherheitsanalysen durchgeführt, in denen es zur Prüfung der Toxizität kommt. Eine Endauswertung findet bei einer Anzahl von 96 Progressen statt. Zur Auswertung der Überlebenskurven wird ein Logrank-Test durchgeführt, der mit einer Teststärke von 80 % eine 15-prozentige Überlegenheit des 3-Jahres-EFS im höher dosierten Arm zeigen wird.

Am 01.07.2014 hatten 48 Patienten einen Progress erfahren, woraufhin die im Protokoll festgelegte Zwischenauswertung zur Erfassung des EFS durchgeführt wurde. Nachträglich stellte sich heraus, dass aufgrund einer verspäteten Meldung von fünf Progressen bereits am Stichtag schon 53 Progresse vorgelegen hatten. Für die Interimsanalyse wurde das Signifikanzniveau als nominaler p-Wert von 0,0031 durch die O'Brien und Fleming Methode festgelegt.

In dem Zeitraum vom 04.06.2009 bis 01.07.2014 wurden die Daten aus den Patientenakten der Knochenmarkstransplantations-Ambulanz sowie der Hämatologisch-onkologischen Ambulanz und Privatambulanz der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinischen Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf entnommen. Zu diesen Daten gehörten Laborparameter wie u.a. der Kappa-/Lambda-Leichtketten-

Quotient, Immunfixationen im Urin und Serum, das Gesamteiweiß im Urin, die Serumelektrophorese sowie Gammaglobuline zur Remissionsbestimmung. Außerdem wurden den Patientenakten die durch die Einnahme der Studienmedikation aufgetretenen Unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SAEs) und Sekundärneoplasien zur Bestimmung der Toxizität entnommen. AEs und SAEs wurden zuvor mittels *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE Version 3.0) evaluiert. Gemäß Studienprotokoll wurden für die Zwischenauswertung dabei nur hämatologische AEs ausgewertet. Die Patientendaten wurden unter anderem mittels Microsoft Word und Excel 2003 dokumentiert und anschließend in das *electronic Case Report Form* (eCRF) zyklenspezifisch eingepflegt. Für die Datenauswertung stellte das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Datenbankabfragen der im eCRF dokumentierten Toxizitäten und Remissionsstatus zur Verfügung, die daraufhin mittels Excel sowie händisch ausgewertet wurden.

Insgesamt wurden in der Interimsanalyse 166 Patienten ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Analyse lagen aufgrund unterschiedlicher Dokumentationsstände bei 158 Patienten Daten zu den Remissionen und bei 165 Patienten Daten zum EFS und OS vor. Daten zu den AEs waren bei allen 166 Patienten vorhanden.

2.1.1 Im Protokoll empfohlene Therapien

Vor Studieneinschluss waren Induktionstherapie, Stammzellmobilisierung sowie Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation als Vortherapien zugelassen. Der Einsatz folgender Therapieregime wurde dabei befürwortet.

Zunächst wurde als Empfehlung zur Induktionstherapie die Gabe von Idarubicin und Dexamethason ausgesprochen. Nach einer Protokolländerung galt die Verabreichung von Bortezomib und Dexamethason als empfohlenes Therapieregime. Eine mögliche Ergänzung zu dieser Kombination war die zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid.

Für die Stammzellmobilisierung wurden zwei intravenöse Applikationen von Cyclophosphamid in einer Dosierung von 2 g/m^2 befürwortet. Für die Rekonstitution des hämatopoetischen Systems wurden 6 mg Pegfilgrastim empfohlen.

Die Durchführung der Hochdosistherapie war altersabhängig und gestaltete sich bei den Patienten, die zwischen 18 und 65 Jahren alt waren, folgendermaßen. An zwei Tagen sollten die Patienten je $100 \text{ mg Melphalan pro m}^2$ als Hochdosistherapie erhalten.

Patienten, die durch dieses Regime den Remissionsstatus einer vgPR nicht erreichten, sollten innerhalb von drei bis sechs Monaten eine zweite Hochdosistherapie erhalten. Für Patienten der Altersgruppe der 66- bis 75-Jährigen bestand die Empfehlung einer Tandem-Hochdosistherapie, bei der unabhängig vom Remissionsstatus zweimal im Abstand von drei Monaten je 100 mg Melphalan pro m² mit autologer Stammzellgabe appliziert werden. Dazu bestand eine Empfehlung zur begleitenden Gabe von Wachstumsfaktoren in Form von 6 mg Pegfilgrastim.

2.1.2 Ein – und Ausschlusskriterien

Für die LenaMain-Studie galten die in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 5: Einschlusskriterien LenaMain-Studie

Freiwilliges Unterzeichnen und Verständnis der Einverständniserklärung
Alter zwischen 18-75 Jahren
Möglichkeit des Patienten zur Einhaltung vorgesehener Protokollauflagen und Visiten
Patienten mit Diagnose eines Multiplen Myeloms, die in den letzten 90-120 Tagen als Erstlinienbehandlung eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation erhalten und keinen Progress erlitten haben
Eine vorherige Induktionstherapie mit bis zu sechs Zyklen (beispielsweise mit Dexamethason, Idarubicin) sowie eine Mobilisationschemotherapie mit bis zu zwei Zyklen (beispielhaft Cyclophosphamid) sind erlaubt. Ferner sind eine Thalidomid- oder Bortezomib- Induktionstherapie gestattet und auch eine vorherige Strahlentherapie stellt kein Ausschlusskriterium dar. Lenalidomid ist hingegen als Kombinations- oder Monotherapie in der Induktionsphase nicht zugelassen
Bei Erstdiagnose müssen Tumorverlaufparameter nachweisbar gewesen sein. Dazu zählen Serum-FLK (> 50 mg/l) sowie BJ-Protein im Urin (> 0,2 g/24h) oder Serum-M-Protein (> 0,5 g/dl)
Bei Studieneinschluss ein ECOG-Stadium von ≤ 2
Funktionstests und Laborwerte mit folgenden Grenzwerten: Thrombozyten: ≥ 100.000/μl Neutrophile Granulozyten: ≥ 1.000/μl SGOT und SGPT: ≤ dreifache Erhöhung des oberen Normalwerts Bilirubin absolut: ≤ 2,5 mg/dl Mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Teilnahme trotzdem möglich (mit entsprechender Dosisanpassung)
Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms für Lenalidomid
Mehr als 5 Jahre ohne maligne Erkrankung, mit Ausnahme von behandelten Carcinoma in situ der Brust oder Zervix, Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom

Tabelle 5: Einschlusskriterien LenaMain-Studie

FLK = Freie Leichtketten; BJ-Protein = Bence-Jones-Protein; M-Protein = Monoklonales Protein; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SGOT = Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase; SGPT = Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Tabelle 6: Ausschlusskriterien LenaMain-Studie

Wenn der Patient aufgrund von ernsthaften psychiatrischen Erkrankungen, Gesundheitszuständen oder Laboranomalien nicht in der Lage ist, die Einverständniserklärung zu unterschreiben
Schwangerschaft oder Stillzeit
Laboraaffälligkeiten oder andere Zustände, die eine Teilnahme an der Studie zu riskant werden lassen, oder die Interpretation der Daten vereiteln
Hypersensitivitäten oder Allergien gegen Lenalidomid, Thalidomid oder sonstige Bestandteile
Durch Thalidomid oder ähnliche Substanzen hervorgerufene unerwünschte Hautreaktionen ≥ 3 . Grades (z.B. schuppender Pruritus)
Jede frühere Lenalidomid-Einnahme
Aktive Hepatitis A-, B- oder C-Infektionen oder HIV-Infektion

2.1.3 Dosisreduktionsregeln

Kam es bei der Einnahme der Studienmedikation zu unerwünschten Ereignissen von CTC-Graden ≥ 2 , musste die Studienmedikation unter Umständen nach vorgeschriebenen Regeln reduziert werden. Diese Dosisreduktionsregeln bestanden für die Konsolidierungstherapie und die zwei Arme der Erhaltungstherapie. Zudem erhielten Patienten mit Niereninsuffizienz gesonderte Reduktionsregeln. In der Konsolidierungs- und Erhaltungsphase wurde bei Patienten ohne Niereninsuffizienz die tägliche Studienmedikation in jedem Reduktionslevel um 5 mg von der jeweiligen Startdosis ausgehend reduziert. Patienten mit Niereninsuffizienz, die eine Kreatinin-Clearance von < 30 ml/Min besaßen, nahmen die Studienmedikation jeden zweiten Tag ein, während dialysepflichtige Patienten diese drei Mal wöchentlich einnahmen. Unabhängig vom Schweregrade der Niereninsuffizienz wurde die Studienmedikation auch hier in jedem Reduktionslevel um 5 mg von der jeweiligen Startdosis ausgehend reduziert. Eine detaillierte Übersicht der Dosisreduktionsregeln sowie Dosismodifikationen ist im Anhang dargestellt.

2.1.4 Remissionskriterien

Die International Myeloma Working Group [47] etablierte im Jahr 2006 eine überarbeitete Systematik von Remissionskriterien, wodurch ein valider Vergleich von unterschiedlichen Therapieregimen und ihren Ergebnissen ermöglicht wird. Die Kriterien sind wie folgt formuliert und galten für die Auswertung der LenaMain-Studie:

Stringent Complete Response (sCR):

Sie ist bei einer *Complete Response* und mit zusätzlich dazu fehlendem Nachweis von klonalen Plasmazellen im Knochenmark durch Immunfluoreszenz oder Immunhistochemie sowie einem im Normbereich liegenden Freie Leichtketten-Verhältnis erzielt.

Complete Response (CR):

Eine *Complete Response* ist definiert durch nicht mehr vorhandene Weichteilplasmazytome, einer Plasmazellinfiltration von $< 5\%$ im Knochenmark und einer negativen Immunfixation in Urin und Serum.

Very good Partial Response (vgPR)

Ist das monoklonale Protein im Urin und Serum noch durch eine Immunfixation, jedoch nicht mehr in der Elektrophorese detektierbar, oder ist das Serum M-Protein um mindestens 90% oder mehr reduziert bei einem gleichzeitigen M-Protein von < 100 mg/24h im Urin, so handelt es sich um eine *very good Partial Response*.

Partial Response (PR):

Eine *Partial Response* ist bei einer Reduktion von $\geq 50\%$ des M-Proteins im Serum und einer Reduktion um $\geq 90\%$ des M-Proteins im 24-Stundenurin oder bei einem Wert von < 200 mg/24h erzielt.

Stable Disease (SD):

Wenn vgPR, PD, PR oder CR nicht zutreffen, liegt eine *Stable Disease* vor.

Progressive Disease (PD):

Kommt es zur Zunahme des M-Gradienten von $\geq 25\%$ vom niedrigsten Ansprechen aus betrachtet in zwei aufeinander folgenden Proben, spricht man von *Progressive Disease*. Die Zunahme muss mindestens 0,5 g/dl betragen. Auch neue Endorganschäden oder ein Leichtketten-Anstieg bei einem Leichtketten-Myelom werden als PD gewertet.

2.2 Statistische Auswertung

Für die Zwischenauswertung wurden das OS und EFS mittels Kaplan-Meier-Kurven berechnet, die daraufhin mit Hilfe eines einseitigen Logrank-Tests verglichen wurden. Unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests sowie Fisher-Tests wurden die Toxizitätsraten der beiden Studienarme auf signifikante Unterschiede überprüft. Des Weiteren wurden auch die Remissionsraten der beiden Studienarme per Fisher-Test untersucht, während die Patientencharakteristika hingegen mit Hilfe des T-Tests untersucht wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Rekrutierung der Patienten

Das Ergebnis des LenaMain-*Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)* sah zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung folgendermaßen aus.

Insgesamt waren 166 Patienten in der Studie eingeschlossen, von denen 139 die Konsolidierungsphase komplett absolviert hatten. Innerhalb des Zeitraums von Beginn der Einnahme bis einschließlich Konsolidierung brachen 8 Patienten aufgrund eines Progresses, 5 Patienten aufgrund von Toxizität und 4 Patienten aus anderen Gründen die Studie ab. Daraus ergab sich eine Abbruchrate von ca. 10 %. In den Studienarmen A und B zeigte sich zwar eine ungleiche Anzahl von Progressen, in Arm A waren dies 2 und in Arm B 6 Progresse, allerdings ergab sich bezüglich der Abbruchrate insgesamt kein Unterschied.

In die Erhaltungsphase 1 traten insgesamt 139 Patienten ein, von denen 69 das erste Erhaltungsjahr, bestehend aus 12 Zyklen, absolvierten. In diesem Zeitraum brachen 19 Patienten aufgrund eines Progresses, 8 Patienten aufgrund von Toxizität und 4 Patienten aus anderen Gründen die Studie ab. Daraus ergab sich eine Abbruchrate von ca. 22 % während des ersten Jahres. Bezüglich der Abbruchrate zeigte sich in der ersten Erhaltungsphase nun ein Unterschied in den beiden Studienarmen. Während Toxizität und andere Gründe gleich häufig zu einem Abbruch führten, kam es aufgrund einer unterschiedlichen Anzahl von Progressen zu deutlich abweichenden Abbruchraten. In Arm A ereigneten sich 6 Progresse, während in Arm B 13 Progresse eintraten. Daraus ergab sich bei einer Anzahl von 70 Patienten in Arm A eine Abbruchrate von insgesamt ca. 14 %. In Arm B hingegen betrug die Abbruchrate insgesamt ca. 30 % bei einer Anzahl von 69 Patienten.

In das zweite Jahr Erhaltungstherapie traten insgesamt 69 Patienten ein, von denen 38 das zweite Erhaltungsjahr, bestehend aus weiteren 12 Zyklen, absolvierten. In diesem Zeitraum brachen 8 Patienten aufgrund eines Progresses, 3 Patienten aufgrund von Toxizität und 3 Patienten aus anderen Gründen die Studie ab. Daraus ergab sich eine Abbruchrate von ca. 20 %.

Auch in der zweiten Erhaltungsphase zeigte sich erneut eine unterschiedliche Abbruchrate aufgrund einer abweichenden Anzahl von Progressen in den beiden

Studienarmen. In Arm A erlitten 2 Patienten und in Arm B 6 Patienten einen Progress, woraus sich für Arm A eine Abbruchrate von insgesamt ca. 18 % und für Arm B von ca. 23 % ergab.

Eine detaillierte Darstellung des Ergebnisses des LenaMain-CONSORTs ist Abb. 2 zu entnehmen.

Abb. 2: LenaMain-CONSORT zum 01.07.2014

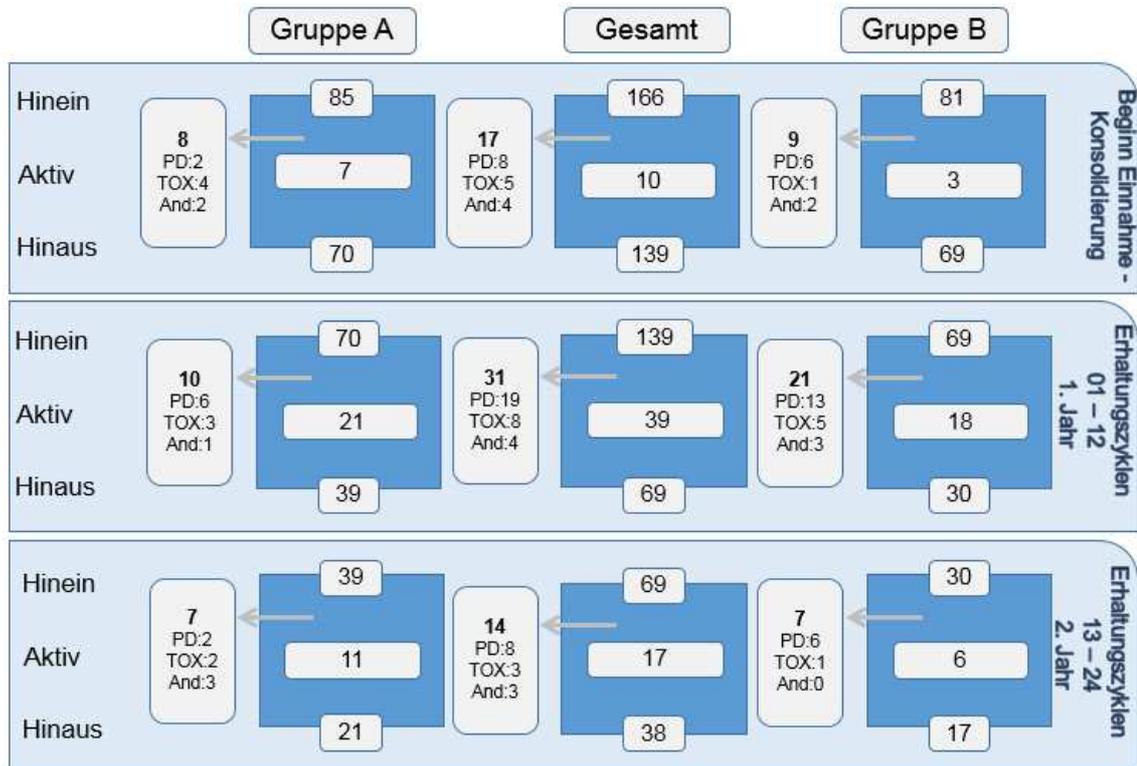


Abb. 2: LenaMain-CONSORT zum 01.07.2014

Freundlicherweise vom KKS Düsseldorf überlassen

PD = Progress; Tox = Toxizität; And = Andere; KKS = Koordinierungszentrum für Klinische Studien

3.1.2 Patientencharakteristika

Die Patienten der LenaMain-Studie wurden anhand ihres Alters, Geschlechts, Krankheitsstadiums und der Zytogenetik bei Erstdiagnose sowie der angewendeten Induktionstherapie beschrieben. Bei den Patientencharakteristika zeigten sich in den beiden Studienarmen keine grundlegenden Unterschiede. Lediglich in den Merkmalen Geschlecht und Zytogenetik bei Erstdiagnose ergaben sich minimal erniedrigte p-Werte.

