

Multiples Myelom: Daratumumab überzeugt auch nach Langzeitbeobachtung

Auf dem 59. Treffen der American Society of Hematology (ASH) in Atlanta wurden Langzeitbeobachtungen zu den Zulassungsstudien CASTOR (Daratumumab + Vd) und POLLUX (Daratumumab + Rd) vorgestellt (1,2)*. Die Updates mit einem medianen Follow-up von 26,9 bzw. 32,9 Monaten bestätigen erneut die überzeugende Wirksamkeit und Verträglichkeit des monoklonalen Antikörpers Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) oder Bortezomib (Velcade®) und Dexamethason (Vd) zur Behandlung des Multiplen Myeloms ab dem 1. Rezidiv (3,4). In den Zulassungsstudien wurde erstmalig die MRD-Negativität bestimmt, die nachweislich mit einem längeren progressionsfreien Überleben (PFS) assoziiert wird (1,2). Dieser Zusammenhang konnte auch im Rahmen der Langzeitbeobachtung erneut bestätigt werden (3,4).

Mit den Fortschritten in der Behandlung des Multiplen Myeloms werden sensitivere Methoden benötigt, um die Krankheitsaktivität präziser beurteilen zu können. Ein wichtiger prognostischer Marker für längeres Überleben sowie zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie ist die Bedeutung der Minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD). In den Zulassungsstudien von Daratumumab wurde die Substanz mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd vs. Rd) bzw. Bortezomib und Dexamethason (DVd vs. Vd) verglichen. Erstmals wurde hier der MRD-Status erhoben (1,2).

Verlängertes PFS

Das Studien-Update zu CASTOR mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26,9 Monaten zeigte, dass Patienten unter der Therapie mit Daratumumab und Vd signifikant höhere Raten an MRD-Negativität erreichten als unter Vd alleine (12% vs. 2%, $p < 0,0001$). Insbesondere Patienten mit nur einer Vortherapie profitierten von Daratumumab: Bei ihnen konnte die MRD-Negativität mit 16% mehr als verfünffacht werden gegenüber Vd (Sensitivität 10-5; $p = 0,0002$). Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten mit nur einer Vortherapie unter DVd signifikant verlängert und betrug 26,2 vs. 7,9 Monate unter Vd. Damit war das Risiko, einen Progress zu erleiden oder zu versterben unter DVd mit einer außerordentlichen Hazard Ratio (HR) von 0,23 um 77% reduziert (95%-KI, 0,16-0,33; $p < 0,0001$). Die Patientenpopulation mit nur einer Vortherapie profitierte von der Kombinationstherapie mit Daratumumab auch hinsichtlich der Ansprechrate: 9 von 10 Patienten sprachen auf die Therapie an (Gesamtansprechrates (ORR) von 92% vs. 74% bei Vd) (3).

Tiefes Ansprechen für Daratumumab auch in Kombination mit Rd bestätigt

Auch das Studien-Update zu POLLUX zeigte bei den Patienten ein besonders tiefes Ansprechen in Form einer hohen MRD-Negativität. Zudem wurde die MRD-Negativität in der Dreierkombination schneller erreicht als unter Rd allein: Jeder vierte Patient erzielte eine MRD-Negativität (Sensitivität 10-5, 26 vs. 7%; $p < 0,000008$). Wie auch bei CASTOR wurde das Zurückdrängen der Minimalen Resterkrankung mit einem verlängerten PFS assoziiert (4).

Bei Patienten mit nur einer Vortherapie war der frühe Einsatz der Kombinationstherapie DRd hinsichtlich des PFS besonders vorteilhaft. Die PFS-Rate lag unter DRd nach 30 Monaten bei 65% gegenüber 39% bei Rd (HR=0,41, 95%-KI 0,29-0,59; $p < 0,0001$).

Im Rahmen der Nachbeobachtungszeit zeigte sich zudem, dass bei mehr als der Hälfte der Daratumumab-Patienten keine weitere Therapie erforderlich war (Median nicht erreicht versus 22,3 Monate unter Rd; HR=0,37; 95%-KI 0,29-0,48; $p < 0,0001$) (4).

Erreichen der MRD-Negativität richtungsweisend für das Gesamtüberleben

Mit den aktuellen Studienauswertungen von CASTOR und POLLUX konnte erneut gezeigt werden, dass die Kombinationstherapien mit Daratumumab signifikant häufiger zum Erreichen der MRD-Negativität führten. Das schnelle und tiefe Ansprechen unter Daratumumab mit Erreichen der MRD-Negativität scheint mit einem Gesamtüberlebensvorteil assoziiert zu sein. Die aktuellen Daten untermauern die Etablierung von Daratumumab als neuen Standard in der Zweitlinien-Therapie des Multiplen Myeloms.

*CASTOR (DVd vs. Vd): multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie POLLUX (DRd vs. Rd): multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie

- (1) *Dimopoulos MA et al. N Engl J Med 2016;375(14):1319-1331*
- (2) *Palumbo MD et al. N Engl J Med 2016;375(8):754-766*
- (3) *Spencer A et al. American Society of Hematology Annual Meeting 2017, Poster 3145*
- (4) *Moreau P et al. American Society of Hematology Annual Meeting 2017, Poster 1883*