

27. Januar 2020

---

## Multiples Myelom: Zulassungserweiterung für Daratumumab-VTd im Transplant-Setting

**Der vollhumane, monoklonale CD38-Antikörper Daratumumab (Darzalex®) von Janssen ist erstmalig auch im Transplant-Setting des Multiplen Myeloms (MM) verfügbar. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Zulassungserweiterung von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib (Velcade®), Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem MM erteilt, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind.**

Grundlage für die Zulassung ist die zweiteilige, randomisierte, offene und aktiv kontrollierte Phase-III-Studie CASSIOPEIA (1). Die Patienten (n=1.085) erhielten vor der Stammzelltransplantation bis zu 4 Zyklen D-VTd im Daratumumab-Arm (n=543) gegenüber bis zu 4 Zyklen VTd im Kontrollarm (n=542) sowie jeweils 2 Zyklen Konsolidierungstherapie nach der Stammzelltransplantation (1). Der primäre Endpunkt des ersten Teils der Studie war das stringent komplette Ansprechen (sCR) 100 Tage nach der Stammzelltransplantation. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten u.a. der Patientenanteil mit negativem MRD\*-Status nach der Konsolidierung, der Anteil an Patienten mit einem kompletten Ansprechen (CR) oder besser nach der Konsolidierung sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) seit der ersten Randomisierung. In einem zweiten Teil der Studie wird derzeit untersucht, ob eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab den erzielten Effekt vertiefen kann (1).

### **Tiefes Ansprechen mit Daratumumab-VTd**

Die Therapie mit Daratumumab-VTd war der alleinigen Gabe von VTd 100 Tage nach der ASZT überlegen: 29% der mit D-VTd behandelten Patienten erzielten zu diesem Zeitpunkt ein tiefes Ansprechen in Form einer sCR nach der Konsolidierung (vs. 20% unter VTd; Odds Ratio (OR) 1,6; 95%-KI: 1,21-2,12; p=0,001). Der Anteil der Patienten, die mindestens eine CR oder besser erreichten, war mit 39% unter D-VTd signifikant verbessert (p<0,0001) gegenüber VTd (26%) (1).

„In der CASSIOPEIA-Studie konnte gezeigt werden, dass sich das tiefe Ansprechen in Form der MRD-Negativität, ein streng prognostischer Marker, von Daratumumab-VTd zu VTd signifikant steigern konnte“, so der Hämatologe Dr. med. Clemens Müller-Naendrup, Olpe. Der Anteil an Patienten, die eine MRD-Negativität (Sensitivität 10-5) nach der Konsolidierung erreichten, war unter D-VTd 1,5-fach höher als unter VTd (64% vs. 44 %; p<0,0001)\*\* (1).

### **Signifikanter PFS-Vorteil von D-VTd vs. VTd**

Es ergab sich ein signifikanter PFS-Vorteil im D-VTd-Arm gegenüber VTd seit der ersten Randomisierung\*\*\*. Das Risiko für einen Progress oder Versterben wurde unter D-VTd gegenüber VTd mehr als halbiert (HR=0,47; 95%-KI: 0,33-0,67; p<0,0001). Das mediane PFS wurde in beiden Armen noch nicht erreicht (1).

### **Präspezifizierte Subgruppenanalyse: D-VTd auch bei Subgruppen wirksam**

„Alle in der Studie untersuchten Subgruppen können grundsätzlich für eine D-VTd-Behandlung infrage kommen“, erläutert Müller-Naendrup. Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse der CASSIOPEIA-Studie gab Hinweise darauf, dass der höhere Anteil an Patienten mit einer sCR unter D-VTd vs. VTd über nahezu alle Subgruppen hinweg konsistent war\*\*\*\*. Das Erreichen eines stringent kompletten Ansprechens war mit einem verlängerten PFS assoziiert. Der PFS-Vorteil war darüber hinaus entlang der Subgruppen mit den Baseline-Charakteristika

konsistent. Hinsichtlich der MRD-Negativität gab es unter D-VTd gegenüber der Vergleichstherapie in allen Subgruppen Hinweise auf eine Überlegenheit des Daratumumab-Regimes (1).

### **Bekanntes Verträglichkeitsprofil von Daratumumab-VTd**

Unerwünschte Ereignisse waren klinisch handhabbar und konsistent mit den bekannten Sicherheitsprofilen von Daratumumab und VTd. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Grad 3/4 in der Gesamtpopulation waren (1):

- Neutropenie (D-VTd: 28% vs. VTd: 15%)
- Lymphopenie (17% vs. 10%)
- Stomatitis (13% vs. 16%) und
- Thrombozytopenie (11% vs. 7%).

Unter D-VTd traten gegenüber VTd insgesamt mehr Infektionen aller Grade auf (65% vs. 57%), jedoch war die Inzidenz von Grad 3/4-Infektionen in beiden Armen ähnlich (D-VTd: 22% vs. VTd: 20%). 17% der Studienteilnehmer brachen die D-VTd-Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig ab im Vergleich zu 8% unter VTd (1).

### **Fazit**

CASSIOPEIA ist die erste große Phase-III-Studie, in der demonstriert werden konnte, dass der CD38-Antikörper in Kombination mit VTd (Daratumumab-VTd) auch in der Transplantationssituation die Tiefe des Ansprechens (sCR und MRD-Negativität) ebenso wie das progressionsfreie Überleben verbessern kann. Das Sicherheitsprofil war handhabbar und konsistent zu den bereits bekannten Verträglichkeitsprofilen von Daratumumab und VTd. Mit der Zulassung von D-VTd ist neben Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP)\*\*\*\*\* ein weiteres Behandlungsregime mit dem Antikörper, nun auch im Transplant-Setting, in der Erstlinientherapie einsetzbar.

\* minimale Resterkrankung

\*\* Gemessen mittels multiparametrischer Durchflusszytometrie (MFC).

\*\*\* Basierend auf einer umgekehrten Gewichtung der Wahrscheinlichkeit.

\*\*\*\* Mit Ausnahme der Patienten mit hohem zytogenetischen Risikoprofil oder ISS-Erkrankungsstadium III.

\*\*\*\*\* für nicht-transplantationsgeeignete Patienten

Quelle: Janssen

### **Literatur:**

(1) Moreau P et al. Lancet 2019; 394: 29-38.