

25. November 2019

Zulassungserweiterung für Daratumumab-Rd in der Erstlinie für nicht-transplantationsgeeignete Myelom-Patienten

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat den vollhumanen monoklonalen CD38-Antikörper Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) nun auch für die Erstlinientherapie* des Multiplen Myeloms (MM) zugelassen. Die neue Therapieoption steht ab sofort für neu diagnostizierte Patienten zur Verfügung, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (autoSCT) geeignet sind. Daratumumab-Rd ist bereits seit April 2017 für Myelom-Patienten ab der Zweitlinientherapie zugelassen. Mit D-Rd ist neben Daratumumab in Kombination mit Bortezomib (Velcade®), Melphalan und Prednison (D-VMP) ein weiteres Behandlungsregime mit dem Antikörper in der Erstlinie* einsetzbar.

Grundlage für die Zulassung ist die multizentrische, randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie MAIA (MMY3008), in der die Teilnehmer entweder Daratumumab-Rd (n=368) oder nur Rd (n=369) erhielten. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) (1).

Hohe Wirksamkeit von Daratumumab-Rd

Die Therapie mit D-Rd zeigte einen deutlichen Wirksamkeitsvorteil gegenüber der alleinigen Behandlung mit Rd. „Die Hinzunahme von Daratumumab zu Lenalidomid und Dexamethason kann eine klare Wirkverstärkung dieses Regimes erreichen“, so Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Universitätsklinikum Heidelberg. Dies belegen die wichtigsten Ergebnisse der MAIA-Studie nach einem medianen Follow-Up (FU) von 28,0 Monaten (1):

- Kaplan-Meier-Schätzung für Patienten, die nach 30 Monaten progressionsfrei am Leben waren: 70,6% unter D-Rd vs. 55,6% unter Rd. Das mediane PFS wurde in der D-Rd-Gruppe noch nicht erreicht (vs. Rd: 31,9 Monate).
- D-Rd vs. Rd: 44%ige Risikoreduktion für einen Progress oder Versterben (HR=0,56; 95%-KI: 0,43-0,73; p<0,001).
- Höhere Gesamtansprechrates (ORR) von 92,9% unter D-Rd (vs. 81,3% unter Rd; p<0,001). Davon zeigte fast die Hälfte der Patienten ein komplettes Ansprechen oder besser (CR/sCR; 47,6% im D-Rd-Arm vs. 24,9% im Rd-Arm; p<0,001).
- Tiefes Ansprechen: Drei Mal häufigeres Erreichen einer MRD-Negativität (Sensitivität 10⁻⁵) gegenüber dem Vergleichsarm (D-Rd: 24,2% vs. Rd: 7,3%; p<0,001).

Präspezifizierte Subgruppenanalyse – Überlegenheit von Daratumumab-Rd gegenüber Rd, auch bei älteren Patienten über 75 Jahren[†]

Eine vordefinierte Subgruppenanalyse des progressionsfreien Überlebens gab Hinweise darauf, dass das Daratumumab-Rd-Regime gegenüber Rd bei sechs von sieben untersuchten Subgruppen überlegen ist^{††} (1). Bei Patienten der Subgruppe ≥ 75 Jahren wurde unter D-Rd das mediane PFS noch nicht erreicht gegenüber einem medianen PFS von 31,9 Monaten unter Rd (HR=0,63; 95%-KI, 0,44-0,92) (1).

Handhabbares Sicherheitsprofil von Daratumumab-Rd

Der Anteil an Patienten, der die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) vorzeitig beendete, war

unter Daratumumab-Rd deutlich niedriger als unter Rd (7,4 % vs. 16,2 %) (1). Die häufigsten UEs von Grad 3/4 in der Gesamtpopulation waren (1):

- Neutropenie (D-Rd: 50,0% vs. Rd: 35,3%),
- Lymphopenie (15,1% vs. 10,7%)
- Anämie (11,8% vs. 19,7%) und
- Pneumonie (13,7% vs. 7,9%)

Die Infektionsrate war unter D-Rd vs. Rd leicht erhöht (1).

„Die handhabbare Verträglichkeit bei gleichzeitig überlegener Wirksamkeit zeigt sich auch daran, dass im D-Rd-Arm nur etwa halb so viele Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben wie in der Zweifachkombination“, bestätigt Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Universitätsklinikum Heidelberg.

Fazit

Mit der Zulassungserweiterung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) steht nicht-transplantationsgeeigneten Myelompatienten nun eine neue Behandlungsmöglichkeit in der Erstlinie zur Verfügung. In der Zulassungsstudie MAIA war das D-Rd-Regime hinsichtlich seiner Wirksamkeit dem Vergleichsarm Rd überlegen und wies ein handhabbares Sicherheitsprofil auf. Der Wirksamkeitsvorteil zeigte sich hier für nahezu alle der sieben untersuchten Subgruppen (1), auch bei älteren Patienten über 75 Jahren (1). Prof. Dr. Raab fasst zusammen: „Die Dreifachkombination aus Daratumumab-Rd hat im Vergleich zum Kontrollarm die Therapie deutlich verstärkt. Die Ansprechraten konnten nicht nur erhöht, sondern auch vertieft sowie das PFS verlängert werden (1).“ Die neue Einsatzmöglichkeit von D-Rd erweitert das MM-Therapiespektrum in der Erstlinie* neben D-VMP^{††} um eine zusätzliche Daratumumab-Behandlungsoption.

* für nicht-transplantationsgeeignete Myelompatienten

† Mit Ausnahme der Subgruppe von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

‡ Vordefinierte Subgruppen: Alter (75 < Jahre; ≥ 75 Jahre), ECOG-Status, ISS-Erkrankungsstadium, Zytogenetisches Profil, Kreatinin-Clearance zur Baseline, Leberfunktion zur Baseline, Art der messbaren Erkrankung

‡‡ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib (Velcade[®]), Melphalan und Prednison

Quelle: Janssen-Cilag

Literatur:

(1) Facon T et al. *N Engl J Med* 2019; 380:2104-2115