

Daratumumab in der medikamentösen Kombinationstherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten nach autologer Blutstammzell-Transplantation [CME]

Das Multiple Myelom (MM) wurde im letzten Jahrzehnt als eine heterogene, sich zytogenetisch deutlich unterscheidende Form maligner Plasmazellerkrankungen erkannt; sie unterscheiden sich in der Entstehung, ihren klinischen Symptomen sowie auch im Ansprechen auf die medikamentösen Therapieoptionen und ihre Prognose^[1].

Inzwischen gibt es sowohl zur autologen Blutstammzell-Transplantation (SZT) als auch zum therapeutischen Stellenwert der derzeit verfügbaren neuen medikamentösen Therapieoptionen (vor allem Proteasom-Inhibitoren und monoklonale Antikörper) und zum geeigneten Zeitpunkt ihres Einsatzes zahlreiche klinische Studien^[2]. Bereits 2016 wurde in einem Artikel im Lancet unter der Überschrift „Multiple myeloma – translation of trial results into reality“ zu Recht gefordert, dass in randomisierten klinischen Studien sowohl die optimale Strategie für die Erstlinientherapie als auch die am besten geeigneten Arzneistoffe für die Erhaltungstherapie und deren Verordnungsdauer sowie die medikamentöse Behandlung im Rezidiv untersucht werden sollten^[3].

Als klinisch relevante Ziele für die initiale Therapie des MM bei den häufig älteren (> 60 Jahre) Patienten gelten heute vor allem eine Beseitigung bzw. Linderung der durch diese Erkrankung verursachten Symptome (z.B. schmerzhafte Osteolysen, Einschränkung der Nierenfunktion, Blutbildveränderungen, Infektionen) sowie die Verhinderung von Organkomplikationen und eine Verlängerung der Lebenszeit^[4],^[5].

In den letzten 20 Jahren konnten in der medikamentösen Therapie des MM deutliche Fortschritte mit Verlängerung der medianen Überlebensdauer von 3 auf 6 Jahre erzielt werden^[5]. Verantwortlich hierfür waren insbesondere Fortschritte in der medikamentösen Induktionstherapie, beispielsweise mit der Kombination von Proteasom-Inhibitoren, wie Bortezomib (Velcade® = V) und Immunmodulatoren, wie Lenalidomid (Revlimid® = R), mit Dexamethason (d), gefolgt von einer hochdosierten Chemotherapie mit Melphalan und nachfolgender autologer SZT sowie sich daran anschließender Erhaltungstherapie (z.B. mit Lenalidomid).

Basierend auf den Ergebnissen verschiedener klinischer Studien gilt heute als Standard in der initialen Therapie für Patienten mit neu diagnostiziertem MM die Kombination VRd gefolgt von einer autologen SZT und einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid^[5]. Zunehmend häufig verwendet werden inzwischen vor der autologen SZT „chemotherapiefreie“ Regime wie beispielsweise die Kombination von Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason mit dem gegen das CD38-Antigen auf malignen Plasmazellen gerichteten monoklonalen Antikörper Daratumumab (D), der zudem

immunmodulatorische Eigenschaften hat (D-VRd).

Aufgrund der guten Therapieergebnisse in dieser Patientenpopulation wurden jetzt am 25.1.2024 im New England Journal of Medicine erste Ergebnisse einer Zwischenanalyse einer klinischen Phase-III-Studie (PERSEUS) publiziert, die den Stellenwert von Daratumumab sowohl in der initialen als auch in der Erhaltungstherapie des MM untersuchen sollte ^[6]. Benannt wurde diese Studie nach dem berühmten Heros in der griechischen Mythologie, Sohn des Zeus und der Danaë.