Die prozentuale Geschlechterverteilung männlich versus weiblich betrug in Arm A 60:40 und in Arm B 65:35 ($p = 0,6$), zahlenmäßig waren diese jedoch nicht relevant. Zudem hat das Geschlecht der Probanden keinerlei prognostische Relevanz.

Eine große prognostische Relevanz hat hingegen die zytogenetische Untersuchung bei Erstdiagnose. Auch hier ergab sich eine gleiche Verteilung in den beiden Studienarmen, jedoch nur mit einem p -Wert von 0,5. In Arm A betrug die prozentuale Verteilung des zytogenetischen Profils im Vergleich von Standard versus Hochrisiko 42:18 und in Arm B 36:23 und war somit auch hier zahlenmäßig nicht relevant.

Die genaue Verteilung der oben genannten Charakteristika ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Patientencharakteristika

	Arm A: 25 mg	Arm B: 5 mg	p
Geschlecht (m vs. w; %)	60:40	65:35	0.6
Alter (Median)	57	59	1.0
Altersgruppe (≤ 65 vs. 66+ Jahre; %)	76:24	75:25	1.0
SD-Stadium bei ED (I vs. II vs. III; %)	8:7:69	4:12:69	0.9
SD-Stadium bei ED (A vs. B; %)	70:14	70:15	0.9
ISS-Stadium bei ED (1 vs. 2 vs. 3; %)	44:24:15	46:19:19	1.0
FISH bei ED (Standard vs. hohes Risiko vs. unbekannt; %)	42:18:40	36:23:41	0.5
Induktionstherapie (Bor-haltig vs. nicht vs. unbekannt; %)	61:22:17	57:24:19	0.8

Tabelle 7: Patientencharakteristika

m = männlich; w = weiblich; SD-Stadium = Salmon & Durie-Stadium; ED = Erstdiagnose; ISS = International Staging System; FISH = Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung; Bor = Bortezomib; p = p -Wert

3.1.3 Erreichte Dosierungen im Verlauf der Studie

Die von den Patienten eingenommenen Dosierungen der Studienmedikation verteilten sich nach der Konsolidierungstherapie sowie nach einem Jahr und zwei Jahren Erhaltungstherapie in den beiden Studienarmen folgendermaßen.

Nach der Konsolidierungsphase nahmen in Arm A und B jeweils 73 % der Patienten hohe Dosierungen, bestehend aus 25 mg und 20 mg Studienmedikation, ein. In Arm A

nahmen 60 % 25 mg und 13 % 20 mg ein. In Arm B entfielen auf 25 mg 56 % und auf 20 mg 17 %. Die restlichen 27 % der Patienten beider Arme erhielten niedrige Dosierungen, bestehend aus 15 mg, 10 mg und 5 mg Studienmedikation.

Nach dem ersten Jahr Erhaltungstherapie reduzierte sich der Anteil der hohen Dosierung und lag bei 49 % in Arm A, während 25 mg von 30 % und 20 mg von 19 % der Patienten eingenommen wurden.

Nach dem zweiten Jahr Erhaltungstherapie nahm der Anteil der hohen Dosierung weiter ab und betrug in Arm A 26 %. Davon nahmen 21 % der Patienten 25 mg und 5 % 20 mg Studienmedikation ein. In Arm B nahmen die Patienten nach dem ersten und zweiten Jahr Erhaltungstherapie zu jeweils 100 % 5 mg ein.

Die genaue Verteilung der Dosierungen zu den unterschiedlichen Therapiezeitpunkten ist Abb. 3 zu entnehmen.

Abb. 3: Dosierungen der Studienmedikation

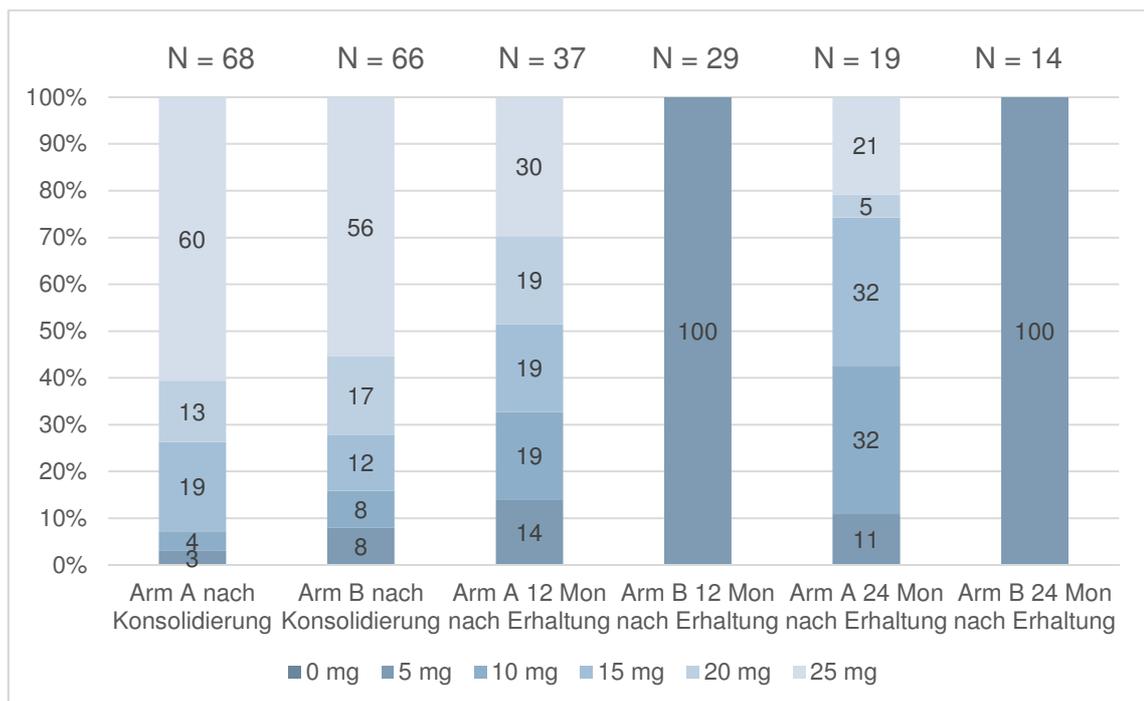


Abb. 3: Dosierungen der Studienmedikation
Mon = Monate; N = Anzahl

3.2 Toxizität

Zu denen durch die Studienmedikation hervorgerufenen Toxizitäten zählten Unerwünschte Ereignisse, Sekundärneoplasien und Schwerwiegende Unerwünschte

Ereignisse. Aufgrund der bekannten myelotoxischen Wirkung einer Lenalidomid-Therapie stellten hämatologische Ereignisse die wichtigste Toxizität dar.

3.2.1 Hämatologische Unerwünschte Ereignisse

In der Konsolidierungsphase, in der alle Studienpatienten sechs Zyklen lang 25 mg Lenalidomid einnahmen, ereigneten sich folgende hämatologische AEs.

Milde Leukopenien der Schweregrade 1 und 2 traten mit 76 % bei einer deutlichen Mehrheit der Patienten auf. Behandlungsbedürftige Schweregrade 3 und 4 zeigten sich hingegen nur bei 9 %. Leichte Neutropenien ereigneten sich mit 51 % bei der Hälfte der Patienten, während sich klinisch relevante Schweregrade mit 37 % bei einem Drittel der Patienten zutrugen. Als Auswirkung der Erniedrigung der weißen Blutreihe ereigneten sich milde Infektionen zu 41 % und stationär behandlungsbedürftige zu 9 %. Eine deutliche Mehrheit der Patienten war von leichten Thrombozytopenien betroffen, die sich zu 68 % ereigneten. Höhere Schweregrade traten mit 6 % selten auf, während sich Auswirkungen, wie Blutungen, gar nicht zeigten. Milde Anämien traten mit 85 % bei nahezu allen Patienten auf, klinisch relevante Anämien der Schweregrade 3 und 4 traten mit 15 % hingegen deutlich seltener auf.

Das erste Erhaltungsjahr nach der Konsolidierung erstreckte sich von Zyklus 7 – 18. In Studienarm A erhielten die Patienten von nun an 25 mg und in Studienarm B 5 mg Lenalidomid. In dieser Phase ereigneten sich durchschnittlich folgende hämatologische AEs.

Leichtgradige Leukopenien traten im höher dosierten Arm mit 79 % häufiger auf als im niedrig dosierten Arm, in dem sie zu 60 % auftraten. Klinisch relevante Leukopenien traten in Arm A zu 3 % und in Arm B zu 2 % und somit gleich häufig auf. Milde Neutropenien ereigneten sich in Arm A zu 66 % und in Arm B zu 60 %. Eine größere Diskrepanz zeigte sich bei den schweren Neutropenien, die im höher dosierten Arm mit 13 % und im niedriger dosierten Arm mit nur 2 % auftraten. Auswirkungen, wie Infektionen, ergaben sich in Arm A zu 38 % und in Arm B zu 25 % in leichter Form. Klinisch relevante Infektionen zeigten sich im höher dosierten Arm mit 5 % und im niedriger dosierten Arm mit 3 % selten. Milde Thrombozytopenien trugen sich in Arm A mit 53 % bei der Hälfte der Patienten zu, in Arm B ereigneten sie sich mit 37 % bei einem Drittel der Patienten. Schwere Thrombozytopenien traten mit 2 % in Arm A und 1 % in

Arm B nahezu gar nicht auf. Blutungen als Auswirkungen erniedrigter Thrombozytenzahlen ereigneten sich nicht. Leichtgradige Anämien zeigten sich mit 50 % im höher dosierten Arm bei der Hälfte der Patienten, während mit 26 % im niedriger dosierten Arm nur ein Viertel der Patienten betroffen war. Klinisch relevante Anämien traten hingegen in keinem der beiden Studienarme auf.

Das zweite Erhaltungsjahr erstreckte sich von Zyklus 19 – 30. In diesem Zeitraum ereigneten sich durchschnittlich folgende hämatologische AEs.

Milde Leukopenien traten in Arm A mit 87 % bei nahezu allen Patienten auf, während in Arm B mit 60 % gut die Hälfte der Patienten betroffen war. Schwere Leukopenien ereigneten sich im höher dosierten Arm zu nur 2 %, während sie im niedriger dosierten Arm gar nicht auftraten. Leichtgradige Neutropenien betrafen in Arm A 69 % und in Arm B 61 % der Patienten. Klinisch relevante Neutropenien ereigneten sich in Arm A mit 12 %, in Arm B traten sie mit 2 % nahezu nicht auf. Als Auswirkungen trugen sich milde Infektionen bei 32 % im höher dosierten Arm und bei 16 % im niedriger dosierten Arm zu. Mit einem stationären Aufenthalt verbundene dritt- und viertgradige Infektionen traten lediglich in Arm A mit 4 % auf. Bei der Hälfte der Patienten ereigneten sich milde Thrombozytopenien, die sich in Arm A zu 54 % zutrugen. In Arm B traten sie mit 26 % bei einem Viertel der Patienten auf. Klinisch relevante Thrombozytopenien traten hingegen in keinem der beiden Studienarme auf und Komplikationen, wie Blutungen, ergaben sich ebenfalls nicht. Leichtgradige Anämien betrafen im höher dosierten Arm 65 % und im niedriger dosierten Arm 21 % der Patienten. Schwere Anämien waren nur gering mit 3 % in Arm A vertreten, in Arm B traten sie nicht auf.

Die genauen Werte der Toxizitäten der Konsolidierungsphase und der beiden Erhaltungsphasen sind den Tabellen 8 - 12 zu entnehmen.

Tabelle 8: Leukopenien (%)

Leukopenie	Arm 25 mg	Arm 5 mg	Arm 25 mg	Arm 5 mg
Zyklus	Grad 1+2	Grad 1+2	Grad 3+4	Grad 3+4
1 - 6	76		9	
7 – 12	84	61	4	0
13 – 18	73	58	2	3
19 – 24	91	64	3	0
25 – 30	83	55	0	0

Tabelle 9: Neutropenien (%)

Neutropenie	Arm 25 mg	Arm 5 mg	Arm 25 mg	Arm 5 mg
Zyklus	Grad 1+2	Grad 1+2	Grad 3+4	Grad 3+4
1 - 6	51		37	
7 - 12	70	64	15	4
13 - 18	61	55	11	0
19 - 24	79	60	11	4
25 - 30	58	62	12	0

Tabelle 10: Infektionen (%)

Infektionen	Arm 25 mg	Arm 5 mg	Arm 25 mg	Arm 5 mg
Zyklus	Grad 1+2	Grad 1+2	Grad 3+4	Grad 3+4
1 - 6	41		9	
7 - 12	33	25	7	2
13 - 18	42	25	2	3
19 - 24	23*	26	3	0
25 - 30	41**	5**	4	0

*1 Patient mit Todesfolge

**signifikant

Tabelle 11: Thrombozytopenien (%)

Thrombozytopenie	Arm 25 mg	Arm 5 mg	Arm 25 mg	Arm 5 mg
Zyklus	Grad 1+2	Grad 1+2	Grad 3+4	Grad 3+4
1 - 6	68		6	
7 - 12	65	38	2	2
13 - 18	40	35	2	0
19 - 24	54	26	0	0
25 - 30	54	25	0	0

Tabelle 12: Anämien (%)

Anämie	Arm 25 mg	Arm 5 mg	Arm 25 mg	Arm 5 mg
Zyklus	Grad 1+2	Grad 1+2	Grad 3+4	Grad 3+4
1 - 6	85		15	
7 - 12	55	23	0	0
13 - 18	45	28	0	0
19 - 24	93	30	6	0
25 - 30	37	12	0	0

3.2.2 Sekundärneoplasien

Bei 166 Studienpatienten traten bis zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung insgesamt elf Sekundärneoplasien auf, wovon sich zwei SPMs nach und neun während der Studie ereigneten. Insgesamt ergab sich somit eine SPM-Rate von ca. 7 %.

Bei einer getrennten Betrachtung der beiden Studienarme ergab sich für Arm A bei insgesamt 85 Patienten und einer Anzahl von sechs Sekundärneoplasien eine SPM-Rate von ca. 7 %. In Arm B trugen sich fünf Sekundärneoplasien bei einer Anzahl von 81 Patienten zu, woraus sich eine SPM-Rate von ca. 6 % ergab.

