Myelom: PFS deutlich länger durch Zugabe von Daratumumab zu Bortezomib/Dexamethason

Der Anti-CD38-Antikörper Daratumumab führt auch in Kombinationstherapie mit Bortezomib plus Dexamethason zu einem raschen, tiefen und anhaltenden Ansprechen. Das zeigt die präspezifizierte Interimsanalyse der Phase-III-Studie CASTOR.

Der monoklonale IgG-Antikörper Daratumumab bindet an das auf Myelom-Zellen vergleichsweise stark exprimierte CD38, was zu Apoptose-Induktion, Aktivierung der zellulären, Antikörper-abhängigen Zytotoxizität und Phagozytose führt. Zugelassen ist Daratumumab bisher zur Monotherapie vorbehandelter Patienten mit multiplem Myelom (MM) – die Monotherapie führte zu Ansprechraten von 31 % und einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 20,1 Monaten. Auch in Kombination mit anderen MM-Therapeutika wie z. B. Proteasominhibitoren werden vergleichsweise hohe Ansprechraten erzielt. In der Phase-III-Studie CASTOR wur-

den Wirksamkeit und Sicherheit der Daratumumab-Addition zu Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zu der Zweierkombination bei 498 Patienten mit rezidiertem MM untersucht.

In der präspezifizierten Interimsanalyse ergab sich beim primären Studienendpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) ein signifikanter Vorteil für die zusätzliche Daratumumab-Gabe: Die Rate für das 12-Monats-PFS lag bei 60,7 % in der Daratumumab-Gruppe im Vergleich zu 26,9 % in der Kontrollgruppe. Nach einem medianen Follow-up von 7,4 Monaten war der Median des PFS in der Antikörper-Gruppe noch nicht erreicht, in der Kontrollgruppe betrug er 7,2 Mo-

nate (Hazard Ratio für Progress oder Tod unter Daratumumab vs. Kontrolle 0,39, 95 %-Konfidenzintervall 0,28–0,53; $p < 0,001$). Deutliche Unterschiede zeigten sich bei Gesamtansprechen, sehr gutem partiellem und komplettem Ansprechen (82,9 vs. 63,2 %, 59,2 vs. 29,1 %, 19,2 vs. 9 %). Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (45,3 vs. 32,9 %), Anämie (14,4 vs. 16,0 %) und Neutropenie (12,8 vs. 4,2 %). Bei 45,3 % der Patienten rief Daratumumab initial Infusionsreaktion hervor, die jedoch meist mild verliefen.

Fazit: Bei Patienten mit rezidiertem MM verlängert die Daratumumab-Addition zu Bortezomib und Dexamethason das PFS deutlich. Erhöht sind die Thrombozytopenie- und Neutropenie-Raten, knapp die Hälfte der Patienten zeigt zu Behandlungsbeginn eine Infusionsreaktion.

Barbara Kreutzkamp

Palumbo A et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethason for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754–66.

Daratumumab-Zugabe zu Lenalidomid/Dexamethason verlängert PFS bei Myelompatienten

Der CD38-Antikörper Daratumumab ist bereits zur Monotherapie mehrfach vorbehandelter Myelompatienten zugelassen. Auch zusätzlich zu Lenalidomid/Dexamethason gegeben zeigte er positive Effekte.

Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom (MM) profitieren von der Hinzunahme von Proteasominhibitoren und Immunmodulatoren in die klassischen Therapieregimes. Ein weiterer erfolgversprechender Kandidat in diesem Setting ist Daratumumab, ein humaner, monoklonaler anti-CD38-Antikörper, der in Phase-I/II-Studien zu einem Ansprechen bei rund einem Drittel der Patienten mit vorbehandeltem MM führte. Der Wirkmechanismus des Antikörpers ist multimodal und umfasst zelluläre, Complement- und Antikörper-abhängige zytotoxische sowie apoptotische Effekte. Die laufende Phase-III-Studie POLLUX soll Aufschluss über Wirksamkeit und Sicherheit der Zugabe von Da-

ratumumab bei vorbehandelten Patienten mit Rezidiv zu Lenalidomid plus Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid/Dexamethason geben. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Eine präspezifizierte Interimsanalyse zeigt erste Trends.

Binnen median 13,5 Monaten schritt die Erkrankung bei 169 der 569 einbezogenen Patienten voran – bei 18,5 % in der Daratumumab-Gruppe und bei 41,0 % der Kontrollgruppe traten die Endpunkte Progress oder Tod auf ($p < 0,001$). Die PFS-Rate nach 12 Monaten lag bei 83,2 % in der Daratumumab- und 60,1 % in der Kontrollgruppe. Beim Gesamt- bzw. beim kompletten Ansprechen schnitt Daratumumab mit 92,9 versus 76,4 %

bzw. 43,1 versus 19,2 % (jeweils $p < 0,001$) ebenfalls besser ab. Auch hinsichtlich der Freiheit von minimaler Resterkrankung (≤ 1 Tumorzelle pro 10^5 weiße Blutkörperchen) war die Interventionsgruppe mit 22,4 versus 4,6 % signifikant besser. Die Rate von Grad-3/4-Nebenwirkungen unter Daratumumab versus Kontrollgruppe betrugen 51,9 versus 37,0 % für Neutropenie, 12,7 versus 13,5 % für Thrombozytopenie und 12,4 versus 19,6 % für Anämie. Infusionsassoziierte Reaktionen traten bei 47,7 % der Patienten in der Antikörpergruppe auf und waren überwiegend vom Grad 1 oder 2.

Fazit: Die Addition von Daratumumab zu Lenalidomid und Dexamethason verlängert das PFS von Patienten mit MM-Rezidiv – so das Ergebnis einer Interimsauswertung der POLLUX-Studie. Erhöht war die Rate von Neutropenien und Infusionsreaktionen.

Dimopoulos MA et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319–1331.