Methodik: Eingeschlossen wurden insgesamt 709 Patienten im Alter von 18-70 Jahren in gutem Allgemeinzustand (Score im ECOG Performance Status 0-2 auf einer Skala von 5) mit neu diagnostiziertem MM, die für eine autologe SZT in Frage kamen. Sie erhielten nach Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder alle 28 Tage eine VRd Induktions- und Konsolidierungstherapie vor autologer SZT (VRd Gruppe; jeweils 6-tägige Zyklen: 4 als Induktion und 2 als Konsolidierung) bzw. zusätzlich in der D-VRd Gruppe subkutan Daratumumab (1.800 mg/Woche in den Zyklen 1 und 2; 1.800 mg alle 2 Wochen während der Zyklen 3-6). Innerhalb von 6 Wochen nach Abschluss der Induktionstherapie wurde die Stammzellmobilisierung entsprechend den standardisierten Protokollen in den teilnehmenden Kliniken durchgeführt. Die Randomisierung für die beiden Arme erfolgte stratifiziert entsprechend dem „International Staging System“ (ISS) nach Krankheitsstadium (I, II, III) und anhand der basierend auf zytogenetischen Befunden definierten Standard- oder Hoch-Risiko-Gruppe. Nach Abschluss der Konsolidierungstherapie erhielten alle Patienten 30-60 Tage nach autologer SZT Lenalidomid in 28-tägigen Zyklen (10-15 mg) bis zum Progress des MM oder Auftreten toxischer Nebenwirkungen. Die Patienten in der D-VRd-Gruppe erhielten zusätzlich Daratumumab subkutan (1.800 mg alle 4 Wochen) bis zum Auftreten eines Progresses des MM oder toxischer Nebenwirkungen der medikamentösen Konsolidierungstherapie.

Bei Patienten, bei denen nach 24 Monaten kein MM oder eine minimale Resterkrankung („minimal residual disease“ = MRD) nachweisbar waren, wurde Daratumumab abgesetzt und Lenalidomid zeitlich unbegrenzt weiter gegeben bis zur Progression des MM oder zum Auftreten toxischer Nebenwirkungen von Lenalidomid.

Ergebnisse: Nach einer medianen Nachbeobachtung von 47,5 Monaten war das Risiko für einen Progress der Erkrankung oder Tod in der D-VRd Gruppe signifikant geringer als in der VRd-Gruppe. Der (geschätzte) Prozentsatz von Patienten mit einem progressionsfreien Überleben nach 48 Monaten betrug in der D-VRd Gruppe 84,3% und in der VRd-Gruppe 67,7% ($p < 0,001$). Auch war der Prozentsatz für Patienten mit einem kompletten Ansprechen und MRD-negativem Ergebnis signifikant höher in der D-VRd Gruppe als in der VRd-Gruppe (87,9% versus 70,1%; $p < 0,001$). In der D-VRd-Gruppe starben 34 Patienten und in der VRd-Gruppe 44 Patienten. Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4; am häufigsten Neutro- und/oder Thrombozytopenie) traten in beiden Behandlungsgruppen bei mehr als 50% der Patienten auf. Insgesamt wurden bei 57% der mit D-VRd behandelten Patienten und bei 49,3% der mit VRd behandelten Patienten schwere Nebenwirkungen berichtet. Die zusätzliche Therapie mit subkutanem Daratumumab zu einer VRd-Induktions- und Konsolidierungstherapie in der PERSEUS-Studie wurde von den beteiligten Autoren als „significant benefit“ interpretiert aufgrund der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit neu diagnostiziertem MM, die für

eine autologe SZT in Frage kamen. Bestätigt werden somit die Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit ähnlichem Design^[7].