Insgesamt konnten die elf Sekundärneoplasien in vier hämatologische und sieben solide Tumoren unterteilt werden. Die genaue Verteilung der SPMs zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Sekundärneoplasien der Studienpatienten

Pat.-Nr.	Rando	Tumor	Zyklus
01013	A	MDS	20
01011	A	Endometrium-CA in situ	24
01095	A	Kolon-CA	6
04002	A	MDS	Nach PD (48)
02007	A	NHL	Nach PD (7)
01045	A	Plattenepithel-CA Stirn	29
01060	B	MDS	8
01019	B	Malignes Melanom	44
01040	B	Plattenepithel-CA Hals	31
01057	B	M. Bowen Schulter	29
01037	B	Basaliome	34

Tabelle 13: Sekundärneoplasien der Studienpatienten

Pat.-Nr. = Patientenummer; Rando = Randomisierung; MDS = Myelodysplastisches Syndrom; CA = Karzinom; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; PD = Progress; M. = Morbus

Die kumulative Inzidenz der Sekundärneoplasien war in Studienarm A durchgängig minimal höher als in Studienarm B. Der genaue Verlauf der kumulativen Inzidenz der beiden Studienarme ist Abb. 4 zu entnehmen. Dabei waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten.

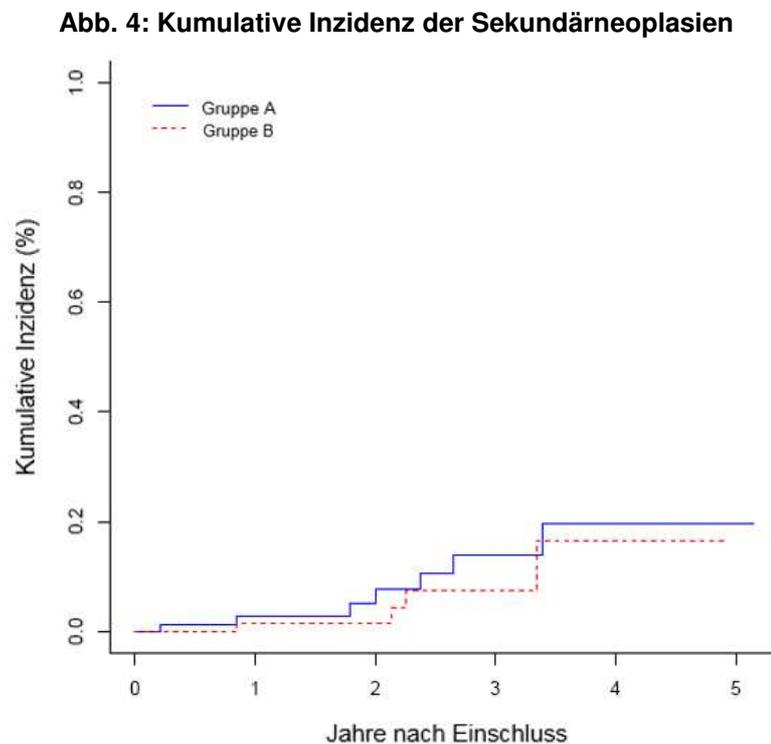


Abb. 4: Kumulative Inzidenz der Sekundärneoplasien
Freundlicherweise vom KKS Düsseldorf überlassen

3.2.3 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung lagen insgesamt 66 SAEs vor, von denen 41 auf Arm A und 25 auf Arm B entfielen. Ein Vergleich der Ereignisse der beiden Studienarme zeigte, mit Ausnahme der Infektionen, keine Unterschiede in den diversen Organsystemen. Bei den Infektionen zeigte sich dagegen ein deutlicher Unterschied. In Arm A kam es zu 16 schwerwiegenden Infektionen, von denen eine mit Todesfolge einherging, während sich im niedriger dosierten Arm lediglich fünf schwerwiegende Infektionen ereigneten. Dieser Unterschied war vor dem Hintergrund des Todesfalls eines Patienten besonders bedeutend. Die Art der Ereignisse und ihre Verteilung sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Organsystem	Arm A (25 mg)	Arm B (5 mg)
Herz / Gefäße	3	2
Infektionen	16*	5
Neurologie	6	4
Unfall	3	1
Elektive OPs	4	2
Gastrointestinal	0	1
Unklarer Tod	0	1
MDS Merkmale	0	2
Hyponatriämie	1	1
SPM	8	5
Progress	0	1
Summe	41	25

*1 Patient mit Todesfolge

Tabelle 14: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

OP = Operation; MDS = Myelodysplastisches Syndrom; SPM = Sekundärneoplasie

3.3 Effektivität

Die Remissionsraten der Patienten wurden vor Therapiebeginn sowie 6, 12 und 24 Monate nach Studienbeginn erhoben. Durch den Vergleich der jeweiligen Remissionsraten ist eine Beurteilung der Studienmedikation hinsichtlich ihrer Effektivität möglich.

3.3.1 Remissionsraten

Vor Beginn der Therapie wurden Remissionen von insgesamt 158 Patienten erhoben. Von diesen entfielen 81 Patienten auf Arm A und 77 auf Arm B.

Von den insgesamt 158 Patienten erzielten vor dem Beginn der Therapie mindestens 94 % eine PR, 64 % eine vgPR, 19 % eine CR und 4 % eine sCR. In den beiden Studienarmen verteilten sich die Remissionsraten folgendermaßen. In Arm A hatten mindestens 91 % eine PR, 64 % eine vgPR, 12 % eine CR und 2 % eine sCR. Im Vergleich dazu erzielten die Patienten in Arm B vor Therapiebeginn zu mindestens 97 % eine PR, 65 % eine vgPR, 27 % eine CR und 6 % eine sCR. Dabei war die sCR-Rate des höher

dosierte Arms gegenüber der des niedriger dosierten jedoch nicht signifikant erhöht ($p = 0,3$). Die genauen Remissionsraten sind Abb. 5 zu entnehmen.

Abb. 5: Remissionsraten vor Beginn der Therapie

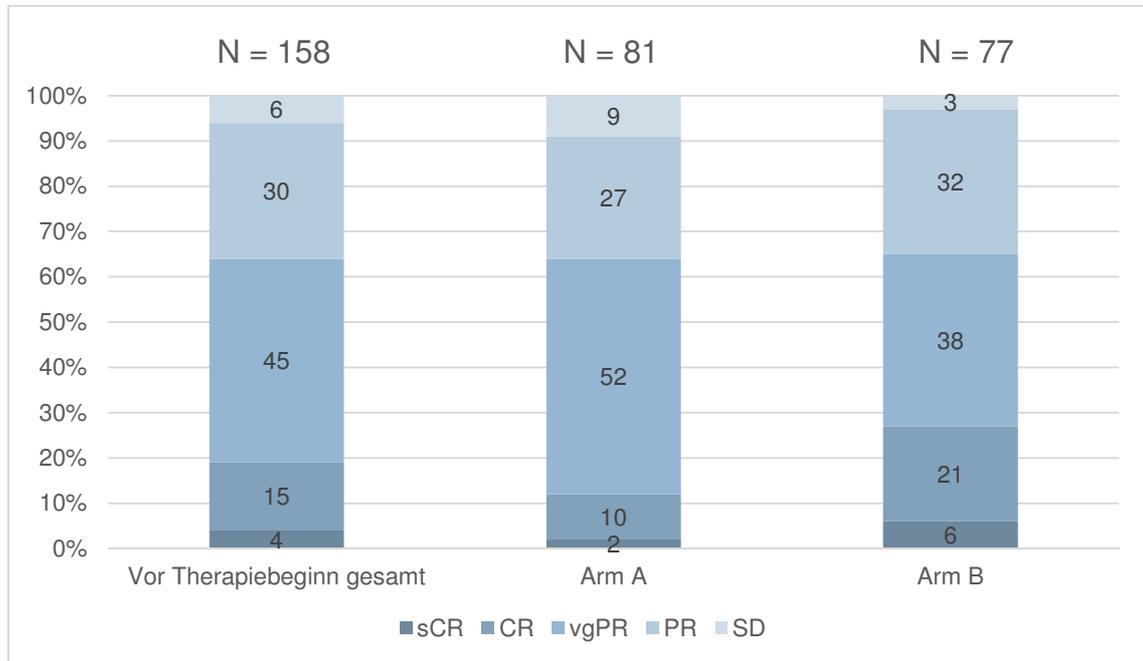


Abb. 5: Remissionsraten vor Beginn der Therapie

N = Anzahl; sCR = *stringent Complete Response*; CR = *Complete Response*; vgPR = *very good Partial Response*; PR = *Partial Response*; SD = *Stable Disease*

Ein halbes Jahr nach Beginn der Studie wurden die Remissionen von insgesamt 139 Patienten nach der Konsolidierungstherapie erhoben. Diese nahmen in beiden Studienarmen sechs Zyklen lang 25 mg Lenalidomid als Konsolidierung ein. Dabei entfielen auf Arm A 69 Patienten und auf Arm B 70 Patienten.

Die Remissionsraten der insgesamt 139 Patienten fielen nach sechs Monaten Konsolidierungstherapie folgendermaßen aus. Mindestens 90 % der Patienten erreichten eine PR, 66 % eine vgPR, 33 % eine CR und 17 % eine sCR. Dabei war die sCR-Rate des Gesamtkollektivs nach sechs Monaten Konsolidierungstherapie mit 17 % versus 4 % gegenüber derer vor Therapiebeginn signifikant erhöht ($p = 0,0004$). In Arm A wiesen mindestens 91 % der Patienten eine PR, 67 % eine vgPR, 28 % eine CR und 19 % eine sCR auf. In Arm B entfielen mindestens 90 % auf eine PR, 66 % auf eine vgPR, 39 % auf eine CR und 16 % auf eine sCR. Eine signifikante Erhöhung der sCR-Rate des höher dosierten Arms zeigte sich nicht ($p = 0,659$). Weitere Remissionsraten zeigt Abb. 6.

Abb. 6: Remissionsraten nach sechs Monaten nach Therapiebeginn (Zyklus 6)

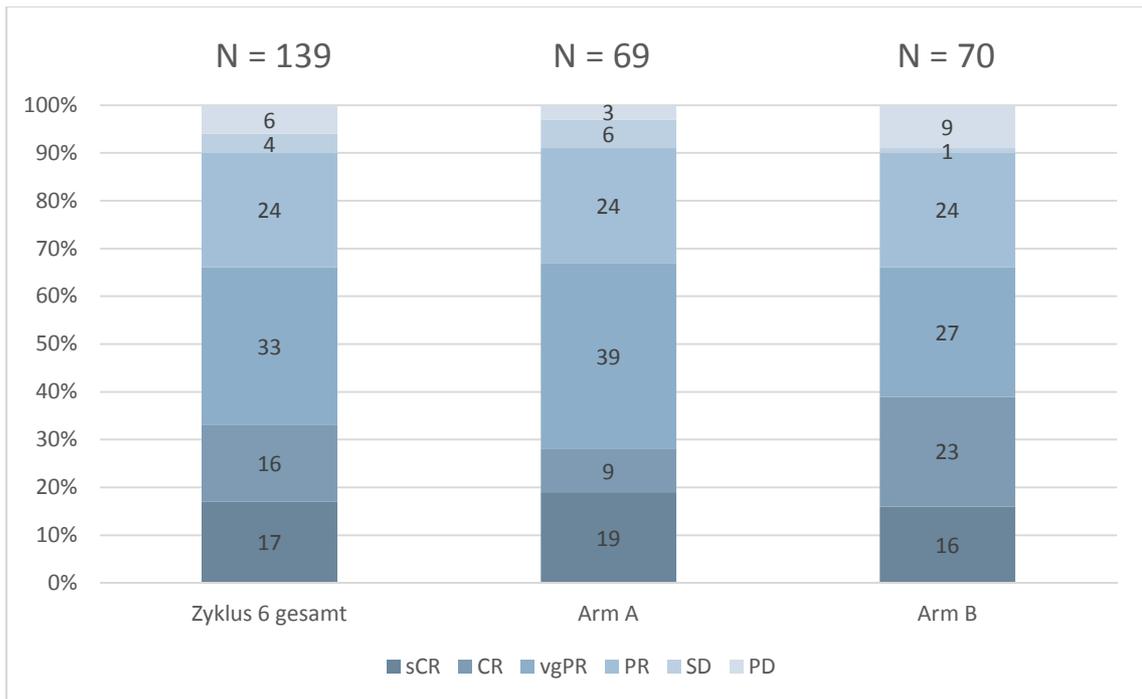


Abb. 6: Remissionsraten nach sechs Monaten nach Therapiebeginn (Zyklus 6)
 N = Anzahl; sCR = *stringent Complete Response*; CR = *Complete Response*; vgPR = *very good Partial Response*; PR = *Partial Response*; SD = *Stable Disease*; PD = *Progressive Disease*

Des Weiteren wurde die dynamische Änderung der Remissionskategorie erhoben. Es handelte sich dabei nicht um eine Reduktion des M-Gradienten im Serum, sondern um eine Verbesserung einer ganzen Remissionskategorie. Insgesamt erzielten 24 % der Patienten eine derartige Remissionsverbesserung. Die genaue Verteilung der einzelnen Remissionsverbesserungen ist Abb. 7 zu entnehmen.

Abb. 7: Beste Remission und Verbesserung der Remissionskategorie während Konsolidierung (%)

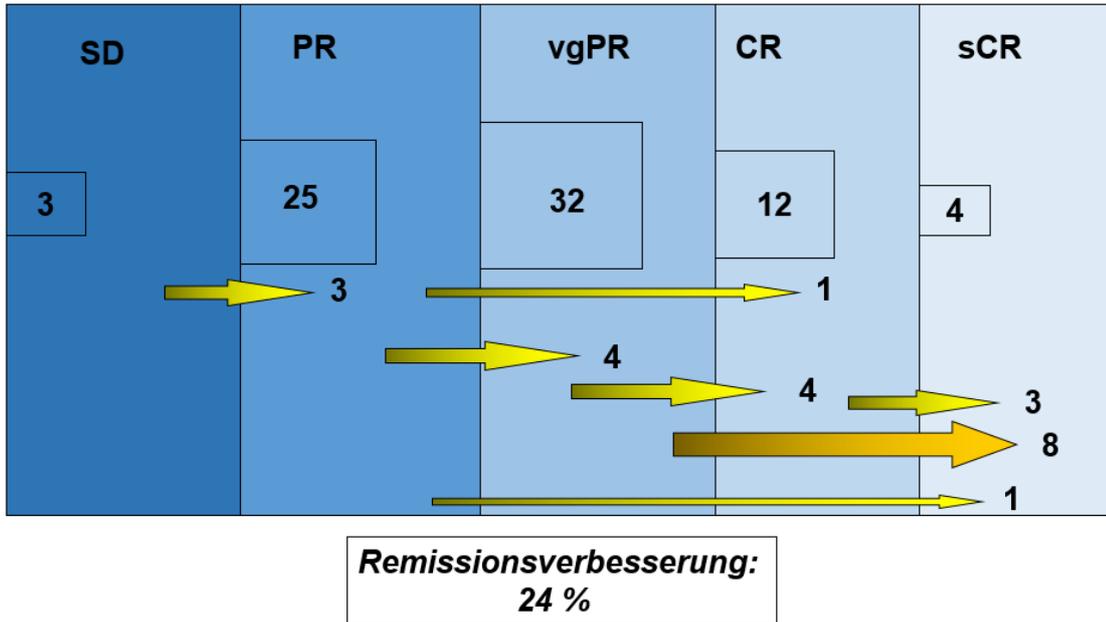


Abb. 7: Beste Remission und Verbesserung der Remissionskategorie während Konsolidierung (%)

Das Kästchen der jeweiligen Remission enthält die Prozentzahl der Patienten, die die jeweilige Remission als beste Remission in der Konsolidierungsphase erzielt haben, ohne die Remissionskategorie zu ändern.

Der Pfeil zeigt die Prozentzahl der Patienten, die eine Verbesserung der Remissionskategorie erfahren haben.

SD = *Stable Disease*; PR = *Partial Response*; vgPR = *very good Partial Response*; CR = *Complete Response*; sCR = *stringent Complete Response*

Nach Zyklus 18 wurden Remissionen von insgesamt 93 Patienten erhoben. Diese nahmen im Anschluss an die Konsolidierungsphase entsprechend ihrer Randomisierung zwölf Monate lang eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie ein. In Arm A entsprach dies 25 mg und in Arm B 5 mg Studienmedikation. Von den insgesamt 93 Patienten entfielen dabei 48 Patienten auf Arm A und 45 auf Arm B.

Die Remissionsraten der insgesamt 93 Patienten fielen dabei nach einem Jahr Erhaltungstherapie folgendermaßen aus. Mindestens 77 % erreichten eine PR, 62 % eine vgPR, 45 % eine CR und 32 % eine sCR. Dabei war die sCR-Rate des Gesamtkollektivs nach einem Jahr Erhaltungstherapie gegenüber derer nach der Konsolidierungstherapie von 17 % signifikant auf 32 % erhöht ($p = 0,011$) und somit nahezu verdoppelt.

Im höher dosierten Arm erreichten nach einem Jahr Erhaltungstherapie mindestens 79 % der Patienten eine PR, 62 % eine vgPR, 43 % eine CR und 35 % eine sCR. Im niedriger dosierten Arm erzielten mindestens 76 % eine PR, 63 % eine vgPR, 47 % eine CR und

29 % eine sCR. Eine signifikante Erhöhung der sCR-Rate des höher dosierten Arms zeigte sich nicht ($p = 0,516$). Die genauen Remissionsraten werden in Abb. 8 dargestellt.

Abb. 8: Remissionsraten nach zwölf Monaten Erhaltungstherapie (Zyklus 18)

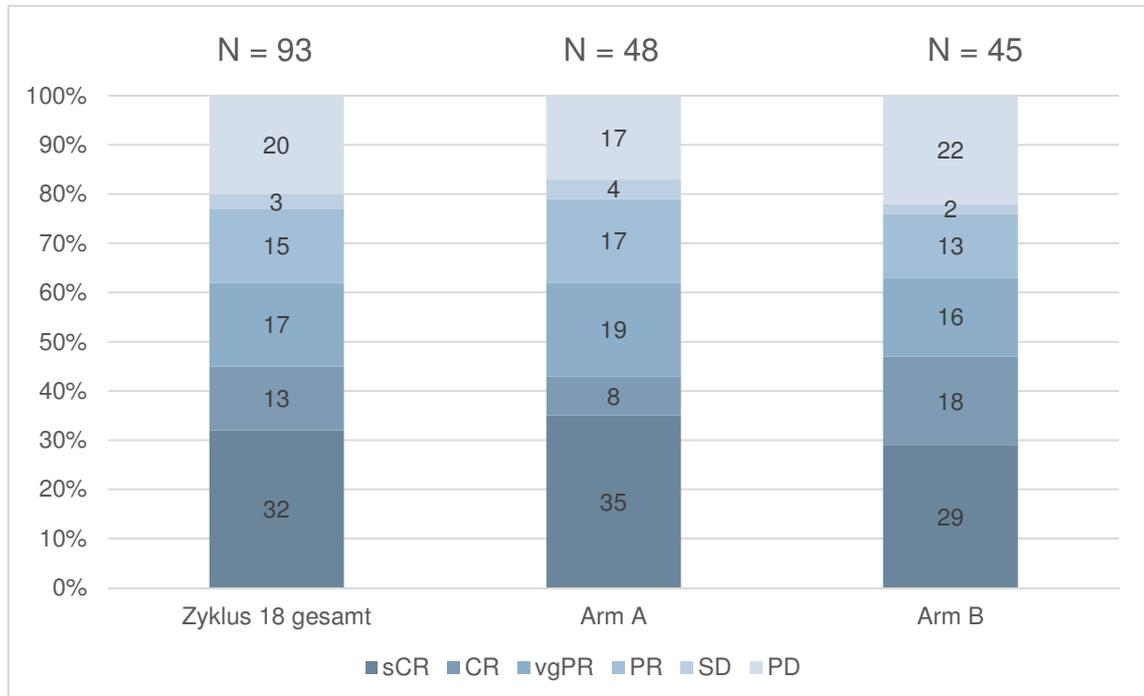


Abb. 8: Remissionsraten nach zwölf Monaten Erhaltungstherapie (Zyklus 18)

N = Anzahl; sCR = *stringent Complete Response*; CR = *Complete Response*; vgPR = *very good Partial Response*; PR = *Partial Response*; SD = *Stable Disease*; PD = *Progressive Disease*

Des Weiteren wurden analog zur Konsolidierung die Remissionsverbesserungen erhoben. Betrachtete man diese entsprechend der Studienarme getrennt voneinander, zeigte sich ein deutlicher Unterschied zugunsten des höher dosierten Therapiearms. In Arm A erreichten 28 % der Patienten eine bessere Remissionskategorie, während in Arm B nur 10 % der Patienten einen derartigen Erfolg aufwiesen. Die genaue Verteilung der Remissionsverbesserungen ist Abb. 9 zu entnehmen.

Abb. 9: Beste Remission und Verbesserung der Remissionskategorie Zyklus 7 – 18 Arm A und Arm B

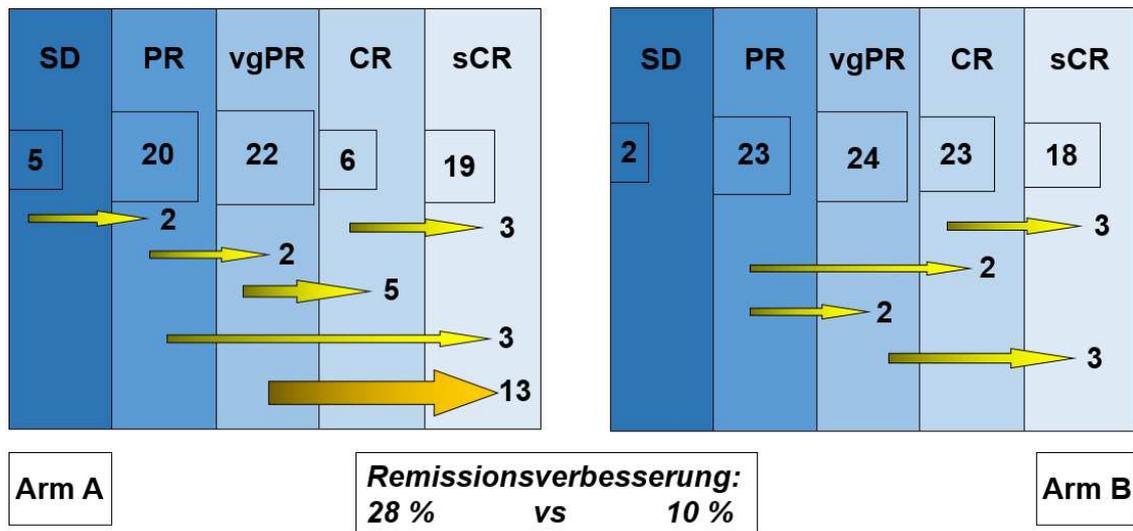


Abb. 9: Beste Remission und Verbesserung der Remissionskategorie Zyklus 7 – 18 Arm A und Arm B

Das Kästchen der jeweiligen Remission enthält die Prozentzahl der Patienten, die die jeweilige Remission als beste Remission in der Konsolidierungsphase erzielt haben, ohne die Remissionskategorie zu ändern.

Der Pfeil zeigt die Prozentzahl der Patienten, die eine Verbesserung der Remissionskategorie erfahren haben.

SD = *Stable Disease*; PR = *Partial Response*; vgPR = *very good Partial Response*; CR = *Complete Response*; sCR = *stringent Complete Response*

Nach Zyklus 30 wurden Remissionen von insgesamt 57 Patienten erhoben. Diese nahmen entsprechend ihrer Randomisierung nach abgeschlossener Konsolidierungstherapie insgesamt 24 Monate lang eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie ein. Von den insgesamt 57 Patienten entfielen dabei 31 Patienten auf Arm A und 26 auf Arm B.

Nach zwei Jahren Erhaltungstherapie erzielten im höher dosierten Arm mindestens 90 % der Patienten eine PR, 71 % eine vgPR, 58 % eine CR und 45 % eine sCR. Im niedriger dosierten Arm wiesen 77 % der Patienten mindestens eine PR, 69 % eine vgPR, 57 % eine CR und 38 % eine sCR auf. Eine signifikante Erhöhung der sCR-Rate des höher dosierten Arms zeigte sich nicht ($p = 0,788$). Weitere Remissionsraten sind in Abb. 10 dargestellt.

Abb. 10: Remissionsraten nach 24 Monaten Erhaltungstherapie (Zyklus 30)

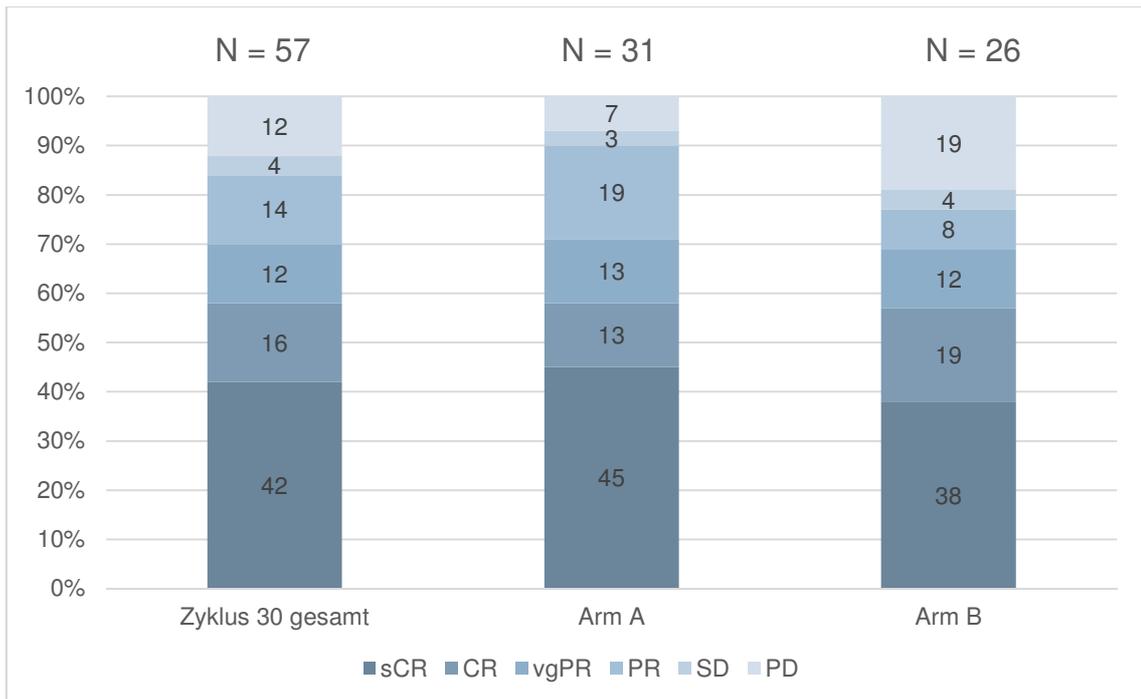


Abb. 10: Remissionsraten nach 24 Monaten Erhaltungstherapie (Zyklus 30)

N = Anzahl; sCR = *stringent Complete Response*; CR = *Complete Response*; vgPR = *very good Partial Response*; PR = *Partial Response*; SD = *Stable Disease*; PD = *Progressive Disease*

Auch im zweiten Erhaltungsjahr wurden die Remissionsverbesserungen, wie zur Konsolidierung und dem ersten Erhaltungsjahr zuvor, erhoben. Insgesamt wurde eine Verbesserung der Remissionskategorie nur noch in 8 % der Fälle erzielt. Die genaue Verteilung der Remissionsverbesserungen ist Abb. 11 zu entnehmen.

Abb. 11: Beste Remission und Verbesserung der Remissionskategorie Zyklus 19 - 30

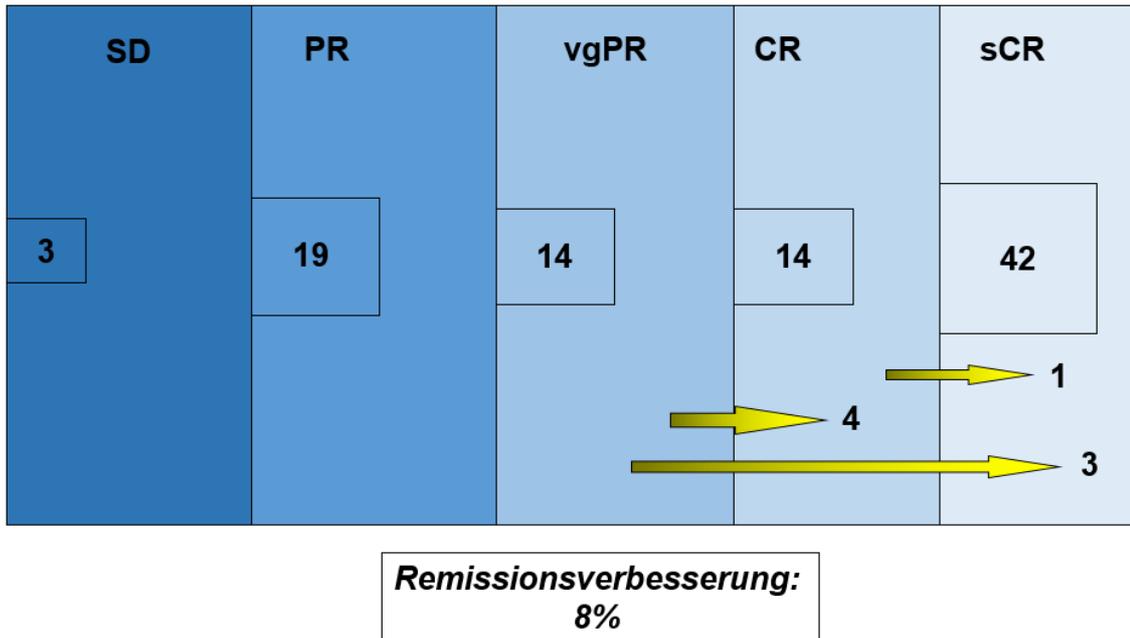


Abb. 11: Beste Remission und Verbesserung der Remissionskategorie Zyklus 19 – 30
 Das Kästchen der jeweiligen Remission enthält die Prozentzahl der Patienten, die die jeweilige Remission als beste Remission in der Konsolidierungsphase erzielt haben, ohne die Remissionskategorie zu ändern.
 Der Pfeil zeigt die Prozentzahl der Patienten, die eine Verbesserung der Remissionskategorie erfahren haben.
 SD = *Stable Disease*; PR = *Partial Response*; vgPR = *very good Partial Response*; CR = *Complete Response*; sCR = *stringent Complete Response*

3.3.2 Ereignisfreies Überleben

Das primäre Zielkriterium der Düsseldorfer LenaMain-Studie war das Ereignisfreie Überleben der Patienten, welches in Abb. 12 dargestellt ist. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren 165 Studienpatienten eingeschlossen, wobei 53 Patienten einen Progress erlitten hatten.

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse betrug das mediane EFS in Arm B 32 Monate, während das des höher dosierten Arms noch nicht erreicht war. Zwölf Monate nach Studieneinschluss betrug das EFS in Arm A 90 %, während es in Arm B 74 % betrug. Weitere zwölf Monate später lag das EFS in Arm A bei 77 % und in Arm B bei 57 %. Nach insgesamt 36 Monaten nach Studieneinschluss betrug das EFS des höher dosierten Arms 65 % und das des niedriger dosierten 40 %. Damit zeigte sich zwar ein klinisch relevanter Unterschied im 3-Jahres-EFS von 25 % zugunsten des höher dosierten Arms, allerdings war dieser Unterschied bei einem p-Wert von 0,0053 gemäß der im Protokoll festgelegten A-priori-Wahrscheinlichkeit von 0,0031 nicht signifikant.