Diskussion: In einem Editorial zur Publikation der PERSEUS-Studie wird zu Recht darauf hingewiesen, dass es sich um positive Ergebnisse einer ersten Zwischenanalyse mit dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben handelt. Die Ergebnisse bekräftigen zwar Ergebnisse einer vorausgegangenen Phase-II-Studie mit ähnlichem Design hinsichtlich Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und Erzielen eines MRD-negativen Ergebnisses^[4]. Sie zeigen jedoch noch nicht eindeutige Ergebnisse hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens – dem heute weiterhin wichtigsten Parameter hinsichtlich der Wirksamkeit neuer Therapiestrategien – durch eine zusätzliche Therapie mit Daratumumab in der Induktions- und Konsolidierungstherapie^[4]. Das Editorial verweist auch auf weitere unbeantwortete Fragen in der aktuellen medikamentösen Therapie. Neben dem noch unklaren Stellenwert des neueren Proteasom-Inhibitors Carfilzomib anstelle von Bortezomib, der eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse beim MM bewirken könnte, betrifft dies vor allem die Frage, ob eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab über mehrere Jahre angesichts der Nebenwirkungen (neben infusionsbedingten Reaktionen vor allem Fatigue, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Fieber, Husten, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, periphere Ödeme, periphere sensorische Neuropathie und Infektion der oberen Atemwege;^[8]) und der sehr hohen Kosten dieses monoklonalen Antikörpers gerechtfertigt ist. Im Jahr 2022 betrugen die Nettokosten von Daratumumab für ambulant behandelte Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung bereits 685,13 Mio. €, und Daratumumab lag in der Liste der nach Nettokosten führenden 30 Arzneimittel aufgrund eines Anstiegs der Kosten gegenüber 2021 um 165,9 Mio. € bereits an Position 5^[9].

Fazit

Patienten mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom (MM) werden heute initial meist mit einer Kombination von Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd; Induktionstherapie) behandelt und erhalten, falls hierfür geeignet, anschließend eine autologe Blutstammzell-Transplantation, gefolgt von einer VRd-Konsolidierungstherapie und Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. In einer US-amerikanischen klinischen Phase-III-Studie wurden Patienten mit MM nach Randomisierung sowohl in der Induktions- als auch in der Konsolidierungsphase zusätzlich mit dem gegen das CD38-Antigen auf malignen Plasmazellen gerichteten monoklonalen Antikörper Daratumumab behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 47,5 Monaten war das Risiko für einen Progress der Erkrankung oder Tod in der zusätzlich mit Daratumumab (D-VRd) behandelten Gruppe signifikant geringer als in der VRd-Gruppe. Angesichts potenzieller Nebenwirkungen von Daratumumab, seiner sehr hohen Therapiekosten und möglichem Einfluss auf die Lebensqualität muss jedoch die Frage, ob und wie lange eine derartige Therapiestrategie in der Konsolidierungsphase verabreicht werden sollte, noch in weiteren klinischen Studien beantwortet werden.

Literatur

1. Gerecke, C., et al.: Dtsch. Arztebl. Int. 2016, 113, 470. ([Link zur Quelle](#))
2. AMB 2018, 52, 09. ([Link zur Quelle](#))
3. Moreau, P., und Rajkumar, S.V.: Lancet 2016, 388, 111. ([Link zur Quelle](#))
4. Stadtmauer, E.A.: N. Engl. J. Med. 2024, 390,368. ([Link zur Quelle](#))
5. AWMF: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom Version 1.0 - Februar 2022 (AWMF-Registernummer: 018/0350). ([Link zur Quelle](#))
6. Sonneveld, P., et al. (PERSEUS = Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma): N. Engl. J. Med. 2024, 390, 301. ([Link zur Quelle](#))
7. Voorhees, P.M., et al. (GRIFFIN = Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma): Lancet Haematol. 2023, 10, e825. ([Link zur Quelle](#))
8. Fachinformation DARZALEX 1800 mg Injektionslösung ([Link zur Quelle](#))
9. Ludwig, W.-D., Ganser, A., Maschmeyer, G.: Hämatologische Neoplasien und solide Tumore. In Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., Seifert, R. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2023. Springer Verlag Berlin (im Druck). ([Link zur Quelle](#))