Abb. 12: Primäres Zielkriterium Ereignisfreies Überleben

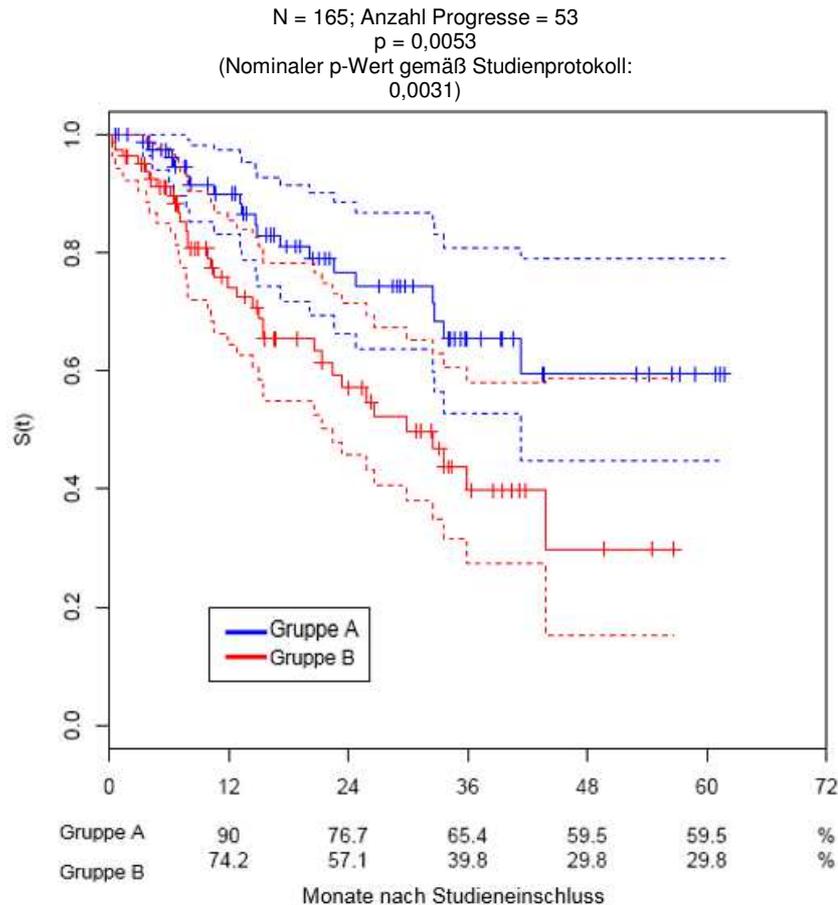


Abb. 12: Primäres Zielkriterium Ereignisfreies Überleben
 Freundlicherweise vom KKS Düsseldorf überlassen
 N = Anzahl; p = p-Wert; S(t) = Überlebensrate

3.3.3 Gesamtüberleben

Das sekundäre Zielkriterium der LenaMain-Studie war unter anderem das OS der Patienten, welches Abb. 13 zu entnehmen ist. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse betrug die Anzahl der Probanden 165 und die Anzahl der Todesfälle 24.

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war das mediane OS beider Studienarme noch nicht erreicht. Zwölf Monate nach Studieneinschluss fiel das OS beider Arme gleich aus. Zu diesem Zeitpunkt betrug es in Arm A 95 % und in Arm B 96 %. Weitere zwölf Monate später lag das OS des höher dosierten Arms bei 89 % und im niedriger dosierten Arm bei 88 %. Nach insgesamt 36 Monaten nach Studieneinschluss betrug das OS in Arm A 85 % und in Arm B 67 % und wies somit einen Unterschied von knapp 20 % zugunsten des

höher dosierten Arms auf. Allerdings war dieser Unterschied bei einem p-Wert von 0,072 nicht signifikant, weist jedoch einen klaren Trend auf.

Abb. 13: Sekundäres Zielkriterium Gesamtüberleben

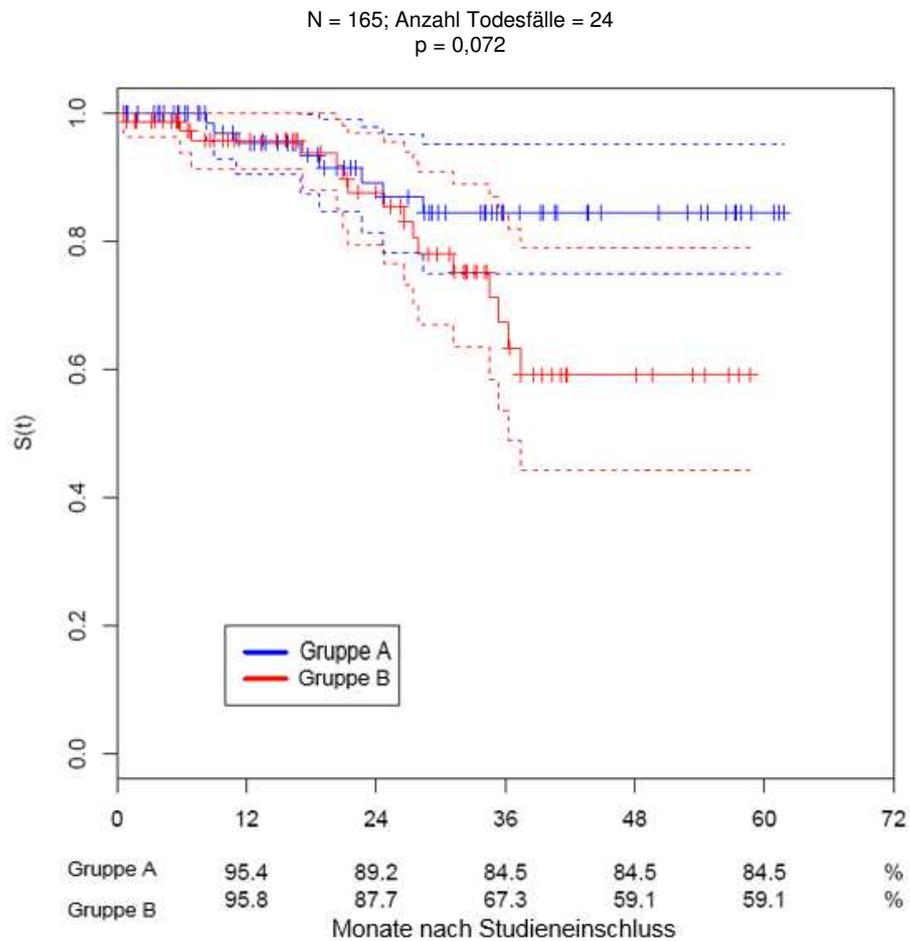


Abb. 13: Sekundäres Zielkriterium Gesamtüberleben
Freundlicherweise vom KKS Düsseldorf überlassen
N = Anzahl; p = p-Wert; S(t) = Überlebensrate

4 Diskussion

Der Einsatz von Lenalidomid als Erhaltungstherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom erwies sich bereits in den zwei großen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien von Attal et al. [44] und McCarthy et al. [45] als wirksam. Durchschnittlich kam es durch die Therapie zu einer Verlängerung des EFS von ca. zwei auf vier Jahre, bei einer gleichzeitig niedrigen Abbruchrate von nur 19 %. Die Abbruchraten der Thalidomid- und Bortezomib-Erhaltungstherapien waren hingegen mit 73 % und 53 % deutlich höher und darüber hinaus weniger effektiv als die Lenalidomid-Erhaltungstherapie [43]. Somit war Lenalidomid, trotz leicht erhöhter SPM-Rate [44,45], im Jahr 2014 die ideale Option für eine Erhaltungstherapie. Aufgrund hoher Kosten von ca. 7000 Euro pro Monat und einer leicht erhöhten SPM-Rate erhielt das Präparat jedoch keine Zulassung. Um Patienten dennoch in den Genuss dieser Behandlung zu bringen, wurde die Düsseldorfer LenaMain-Studie initiiert. Da in den beiden publizierten Studien zu Lenalidomid als Erhaltungstherapie nur eine Dosierung getestet wurde, ergab sich darüber hinaus die Frage nach dem Einfluss der Lenalidomid-Dosierung auf das Therapieergebnis. Dieser Fragestellung geht die Düsseldorfer LenaMain-Studie nach, die sich wie folgt von den beiden anderen Lenalidomid-Studien unterscheidet. Während die Patienten bei McCarthy et al. [45] lediglich nur eine Erhaltungstherapie in Höhe von 10 mg – 15 mg Lenalidomid versus Placebo erhielten, wurden bei Attal et al. [44] und in der LenaMain-Studie die Erhaltungstherapien nach vorherig durchgeführter Konsolidierung verabreicht. Bei Attal et al. [44] bekam das Gesamtkollektiv zwei Monate lang 25 mg Lenalidomid als Konsolidierungstherapie, während im Anschluss 10 mg - 15 mg Lenalidomid-Erhaltungstherapie versus Placebo verabreicht wurden. In der LenaMain-Studie erhielt das Gesamtkollektiv ebenfalls eine Lenalidomid-Konsolidierungstherapie in Höhe von 25 mg, allerdings über einen längeren Zeitraum von insgesamt sechs Monaten. Im Anschluss daran wurde eine Erhaltungstherapie von 25 mg versus 5 mg Lenalidomid appliziert.

Bei der grundsätzlichen Betrachtung der LenaMain-Studie spielt die Effektivität mit Remissionsraten, Remissionsdauer und, als härtester Endpunkt, das Überleben eine große Rolle. Gleichzeitig ist die Lebensqualität aber mindestens genauso wichtig, insbesondere vor dem Hintergrund einer Dauertherapie, also einer kontinuierlichen „Intoxikation“ der Patienten. Die Lebensqualität wurde zwar auch erfasst, ist aber zum jetzigen Zeitpunkt

noch nicht ausgewertet. Die Auswertung der Nebenwirkungen lässt aber nicht nur valide Rückschlüsse auf die Toxizität, sondern auch auf die Lebensqualität zu. Daher werden die Effektivität und Nebenwirkungen im Folgenden noch einmal ausführlich diskutiert.

4.1 Effektivität

Aus der Literatur ist bekannt, dass Patienten, die nach HDT keine Erhaltung einnahmen, eine Rate an kompletter Remission von 27 % bei einem Gesamtansprechen von 95 % erreichten [44]. Durch die Einnahme einer Thalidomid-Erhaltungstherapie konnten ähnliche Werte beobachtet werden. Die Rate an CR betrug hier 24 %, während das OR bei 83 % lag [43]. Eine Steigerung der CR-Raten zeigte sich durch den Einsatz von Bortezomib in der Erhaltung, wodurch die Patienten eine CR von 36 % und ein OR von 90 % erzielten. Ähnliche Werte wiesen die Patienten mit der Einnahme einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie auf, bei der 29 % eine CR und 98 % ein OR erreichten [44]. Im Vergleich zu diesen Daten aus Phase-III-Studien zur Erhaltungstherapie zeigte sich in der LenaMain-Studie eine deutliche Steigerung. Hier erzielten die Patienten eine CR-Rate von 58 % und ein OR von 90 %. Insgesamt waren die CR-Raten somit in der LenaMain-Studie im Vergleich zu den anderen Studien höher. Dieses Ergebnis ist auf die höhere Dosierung zurückzuführen. Einerseits wurde in vielen anderen Studien keine Konsolidierungstherapie verabreicht und andererseits bekamen die Patienten der LenaMain-Studie eine Konsolidierungstherapie über einen Zeitraum von sechs Monaten, während die Patienten bei Attal et al. [44] lediglich eine zweimonatige Konsolidierung erhielten.

Der Vergleich der in den unterschiedlichen bisher publizierten Studien erzielten Remissionsdauer zeigte, dass Patienten ohne Erhaltungstherapie ein medianes EFS von 23 Monaten [44] bzw. 27 Monaten [45] erreichten. Nahmen Patienten eine Erhaltung bestehend aus Thalidomid ein, betrug das vergleichbare PFS 28 Monate, während es hingegen bei 35 Monaten lag, wenn die Erhaltung aus Bortezomib bestand [43]. In einer randomisierten Studie war dieser Unterschied signifikant. Durch die Einnahme einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie wurde das EFS in zwei anderen randomisierten Phase-III-Studien von 23 Monate [44] bzw. 27 Monate [45] auf 40 Monate [44] bzw. auf 43 Monate [45] gesteigert. Eine weitere Steigerung des medianen EFS zeigte sich in der

LenaMain-Studie. Im niedriger dosierten Arm betrug das EFS 32 Monate und war damit höher als in Studien ohne Erhaltungstherapie. Das EFS des höher dosierten Arms war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch nicht erreicht. Allerdings lag das Ereignisfreie Überleben zu diesem Zeitpunkt schon oberhalb von 60 Monaten und fiel somit im Vergleich zu den anderen Studien, die Lenalidomid lediglich in einer Dosierung von 10 mg – 15 mg [44,45] einsetzten, bereits deutlich höher aus.

Betrachtet man vergleichend das 3-Jahres-OS der Patienten in den unterschiedlichen Studien, zeigten sich weniger deutliche Unterschiede als im Vergleich zum EFS. Bei den Patienten, die keine Erhaltung verabreicht bekamen, betrug das 3-Jahres-OS 84 % [44] bzw. 80 % [45]. Wurde Thalidomid als Erhaltungstherapie eingesetzt, betrug das OS nach drei Jahren ca. 75 %, wurde hingegen in derselben Studie stattdessen Bortezomib appliziert, lag es bei ca. 80 % [43]. Auch bei der Lenalidomid-Erhaltung wurden mit 80 % [44] bzw. 88 % [45] ähnliche Werte ermittelt. Diese waren im randomisierten Vergleich in einer Studie signifikant besser als ohne Erhaltungstherapie [45]. In einer anderen randomisierten Studie jedoch nicht [44]. In der LenaMain-Studie wurde ein 3-Jahres-OS für den höher dosierten Arm von 85 % und für den niedriger dosierten Arm von 67 % ermittelt. Dabei zeigte sich ein Trend, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied für die höhere Dosierung.

Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der oben genannten Studien ist Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Übersicht der Ergebnisse von Attal et al. [44], McCarthy et al. [45], der HOVON-Studie von Sonneveld et al. [43] und der LenaMain-Studie

Publikation	OR (%)	CR (%)	Remissionsdauer (EFS Monate, Median)	3-Jahres-OS (%)
Attal et al. [44] Lenalidomid 2 Zyklen Konsol (25 mg) Erhaltung (10-15 mg)	98	29	40	80
Attal et al. [44] Placebo	95	27	23	84
McCarthy et al. [45] Lenalidomid (10-15 mg)	keine Angabe	keine Angabe	43	88
McCarthy et al. [45] Placebo	keine Angabe	keine Angabe	27	80
HOVON [43] Bortezomib (1,3 mg/m ²)	90	36	35*	ca. 80
HOVON [43] Thalidomid (50 mg)	83	24	28*	ca. 75
LenaMain Lenalidomid 6 Zyklen Konsol (25 mg) Erhaltung (25 mg)	90	58	noch nicht erreicht	85
LenaMain Lenalidomid 6 Zyklen Konsol (25 mg) Erhaltung (5 mg)	77	57	32	67

*vergleichbares PFS

Tabelle 15: Übersicht der Ergebnisse von Attal et al. [44], McCarthy et al. [45], der HOVON-Studie von Sonneveld et al. [43] und der LenaMain-Studie
OR = Gesamtansprechen; CR = *Complete Remission*; OS = Gesamtüberleben; EFS = Ereignisfreies Überleben; PFS = Progressionsfreies Überleben; Konsol = Konsolidierung

Insgesamt gesehen waren die in der LenaMain-Studie erzielten CR-Raten klar höher als die Raten der Placebo- [44], Thalidomid- [43] und Bortezomib-Erhaltungstherapien [43]. Innerhalb der Studie wurde gezeigt, dass die unterschiedlichen Studienarme unterschiedliche Effektivität zeigten, die zugunsten des höher dosierten Arms ausfielen. Beide Arme erreichten eindeutig höhere CR-Raten als die Thalidomid- und Bortezomib-Arme der anderen Studien. Im Vergleich zu den zwei publizierten Lenalidomid-Studien [44,45], in denen jeweils Daten zu 10 mg – 15 mg versus 0 mg Lenalidomid vorlagen, gab es in der LenaMain-Studie Daten zu 25 mg versus 5 mg Lenalidomid. Dabei zeigte sich eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung mit einem Unterschied von 25 % bei den Patienten, die nach drei Jahren noch in Remission waren. Aufgrund der A-priori-Wahrscheinlichkeit mit einem p-Wert von 0,0031 im Studienprotokoll war dieser Unterschied zwar nicht signifikant. Dennoch lässt ein p-Wert von 0,0053 vermuten, dass bei der Endauswertung dieses Ergebnis bestätigt werden wird. In der Betrachtung der Dosierung im Vergleich zu den publizierten Daten zeigte sich, dass der 25 mg-Arm in etwa dem entsprach, was bei 10 mg - 15 mg in den anderen Studien erreicht wurde und 5 mg als Dosis in etwa dem entsprach, was in den Kontrollarmen erreicht wurde. Prinzipiell ist aber natürlich hervorzuheben, dass in der LenaMain-Studie die Nachbeobachtungszeit deutlich kürzer war als bei den genannten Studien. Insofern werden das EFS und OS in der LenaMain-Studie aktuell noch von Hochrisikopatienten mit frühen Rezidiven bzw. Todesfällen bestimmt, während sich die Niedrigrisikopatienten mit langen, stabilen Verläufen noch nicht adäquat in den Kaplan-Meier-Kurven wiederfinden.

4.2 Toxizität

Mit Blick auf die Verträglichkeit der unterschiedlichen Erhaltungstherapien zeigte sich eine Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen von 15 % [44] bzw. 3 % [45] in den Studien, in denen die Patienten keine Erhaltungstherapie sondern lediglich Placebo erhielten. Wurde eine Thalidomid-Erhaltung eingenommen, brachen 73 % der Patienten die Therapie nach zwei Jahren ab, während hingegen die Abbruchrate zum selben Zeitpunkt der Bortezomib-Erhaltung um 20 % niedriger ausfiel und somit bei 53 % lag [43]. Die günstigsten Abbruchraten zeigten sich bei der Lenalidomid-Erhaltung. Aufgrund von Nebenwirkungen wurde diese von 27 % [44] bzw. 10 % [45] der Patienten in den beiden publizierten Phase-III-Studien abgebrochen. In der LenaMain-Studie

konnten diese Zahlen trotz deutlich höherer Dosierung des Lenalidomids bestätigt werden und fielen nicht etwa höher aus. Nach zwei Jahren Erhaltungstherapie betrug die Abbruchrate aufgrund von Toxizität und anderen Gründen im höher dosierten Arm 18 % und im niedriger dosierten Arm 15 %.

Daraus schließt sich die Betrachtung der relevanten Nebenwirkungen an, zu denen die hämatologischen Nebenwirkungen sowie Infektionen zählten. Hämatologische Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 zeigten sich in den Placebo-Armen mit 22 % [44] bzw. 17 % [45] bei einem Fünftel der Patienten. Thalidomid, als nicht myelosuppressive Substanz bekannt, führte mit nur 4 % deutlich seltener zu klinisch relevanten hämatologischen Nebenwirkungen [43]. Auch durch die Bortezomib-Erhaltung ergaben sich schwere hämatologische Nebenwirkungen in nur 5 % der Fälle [43], während diese in den publizierten Lenalidomid-Armen mit 58 % [44] bzw. 48 % [45] signifikant erhöht waren. In der LenaMain-Studie ereigneten sich schwere hämatologische Nebenwirkungen im höher dosierten Arm durchschnittlich zu 17 % und im niedriger dosierten Arm zu 4 %. Prinzipiell ist dies aber nur eine Diskussion zu Laborwerten. Von Bedeutung ist letztlich, inwieweit sich diese klinischen Laborparameter in Beschwerden, bzw. klinische Probleme umsetzen. Die in der LenaMain-Studie beobachteten höhergradigen Thrombozytopenien, die in beiden Studienarmen durchschnittlich zu je 1 % auftraten, führten in keinem einzigen Fall zu einem schweren oder bedrohlichen Blutungsereignis. Ganz anders war allerdings die Leukopenie und insbesondere die Neutropenie zu bewerten, denn Infektionen wurden durchaus beobachtet. Thalidomid verursachte zu 18 % [43], Bortezomib zu 24 % [43] und Lenalidomid zu 13 % [44] höhergradige Infektionen in den zuvor genannten Studien. In der LenaMain-Studie traten schwere Grad 3 und 4 Infektionen zu 9 % während der Konsolidierung auf. In der Erhaltung wurden schwere Infektionen in weiteren Halbjahreszeiträumen erhoben und traten während der zwei Jahre Erhaltungstherapie im 25 mg-Arm durchschnittlich zu 4 % und im 5 mg-Arm zu 1 % auf. Natürlich sind schwere Infektionen auch ohne Erhaltungstherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom bekannt und traten beispielsweise bei Attal et al. [44] bei 5 % dieser Patienten auf. Insgesamt war die Rate an schweren Infektionen in der LenaMain-Studie trotz der höheren Lenalidomid-Dosierung nicht signifikant größer als in den bisher publizierten Lenalidomid-Studien mit niedriger Lenalidomid-Dosis. Allerdings muss die Infektionsgefahr, insbesondere vor

dem Hintergrund eines Todesfalls aufgrund einer Infektion, zumindest ernst genommen werden und Patienten kontinuierlich auf klinische Zeichen einer Infektion überprüft werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt hinsichtlich der Toxizität war das Auftreten von Sekundärneoplasien, die bereits aus den publizierten Lenalidomid-Studien bekannt waren. Attal et al. [44] ermittelten eine leicht erhöhte SPM-Rate von 8 % im Lenalidomid-Arm gegenüber 4 % im Placebo-Arm. In der Studie von McCarthy et al. [45] zeigte sich diese Erhöhung ebenfalls. Hier lag die SPM-Rate im Lenalidomid-Arm bei 8 % gegenüber 3 % im Placebo-Arm. Prinzipiell ist bei dieser Diskussion aber zu beachten, dass auch die Hochdosistherapie als Faktor für die erhöhten SPM-Raten zu sehen ist, da bereits in der Ära vor Lenalidomid Sekundärneoplasien beobachtet wurden. Im selben Düsseldorfer Kollektiv wurde so eine SPM-Rate von 6 % bei reiner Hochdosistherapie ohne Lenalidomid-Erhaltung ermittelt [48]. In der LenaMain-Studie wiesen die Patienten im höher dosierten Arm eine SPM-Rate von 7 % und im niedriger dosierten Arm von 6 % auf. Somit war in der LenaMain-Studie kein Dosis-Wirkungs-Effekt hinsichtlich des SPM-Risikos der beiden Studienarme zu erkennen. Insgesamt betrachtet kann eine leichte Zunahme im Vergleich zu keiner Erhaltungstherapie nicht ausgeschlossen werden. Sicherlich findet sich keine hoch signifikante Steigerung der SPM-Rate. Letztendlich kann diese Diskussion aktuell nicht abschließend geklärt werden. Eine Metaanalyse mit 3254 Patienten von Palumbo et al. [49], die die verschiedenen Risiken gegeneinander abwog, zeigte, dass während der Lenalidomid-Therapie ein leicht erhöhtes Risiko für Sekundärneoplasien vorhanden ist, allerdings gleichzeitig eine hochsignifikante Verlängerung des Überlebens bestand. Die gemeinsame Risiko-Nutzen-Bewertung dieser beiden Aspekte sprach dabei für eine Lenalidomid-Therapie. Abschließend ist festzuhalten, dass die SPM-Raten wie die Infektionsgefahr im Auge behalten werden sollten. Als Konsequenz sollte auf klinische Zeichen einer SPM geachtet werden und jährlich Krebsvorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Letztlich müssen die Entwicklung der Sekundärneoplasie-Rate weiterhin beobachtet und weitere Daten dazu gesammelt werden.

Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der oben genannten Studien ist Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16: Übersicht der Ergebnisse von Attal et al. [44], McCarthy et al. [45], der HOVON-Studie von Sonneveld et al. [43] und der LenaMain-Studie

Publikation	Abbruchrate (%)	°3+4 Toxizität (%)	SPM (%)
Attal et al. [44] Lenalidomid 2 Zyklen Konsol (25 mg) Erhaltung (10-15 mg)	wegen AEs: 27 (4 Jahre nach Beginn)	Hämatologie: 58 Infektionen: 13	8
Attal et al. [44] Placebo	wegen AEs: 15 (4 Jahre nach Beginn)	Hämatologie: 22 Infektionen: 5	4
McCarthy et al. [45] Lenalidomid (10-15 mg)	wegen AEs: 10	Hämatologie: 48 *	8
McCarthy et al. [45] Placebo	wegen AEs: 3	Hämatologie: 17 *	3
HOVON [43] Bortezomib (1,3 mg/m ²)	53 (nach 2 Jahren)	Hämatologie: 5 Infektionen: 24	keine Angabe
HOVON [43] Thalidomid (50 mg)	73 (nach 2 Jahren)	Hämatologie: 4 Infektionen: 18	keine Angabe
LenaMain Lenalidomid 6 Zyklen Konsol (25 mg) Erhaltung (25 mg)	Toxizität + andere Gründe: 18 (nach 2 Jahren)	Hämatologie: 17 Infektionen: 4	7
LenaMain Lenalidomid 6 Zyklen Konsol (25 mg) Erhaltung (5 mg)	Toxizität + andere Gründe: 15 (nach 2 Jahren)	Hämatologie: 4 Infektionen: 1	6

*keine Angaben im Paper zu Infektionen

Tabelle 16: Übersicht der Ergebnisse von Attal et al. [44], McCarthy et al. [45], der HOVON-Studie von Sonneveld et al. [43] und der LenaMain-Studie

SPM = Sekundärneoplasie; AEs = Unerwünschte Ereignisse; Konsol = Konsolidierung

Insgesamt lässt sich festhalten, dass der 25 mg Lenalidomid-Studienarm toxischer ist als der niedriger dosierte Arm mit 5 mg. In der LenaMain-Studie zeigte sich eine höhere Rate an milden Toxizitäten, die im Lichte einer 25 % höheren 3-Jahres-EFS Rate von 65 %

versus 40 % zu Gunsten des höher dosierten Arms vertretbar war. Schwere Toxizitäten waren im Vergleich mit bereits publizierten Studien nicht signifikant erhöht [44,45]. Lediglich höhergradige Neutropenien, die mit durchschnittlich 12 % im 25 mg-Arm versus 2 % im 5 mg-Arm vertreten waren, sowie Infektionen, die mit 4 % versus 1 % auftraten, waren im 25 mg-Arm etwas deutlicher erhöht als andere hämatologische Ereignisse. Da aus diesen Nebenwirkungen gegebenenfalls eine intravenöse Antibiose mit Krankenhausaufenthalt und Lebensgefahr resultieren kann, ergibt sich daraus die wichtige Frage, ob dieser „Preis“ für ein 25 % höheres 3-Jahres-EFS akzeptabel ist. Für eine abschließende Beantwortung dieser Frage wird wohl der Verlauf des OS entscheidend sein. Die direkte Konsequenz ist daher die Fortführung der Studie sowie die Aufklärung der Patienten und Ärzte auf entsprechende Nebenwirkungen zu achten und diese, wenn nötig, rechtzeitig zu therapieren. Für die Empfehlung einer generellen antibiotischen Prophylaxe sind die Werte dagegen nicht hoch genug. Somit bleibt festzuhalten, dass in der Situation einer Erhaltungstherapie nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation Lenalidomid besser verträglich ist als Thalidomid [43] und Bortezomib [43], und dass die Toxizitäten der 25 mg Lenalidomid-Erhaltung trotz deutlich höherer Dosierung, aufgrund der im Studienprotokoll verwendeten Dosisreduktionsregeln, nicht höher waren als die in den publizierten Lenalidomid-Studien.

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick in die Zukunft

Als Schlussfolgerung ist festzuhalten, dass sich das Ereignisfreie Überleben, das primäre Zielkriterium der LenaMain-Studie, in der vorliegenden Per-Protokoll-Interimsanalyse nach 48 Progressen nicht signifikant in beiden Studienarmen unterschied. Daraus ergibt sich die Empfehlung zur Fortführung der Studie. Bei der zu den sekundären Studienzielen gehörenden Toxizität traten keine unerwarteten Ereignisse auf, wie beispielsweise eine aufgrund schwerer Zytopenien resultierende Notwendigkeit von Backup-Transplantaten. Somit spricht auch die beobachtete Toxizität für die Fortführung der Studie, da aus Sicherheitsaspekten keine Einwände zu erheben waren.

Dabei ist anzumerken, dass das EFS mit einem p-Wert von 0,0053 hoffnungsvoll ist und erwarten lässt, dass das primäre Zielkriterium nach einem längeren *Follow-Up* zum Zeitpunkt der Endanalyse nach 96 Progressen ein signifikantes Niveau erreichen wird.

Auch das OS zeigt mit einem p-Wert von 0,072 insbesondere in Anbetracht der kurzen Zeit des *Follow-Ups* bereits eine klare Trennung der beiden Überlebenskurven und könnte sich in einer längeren Nachbeobachtungszeit noch weiter verbessern. Bei aller Euphorie wegen der guten Resultate dürfen Infektionen und Sekundärneoplasien als wichtigste Nebenwirkungen nie vergessen werden und bedürfen einer genauen Überwachung der Patienten.

In den letzten Jahren wurden neben Lenalidomid viele neue Substanzen in den Markt eingeführt, die sich zu festen Bestandteilen in der Therapie des Multiplen Myeloms etablieren konnten. Obwohl diese Substanzen zu einer stetigen Verbesserung der Prognose bei Patienten mit Multiplem Myelom beitragen konnten, bleibt die Erkrankung unheilbar. Durch die Entwicklung neuer Substanzklassen, die ihre Wirkung an neuen Zielstrukturen entfalten, ist das Potential einer weiteren Verbesserung der Therapie noch längst nicht vollständig ausgeschöpft. Die Entwicklung in der Behandlung des refraktären und rezidierten Myeloms ist besonders hervorzuheben.

Mit Elotuzumab, einem humanisierten monoklonalen Anti-CS1-Antikörper, wurde beispielsweise eine Substanz gefunden, die ihre Wirkungsweise gegen die Myelomzellen nicht nur durch Bindung an dieselben, sondern auch durch Bindung an die Natürlichen Killerzellen und somit durch eine Stimulation dieser entfaltet [50].

In klinischen Studien zeigte Elotuzumab bereits als Einzel- oder Kombinationstherapie eine vielversprechende Wirksamkeit im Einsatz gegen das Multiple Myelom.

Lonial et al. [51] untersuchten in einer Phase-III-Studie den Einsatz des Anti-CS1-Antikörpers bei Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Myelom. Eine Gruppe erhielt eine kombinierte Gabe bestehend aus Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason, während eine Kontrollgruppe die alleinige Gabe von Lenalidomid und Dexamethason erhielt.

Bei den Patienten, die Elotuzumab einnahmen, fiel das Gesamtansprechen mit 79 % höher aus als das des Kontrollarms, welcher bei 66 % lag. Das mediane PFS fiel ebenfalls höher aus und betrug 19,4 Monate, während das der Patienten der Kontrollgruppe bei 14,9 Monaten lag. Im Vergleich zu Letztgenannten kam es außerdem in der Elotuzumab-Gruppe zu einer relativen Risikoreduktion von 30 % einen Progress zu erleiden oder zu versterben. Darüber hinaus wurde die Elotuzumab-Einnahme sehr gut vertragen. Es ergaben sich lediglich Infusionsreaktionen der Schweregrade 1 und 2, die problemlos

beherrschbar waren. Elotuzumab ist somit gut als Kombinationspartner einsetzbar, da keine potenzierte Toxizität zu erwarten ist.

Abb. 14: GMMG-HD6 Studiendesign (NCT02495922)

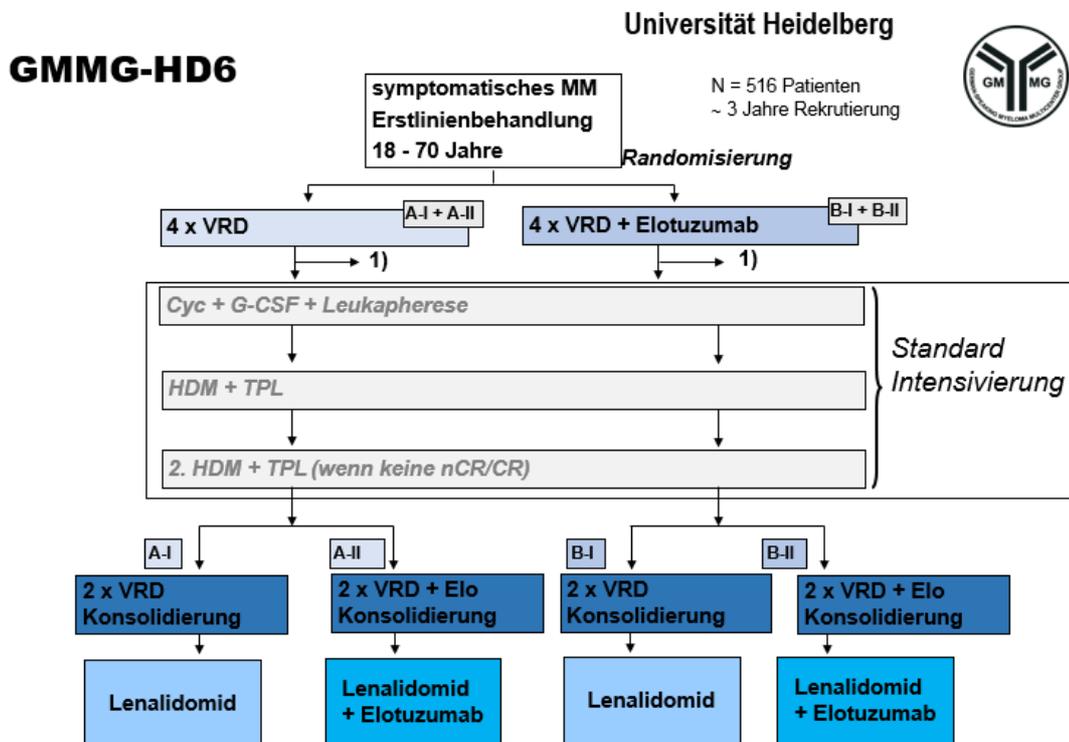


Abb. 14: GMMG-HD6 Studiendesign (NCT02495922)

Freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. med. Goldschmidt überlassen

GMMG-HD6 = German-Speaking Myeloma Multicenter Group-HD6; MM = Multiples Myelom; N = Anzahl; V = Velcade (Bortezomib); R = Revlimid (Lenalidomid); D = Dexamethason; Elo = Elotuzumab; Cyc = Cyclophosphamid, G-CSF = Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HDM = Hochdosis-Melphalan; TPL = Transplantation; nCR = *near Complete Remission*; CR = *Complete Remission*

Die Heidelberger GMMG-HD6 Phase-III-Studie (NCT02495922), wie in Abb. 14 dargestellt, ist die nächste Studie, die den Einsatz des Antikörpers untersucht, der hier als Erstlinientherapie für Patienten mit Multiplem Myelom sowohl vor als auch nach der Hochdosistherapie eingesetzt wird. Alle Patienten erhalten, wie in der vorliegenden LenaMain-Studie, eine Lenalidomid-Erhaltung bis zum Progress und mit einer 1:1 Randomisierung erhält die Hälfte der Patienten zusätzlich Elotuzumab.

Somit geht die Geschichte der Erhaltungstherapie in eine neue Runde.

5 Zusammenfassung

In zwei großen internationalen Phase-III-Studien konnte gezeigt werden, dass das Ereignisfreie Überleben (EFS) durch eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie in einer Dosierung von 10 mg – 15 mg nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom durchschnittlich von ca. zwei auf vier Jahre verlängert werden konnte. Dennoch erhielt Lenalidomid für die Erhaltungstherapie bisher keine Zulassung in Europa. Mögliche Gründe sind hohe Kosten und eine erhöhte Sekundärneoplasie-Rate. Um Patienten dennoch diese Behandlung anbieten zu können, wurde die Düsseldorfer LenaMain-Studie initiiert.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um die Per-Protokoll-Interimsanalyse dieser prospektiven, randomisierten, klinischen Phase-III-Studie, in der der Einfluss der Lenalidomid-Dosis während einer Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom untersucht wird. Dabei werden ein hoch dosierter Arm mit 25 mg Lenalidomid und ein niedrig dosierter Arm mit 5 mg Lenalidomid miteinander verglichen. Die Interimsanalyse wurde, nachdem 48 Patienten einen Progress erlitten hatten, durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte mittels Datenbankabfrage.

Das primäre Studienziel war das Ereignisfreie Überleben. Das 3-Jahres-EFS betrug im 25 mg-Arm 65 % und war damit besser als das des 5 mg-Arms, welches 40 % aufwies. Der p-Wert lag bei 0,0053 und war aufgrund des nominalen p-Werts für die Zwischenanalyse von 0,0031 nicht signifikant. Das zu den sekundären Studienzielen zählende Gesamtüberleben (OS), war zum Zeitpunkt der Analyse ebenfalls im höher dosierten Arm verlängert, allerdings bei einem p-Wert von 0,072 ebenfalls nicht signifikant.

Die Therapie war gut verträglich. Nach zwei Jahren Erhaltungstherapie lag die Abbruchrate bei 18 % im höher dosierten und bei 15 % im niedriger dosierten Arm, während schwere Infektionen innerhalb dieser Zeit durchschnittlich zu 4 % und zu 1 % auftraten. Ein Vergleich mit bereits publizierten Studien zur Erhaltungstherapie zeigte, dass die Lenalidomid-Therapie hinsichtlich der Effektivität besser ist als keine oder eine aus Thalidomid oder Bortezomib bestehende Erhaltungstherapie. Auch hinsichtlich der Toxizität ist diese verträglicher als die Alternativen Thalidomid und Bortezomib. Bezüglich der publizierten Daten zu einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie in Höhe von 10 mg – 15 mg, zeigte sich im höher dosierten Arm keine erhöhte Toxizität.

Als Konsequenz daraus ergab sich die Empfehlung zur Weiterführung der Studie bis zur im Studienprotokoll vorgesehenen Endauswertung, die bei 96 Patienten mit Progress durchgeführt werden wird.

Der Blick in die Zukunft zeigt, dass sich die Therapie des Multiplen Myeloms stetig weiterentwickelt. Die zu der nächsten Studiengeneration zählende Heidelberger GMMG-HD6 Phase-III-Studie kombiniert Lenalidomid mit dem neuen Anti-CS1-Antikörper Elotuzumab, um so die Ergebnisse noch weiter zu verbessern.

6 Literaturverzeichnis

- [1] G. Herold, Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung, Herold, Köln, (2012) 74-78.
- [2] R.A. Kyle, S.V. Rajkumar, Multiple myeloma, *N Engl J Med* 351 (2004) 1860–1873.
- [3] R.A. Kyle, T.M. Therneau, S.V. Rajkumar, D.R. Larson, M.F. Plevak, L.J. Melton 3rd, Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades, *Cancer* 101 (2004) 2667–2674.
- [4] I. Bruns, R.-P. Cadeddu, I. Brueckmann, J. Frobel, S. Geyh, S. Bust, J.C. Fischer, F. Roels, C.M. Wilk, F.A. Schildberg, A.-N. Hunerliturkoglu, C. Zilkens, M. Jager, U. Steidl, F. Zohren, R. Fenk, G. Kobbe, B. Brors, A. Czibere, T. Schroeder, A. Trumpp, R. Haas, Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cells, *Blood* 120 (2012) 2620–2630.
- [5] R.A. Kyle, T.M. Therneau, S.V. Rajkumar, D.R. Larson, M.F. Plevak, J.R. Offord, A. Dispenzieri, J.A. Katzmann, L.J. Melton 3rd, Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance, *N Engl J Med* 354 (2006) 1362–1369.
- [6] R.A. Kyle, T.M. Therneau, S.V. Rajkumar, J.R. Offord, D.R. Larson, M.F. Plevak, L.J. Melton 3rd, A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance, *N Engl J Med* 346 (2002) 564–569.
- [7] International Myeloma Working Group, Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group, *Br J Haematol* 121 (2003) 749–757.
- [8] M. Hallek, P.L. Bergsagel, K.C. Anderson, Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process, *Blood* 91 (1998) 3–21.
- [9] J.J. Keats, M. Chesi, J.B. Egan, V.M. Garbitt, S.E. Palmer, E. Braggio, S. van Wier, P.R. Blackburn, A.S. Baker, A. Dispenzieri, S. Kumar, S.V. Rajkumar, J.D. Carpten, M. Barrett, R. Fonseca, A.K. Stewart, P.L. Bergsagel, Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma, *Blood* 120 (2012) 1067–1076.
- [10] B.G.M. Durie, S.E. Salmon, A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival, *Cancer* 36 (1975) 842–854.
- [11] P.R. Greipp, J. San Miguel, B.G.M. Durie, J.J. Crowley, B. Barlogie, J. Blade, M. Boccadoro, J.A. Child, H. Avet-Loiseau, R.A. Kyle, J.J. Lahuerta, H. Ludwig, G. Morgan, R. Powles, K. Shimizu, C. Shustik, P. Sonneveld, P. Tosi, I. Turesson, J.

- Westin, International staging system for multiple myeloma, *J Clin Oncol* 23 (2005) 3412–3420.
- [12] N. Blokhin, L. Larionov, N. Perevodchikova, L. Chebotareva, N. Merkulova, Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases, *Ann N Y Acad Sci* 68 (1958) 1128–1132.
- [13] R. Alexanian, A. Haut, A.U. Khan, M. Lane, E.M. McKelvey, P.J. Migliore, W.J. Jr. Stuckey, H.E. Wilson, Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens, *JAMA* 208 (1969) 1680–1685.
- [14] Myeloma Trialists' Collaborative Group, Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials, *J Clin Oncol* 16 (1998) 3832–3842.
- [15] T.J. McElwain, R.L. Powles, High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma, *Lancet* 2 (1983) 822–824.
- [16] B. Barlogie, S. Jagannath, K.R. Desikan, S. Mattox, D. Vesole, D. Siegel, G. Tricot, N. Munshi, A. Fassas, S. Singhal, J. Mehta, E. Anaissie, D. Dhodapkar, S. Naucke, J. Cromer, J. Sawyer, J. Epstein, D. Spoon, D. Ayers, B. Cheson, J. Crowley, Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma, *Blood* 93 (1999) 55–65.
- [17] M. Attal, J.L. Harousseau, A.M. Stoppa, J.J. Sotto, J.G. Fuzibet, J.F. Rossi, P. Casassus, H. Maisonneuve, T. Facon, N. Ifrah, C. Payen, R. Bataille, A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome, *N Engl J Med* 335 (1996) 91–97.
- [18] J.A. Child, G.J. Morgan, F.E. Davies, R.G. Owen, S.E. Bell, K. Hawkins, J. Brown, M.T. Drayson, P.J. Selby, High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma, *N Engl J Med* 348 (2003) 1875–1883.
- [19] R. Haas, B. Witt, R. Mohle, H. Goldschmidt, S. Hohaus, S. Fruehauf, M. Wannemacher, W. Hunstein, Sustained long-term hematopoiesis after myeloablative therapy with peripheral blood progenitor cell support, *Blood* 85 (1995) 3754–3761.
- [20] R. Haas, S. Hohaus, H. Goldschmidt, B. Witt, W. Hunstein, Hematopoietic growth factors for the mobilization of peripheral blood stem cells, *J Hematother* 2 (1993) 357–359.

- [21] G. Kobbe, D. Sohngen, U. Bauser, P. Schneider, U. Germing, K.P. Thiele, C. Rieth, A. Hunerliturkoglu, J. Fischer, M. Frick, P. Wernet, C. Aul, A. Heyll, Factors influencing G-CSF-mediated mobilization of hematopoietic progenitor cells during steady-state hematopoiesis in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma, *Ann Hematol* 78 (1999) 456–462.
- [22] H. Goldschmidt, U. Hegenbart, R. Haas, W. Hunstein, Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide (4 or 7 g/m²) and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma, *Bone Marrow Transplant* 17 (1996) 691–697.
- [23] M. Kropff, H.G. Baylon, J. Hillengass, T. Robak, R. Hajek, P. Liebisch, S. Goranov, C. Hulin, J. Blade, T. Caravita, H. Avet-Loiseau, T.M. Moehler, C. Pattou, L. Lucy, E. Kueenburg, A. Glasmacher, R. Zerbib, T. Facon, Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial, *Haematologica* 97 (2012) 784–791.
- [24] D.M. Weber, C. Chen, R. Niesvizky, M. Wang, A. Belch, E.A. Stadtmauer, D. Siegel, I. Borrello, S.V. Rajkumar, A.A. Chanan-Khan, S. Lonial, Z. Yu, J. Patin, M. Olesnyckyj, J.B. Zeldis, R.D. Knight, Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America, *N Engl J Med* 357 (2007) 2133–2142.
- [25] M. Dimopoulos, A. Spencer, M. Attal, H.M. Prince, J.-L. Harousseau, A. Dmoszynska, J. San Miguel, A. Hellmann, T. Facon, R. Foa, A. Corso, Z. Masliak, M. Olesnyckyj, Z. Yu, J. Patin, J.B. Zeldis, R.D. Knight, Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma, *N Engl J Med* 357 (2007) 2123–2132.
- [26] P.G. Richardson, P. Sonneveld, M.W. Schuster, D. Irwin, E.A. Stadtmauer, T. Facon, J.-L. Harousseau, D. Ben-Yehuda, S. Lonial, H. Goldschmidt, D. Reece, J.F. San-Miguel, J. Blade, M. Boccadoro, J. Cavenagh, W.S. Dalton, A.L. Boral, D.L. Esseltine, J.B. Porter, D. Schenkein, K.C. Anderson, Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma, *N Engl J Med* 352 (2005) 2487–2498.
- [27] S.V. Rajkumar, Thalidomide: tragic past and promising future, *Mayo Clin Proc* 79 (2004) 899–903.
- [28] R.J. D'Amato, M.S. Loughnan, E. Flynn, J. Folkman, Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis, *Proc Natl Acad Sci USA (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)* 91 (1994) 4082–4085.

- [29] S. Singhal, J. Mehta, R. Desikan, D. Ayers, P. Roberson, P. Eddlemon, N. Munshi, E. Anaissie, C. Wilson, M. Dhodapkar, J. Zeddis, B. Barlogie, Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma, *N Engl J Med* 341 (1999) 1565–1571.
- [30] F. Davies, R. Baz, Lenalidomide mode of action: linking bench and clinical findings, *Blood Rev* 24 Suppl 1 (2010) 13–19.
- [31] A. Ciechanover, The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway, *Cell* 79 (1994) 13–21.
- [32] T. Hideshima, P. Richardson, D. Chauhan, V.J. Palombella, P.J. Elliott, J. Adams, K.C. Anderson, The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells, *Cancer Res* 61 (2001) 3071–3076.
- [33] G. Cook, R.E. Clark, Morris, T C M, M. Robertson, N.P. Lucie, S. Anderson, J. Paul, I.M. Franklin, A randomized study (WOS MM1) comparing the oral regime Z-Dex (idarubicin and dexamethasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma, *Br J Haematol* 126 (2004) 792–798.
- [34] P.G. Richardson, E. Weller, S. Lonial, A.J. Jakubowiak, S. Jagannath, N.S. Raje, D.E. Avigan, W. Xie, I.M. Ghobrial, R.L. Schlossman, A. Mazumder, N.C. Munshi, D.H. Vesole, R. Joyce, J.L. Kaufman, D. Doss, D.L. Warren, L.E. Lunde, S. Kaster, C. Delaney, T. Hideshima, C.S. Mitsiades, R. Knight, D.-L. Esseltine, K.C. Anderson, Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma, *Blood* 116 (2010) 679–686.
- [35] A.J. Jakubowiak, D. Dytfeld, K.A. Griffith, D. Lebovic, D.H. Vesole, S. Jagannath, A. Al-Zoubi, T. Anderson, B. Nordgren, K. Detweiler-Short, K. Stockerl-Goldstein, A. Ahmed, T. Jobkar, D.E. Durecki, K. McDonnell, M. Mietzel, D. Couriel, M. Kaminski, R. Vij, A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma, *Blood* 120 (2012) 1801–1809.
- [36] S. Kumar, I. Flinn, P.G. Richardson, P. Hari, N. Callander, S.J. Noga, A.K. Stewart, F. Turturro, R. Rifkin, J. Wolf, J. Estevam, G. Mulligan, H. Shi, I.J. Webb, S.V. Rajkumar, Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma, *Blood* 119 (2012) 4375–4382.

- [37] M. Cavo, P. Tacchetti, F. Patriarca, M.T. Petrucci, L. Pantani, M. Galli, F. Di Raimondo, C. Crippa, E. Zamagni, A. Palumbo, M. Offidani, P. Corradini, F. Narni, A. Spadano, N. Pescosta, G.L. Deliliers, A. Ledda, C. Cellini, T. Caravita, P. Tosi, M. Baccarani, Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study, *Lancet* 376 (2010) 2075–2085.
- [38] M. Attal, J.-L. Harousseau, S. Leyvraz, C. Doyen, C. Hulin, L. Benboubker, I. Yakoub Agha, J.-H. Bourhis, L. Garderet, B. Pegourie, C. Dumontet, M. Renaud, L. Voillat, C. Berthou, G. Marit, M. Monconduit, D. Caillot, B. Grobois, H. Avet-Loiseau, P. Moreau, T. Facon, Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma, *Blood* 108 (2006) 3289–3294.
- [39] B. Barlogie, M. Pineda-Roman, F. van Rhee, J. Haessler, E. Anaissie, K. Hollmig, Y. Alsayed, S. Waheed, N. Petty, J. Epstein, J.D. Shaughnessy Jr., G. Tricot, M. Zangari, J. Zeldis, S. Barer, J. Crowley, Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities, *Blood* 112 (2008) 3115–3121.
- [40] A. Spencer, H.M. Prince, A.W. Roberts, I.W. Prosser, K.F. Bradstock, L. Coyle, D.S. Gill, N. Horvath, J. Reynolds, N. Kennedy, Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure, *J Clin Oncol* 27 (2009) 1788–1793.
- [41] G.J. Morgan, W.M. Gregory, F.E. Davies, S.E. Bell, A.J. Szubert, J.M. Brown, N.N. Coy, G. Cook, N.H. Russell, C. Rudin, H. Roddie, M.T. Drayson, R.G. Owen, F.M. Ross, G.H. Jackson, J.A. Child, The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis, *Blood* 119 (2012) 7–15.
- [42] H.M. Lokhorst, B. van der Holt, S. Zweegman, E. Vellenga, S. Croockewit, M.H. van Oers, P. von dem Borne, P. Wijermans, R. Schaafsma, O. de Weerd, S. Wittebol, M. Delforge, H. Berenschot, G.M. Bos, K.-S.G. Jie, H. Sinnige, M. van Marwijk-Kooy, P. Joosten, M.C. Minnema, R. van Ammerlaan, P. Sonneveld, A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma, *Blood* 115 (2010) 1113–1120.

- [43] P. Sonneveld, I.G.H. Schmidt-Wolf, B. van der Holt, L. El Jarari, U. Bertsch, H. Salwender, S. Zweegman, E. Vellenga, A. Broyl, I.W. Blau, K.C. Weisel, S. Wittebol, G.M.J. Bos, M. Stevens-Kroef, C. Scheid, M. Pfreundschuh, D. Hose, A. Jauch, H. van der Velde, R. Raymakers, M.R. Schaafsma, M.-J. Kersten, M. van Marwijk-Kooy, U. Duehrsen, W. Lindemann, P.W. Wijermans, H.M. Lokhorst, H.M. Goldschmidt, Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial, *J Clin Oncol* 30 (2012) 2946–2955.
- [44] M. Attal, V. Lauwers-Cances, G. Marit, D. Caillot, P. Moreau, T. Facon, A.M. Stoppa, C. Hulin, L. Benboubker, L. Garderet, O. Decaux, S. Leyvraz, M.-C. Vekemans, L. Voillat, M. Michallet, B. Pegourie, C. Dumontet, M. Roussel, X. Leleu, C. Mathiot, C. Payen, H. Avet-Loiseau, J.-L. Harousseau, Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma, *N Engl J Med* 366 (2012) 1782–1791.
- [45] P.L. McCarthy, K. Owzar, C.C. Hofmeister, D.D. Hurd, H. Hassoun, P.G. Richardson, S. Giralt, E.A. Stadtmauer, D.J. Weisdorf, R. Vij, J.S. Moreb, N.S. Callander, K. van Besien, T. Gentile, L. Isola, R.T. Maziarz, D.A. Gabriel, A. Bashey, H. Landau, T. Martin, M.H. Qazilbash, D. Levitan, B. McClune, R. Schlossman, V. Hars, J. Postiglione, C. Jiang, E. Bennett, S. Barry, L. Bressler, M. Kelly, M. Seiler, C. Rosenbaum, P. Hari, M.C. Pasquini, M.M. Horowitz, T.C. Shea, S.M. Devine, K.C. Anderson, C. Linker, Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma, *N Engl J Med* 366 (2012) 1770–1781.
- [46] R. Fenk, J. Baier, A. Giagounidis, M.J. Rummel, N. Kröger, T. Strapatsas, A. Dienst, E. Zipperer, K. Nachtkamp, A. Burchardt, T. Schroeder, L. Galonska, N. Gattermann, R. Haas, G. Kobbe, Safety and Efficacy of a Six Month Full Dose Lenalidomide Consolidation Treatment After First-Line High-Dose Therapy in Patients with Multiple Myeloma, *blood* 120(21) (2012) abstract 1982 [54th ASH Annual Meeting Abstracts].
- [47] B.G.M. Durie, J.-L. Harousseau, J.S. Miguel, J. Bladé, B. Barlogie, K. Anderson, M. Gertz, M. Dimopoulos, J. Westin, P. Sonneveld, H. Ludwig, G. Gahrton, M. Beksac, J. Crowley, A. Belch, M. Boccadaro, M. Cavo, I. Turesson, D. Joshua, D. Vesole, R. Kyle, R. Alexanian, G. Tricot, M. Attal, G. Merlini, R. Powles, P. Richardson, K. Shimizu, P. Tosi, G. Morgan, S.V. Rajkumar, International uniform response criteria for multiple myeloma, *Leukemia* 20 (2006) 1467–1473.

- [48] R. Fenk, F. Neubauer, I. Bruns, T. Schroder, U. Germing, R. Haas, G. Kobbe, Secondary primary malignancies in patients with multiple myeloma treated with high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation, *Br J Haematol* 156 (2012) 683–686.
- [49] A. Palumbo, S. Bringhen, S.K. Kumar, G. Lupparelli, S. Usmani, A. Waage, A. Larocca, B. van der Holt, P. Musto, M. Offidani, M.T. Petrucci, A. Evangelista, S. Zweegman, A.K. Nooka, A. Spencer, M.A. Dimopoulos, R. Hajek, M. Cavo, P. Richardson, S. Lonial, G. Ciccone, M. Boccadoro, K. Anderson, B. Barlogie, P. Sonneveld, P.L. McCarthy, Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data, *Lancet Oncol* 15 (2014) 333–342.
- [50] E.D. Hsi, R. Steinle, B. Balasa, S. Szmania, A. Draksharapu, B.P. Shum, M. Huseni, D. Powers, A. Nanisetti, Y. Zhang, A.G. Rice, A. van Abbema, M. Wong, G. Liu, F. Zhan, M. Dillon, S. Chen, S. Rhodes, F. Fuh, N. Tsurushita, S. Kumar, V. Vexler, J.D. Shaughnessy Jr., B. Barlogie, F. van Rhee, M. Hussein, D.E. Afar, M.B. Williams, CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma, *Clinical cancer research an official journal of the American Association for Cancer Research* 14 (2008) 2775–2784.
- [51] S. Lonial, M. Dimopoulos, A. Palumbo, D. White, S. Grosicki, I. Spicka, A. Walter-Croneck, P. Moreau, M.-V. Mateos, H. Magen, A. Belch, D. Reece, M. Beksac, A. Spencer, H. Oakervee, R.Z. Orlowski, M. Taniwaki, C. Rollig, H. Einsele, K.L. Wu, A. Singhal, J. San-Miguel, M. Matsumoto, J. Katz, E. Bleickardt, V. Poulart, K.C. Anderson, P. Richardson, Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, *N Engl J Med* 373 (2015) 621–631.

7 Anhang

Dosisreduktionsregeln und Dosismodifikationen als Auszug aus dem originalen Studienprotokoll (RV-MM-PI-280), S. 47-53

Lenalidomide Dose Reduction Steps

Table 1 outlines lenalidomide dose reduction steps during consolidation

<i>Table 1a: LENALIDOMIDE Dose Reduction Steps during consolidation</i>	
<i>Starting Dose</i>	<i>25 mg daily for 21 days every 28 days</i>
<i>Dose Level –1</i>	<i>20 mg daily for 21 days every 28 days</i>
<i>Dose Level –2</i>	<i>15 mg daily for 21 days every 28 days</i>
<i>Dose Level –3</i>	<i>10 mg daily for 21 days every 28 days</i>
<i>Dose Level –4</i>	<i>5 mg daily for 21 days every 28 days</i>
<i>Dose Level –5*</i>	<i>5 mg every 48 hours for 21 days every 28 days</i>
<i>Dose Level –6</i>	<i>Discontinuation of study drug</i>

** Lowest dose-level for patients with normal renal function and dose reductions because of cytopenia is 5 mg daily.*

<i>Table 1b: LENALIDOMIDE Dose Reduction Steps for patients with creatinine clearance < 30 ml/min not requiring dialysis during consolidation</i>	
<i>Starting Dose</i>	<i>15 mg every 48 hours for 21 days every 28 days</i>
<i>Dose Level –1</i>	<i>10 mg every 48 hours for 21 days every 28 days</i>
<i>Dose Level –2</i>	<i>5 mg every 48 hours for 21 days every 28 days</i>
<i>Dose Level –3</i>	<i>Discontinuation of study drug</i>

<i>Table 1c: LENALIDOMIDE Dose Reduction Steps for patients requiring dialysis during consolidation</i>	
<i>Starting Dose</i>	<i>15 mg 3x a week following each dialysis</i>
<i>Dose Level –1</i>	<i>10 mg 3x a week following each dialysis</i>
<i>Dose Level –2</i>	<i>5 mg 3x a week following each dialysis</i>
<i>Dose Level –3</i>	<i>Discontinuation of study drug</i>

**Table 2 outlines lenalidomide dose reduction steps during maintenance
for patients treated in Arm A**

Table 2a: LENALIDOMIDE Dose Reduction Steps during maintenance	
Starting Dose	25 mg daily for 21 days every 28 days or maximum tolerated dose during consolidation
Dose Level –1	20 mg daily for 21 days every 28 days or maximum tolerated dose during consolidation minus 5mg daily for 21 days every 28 days or Dose level –5
Dose Level –2	15 mg daily for 21 days every 28 days or maximum tolerated dose during consolidation minus 10mg daily for 21 days every 28 days or Dose level –5
Dose Level –3	10 mg daily for 21 days every 28 days or maximum tolerated dose during consolidation minus 15mg daily for 21 days every 28 days or Dose level –5
Dose Level –4	5 mg daily for 21 days every 28 days if maximum tolerated dose during consolidation was 5mg Dose level-5
Dose Level –5 *	5 mg every 48 hrs daily for 21 days every 28 days
Dose Level –6	Discontinuation of study drug

**Lowest dose-level for patients with normal renal function and dose reductions because of cytopenia is 5 mg daily.*

Table 2b: LENALIDOMIDE Dose Reduction Steps for patients with creatinine clearance < 30 ml/min not requiring dialysis during maintenance	
Starting Dose	15 mg every 48 hours for 21 days every 28 days or maximum tolerated dose during consolidation
Dose Level –1	10 mg every 48 hours for 21 days every 28 days or maximum tolerated dose during consolidation minus 5mg daily for 21 days every 28 days or Discontinuation of study drug
Dose Level –2	5 mg every 48 hours for 21 days every 28 days or Discontinuation of study drug
Dose Level -3	Discontinuation of study drug

Table 2c: LENALIDOMIDE Dose Reduction Steps for patients requiring dialysis during maintenance	
Starting Dose	15 mg 3x a week following each dialysis or maximum tolerated dose during consolidation
Dose Level –1	10 mg 3x a week following each dialysis or maximum tolerated dose during consolidation minus 5mg 3x a week or Discontinuation of study drug
Dose Level –2	5 mg 3x a week following each dialysis or Discontinuation of study drug
Dose Level –3	Discontinuation of study drug

Table 3 outlines lenalidomide dose reduction steps during maintenance for patients treated in Arm B

<i>Table 3: LENALIDOMIDE Dose Reduction Steps</i>	
<i>Starting Dose</i>	<i>5 mg daily for 21 days every 28 days or maximum tolerated dose during consolidation</i>
<i>Dose Level –1</i>	<i>5 mg every 48 hrs for 21 days every 28 days or Discontinuation of study drug</i>
<i>Dose Level –2</i>	<i>Discontinuation of study drug</i>

Instruction for initiating of a New Cycle

A new course of treatment may begin on the scheduled Day 1 of a new cycle if:

- *The ANC is $\geq 1,000/\mu\text{L}$;*
- *The platelet count is $\geq 75,000/\mu\text{L}$;*
- *Any lenalidomide-related allergic reaction/hypersensitivity or sinus bradycardia / other cardiac arrhythmia adverse event that may have occurred has resolved to \leq grade 1 severity;*
- *Any other lenalidomide-related adverse event that may have occurred has resolved to \leq grade 2 severity.*

If these conditions are not met on Day 1 of a new cycle, the subject will be evaluated weekly and a new cycle of lenalidomide will not be initiated until the toxicity has resolved as described above. If myelosuppression is the cause to halt lenalidomide during a cycle or to delay the next cycle, the next cycle will be started with a one-dose level reduction. G-CSF should not be used with the intention to avoid a dose reduction.

Recurrent infections in combination with grade 2 neutropenia (1.5-1.0/nl) may result in a one-level dose reduction. If hypogammaglobulinemia is present, usage of i.v. immunoglobulins is recommended. If lenalidomide dosing was halted

during the previous cycle and was restarted with a one-level dose reduction without requiring an interruption for the remainder of the cycle, then that reduced dose level will be initiated on Day 1 of the new cycle.

If lenalidomide dosing was omitted for the remainder of the previous cycle or if the new cycle is delayed due to toxicity newly encountered on the scheduled Day 1, then the new cycle will be started with a one-level dose reduction.

Instructions for dose modifications or interruption during a cycle

Table 4 outlines lenalidomide dose reduction steps during consolidation

<i>NCI CTC Toxicity Grade</i>	<i>Any Day of Cycle</i>
<i>Grade 3 neutropenia (ANC < 1,000/mm³) associated with fever (temperature ≥ 38.5° C) or Grade 4 neutropenia (ANC < 500/mm³)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hold (interrupt dose). • Follow CBC weekly. • If neutropenia has resolved to ≤ grade 2 restart next cycle at next lower dose level. G-CSF should not be used with the intention to avoid a dose reduction.
<i>Grade 2 neutropenia (ANC 1,000-1,500/mm³) associated with recurrent infections</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hold (interrupt dose). • If neutropenia and infection have resolved to ≤ grade 1 restart next cycle at next lower dose level.
<i>Thrombocytopenia ≥ Grade 3 (platelet count < 50,000/mm³)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hold (interrupt dose). • Follow CBC weekly. • If thrombocytopenia resolves to ≤ grade 2 restart next cycle at next lower dose level
<i>Non-blistering rash Grade 3 Grade 4</i>	<ul style="list-style-type: none"> • If Grade 3 hold (interrupt) dose. Follow weekly. • If the toxicity resolves to ≤ grade 1 prior to Day 21 restart next cycle at next lower dose level. • Discontinue lenalidomide study drug.
<i>Desquamating (blistering) rash- any Grade</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinue lenalidomide study drug.
<i>Erythema multiforme ≥ Grade 3</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinue lenalidomide study drug.
<i>Sinus bradycardia/ other cardiac arrhythmia Grade 2 ≥ Grade 3</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hold (interrupt) dose. Follow at least weekly. • If the toxicity resolves to ≤ grade 1 prior to Day 21 restart next cycle at next lower dose level • Discontinue lenalidomide study drug.

<i>NCI CTC Toxicity Grade</i>	<i>Any Day of Cycle</i>
<p><i>Allergic reaction or hypersensitivity</i></p> <p><i>Grade 2-3</i></p> <p><i>Grade 4</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hold (interrupt) dose. Follow at least weekly.</i> • <i>If the toxicity resolves to ≤ grade 1 prior to Day 21 restart next cycle at next lower dose level.</i> • <i>Discontinue lenalidomide study drug.</i>
<p><i>Venous thrombosis/embolism</i></p> <p><i>≥ Grade 3</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hold (interrupt) dose and start anticoagulation; restart at investigator's discretion (maintain dose level).</i> • <i>See guidelines for anticoagulation section 6.6.1.2</i>
<p><i>other non-hematologic toxicity assessed as Lenalidomide-related ≥ Grade 3</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hold (interrupt) dose. Follow at least weekly.</i> • <i>If the toxicity resolves to ≤ grade 2 prior to Day 21 restart next cycle at next lower dose level.</i>
<p><i>Hyperthyroidism or hypothyroidism</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Omit lenalidomide for remainder of cycle, evaluate etiology, and initiate appropriate therapy. Restart lenalidomide next cycle (decrease dose by one dose level).</i>

Danksagung

Als Erstes möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Roland Fenk für die Überlassung des Themas und seine hervorragende Betreuung bedanken. Mit Zeit, Ausdauer und viel Engagement hat er mich in der Fertigstellung meiner Doktorarbeit unterstützt. Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Guido Kobbe für die Unterstützung und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas für die Ermöglichung der Promotion an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf danken. Ein weiteres Dankeschön geht an alle Ärzte und Mitarbeiter, die mich bei der Datenerhebung und Dokumentation der Akten unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie für den liebevollen Rückhalt in allen Lebenslagen und die moralische sowie finanzielle Unterstützung meines Studiums und meiner Doktorarbeit bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.