

05. Mai 2020

Multiples Myelom: CHMP-Empfehlung für die subkutane Darreichungsform von Daratumumab

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) empfiehlt die Zulassungserweiterung des vollhumanen monoklonalen CD38-Antikörpers Daratumumab als subkutane Injektion bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM). Die neue subkutane Darreichungsform (SC) von Daratumumab ist in allen zugelassenen Indikationen des Antikörpers anwendbar.*

Subkutane Gabe von Daratumumab gegenüber IV nicht unterlegen

Die Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Darreichungsform von Daratumumab war Gegenstand mehrerer klinischer Studien. In der randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie COLUMBA (MMY3012) (1) wurden die Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheit von Daratumumab SC, koformuliert mit der rekombinanten humanen Hyaluronidase PH20 (rHuPH20), im Vergleich zur bisher zugelassenen intravenösen Darreichungsform (IV) bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom untersucht (1). Die beim ASH 2019 präsentierten aktuellen COLUMBA-Daten unterstreichen, dass die subkutane Darreichungsform in der Monotherapie der IV-Gabe in punkto Wirksamkeit (vergleichbares Gesamtansprechen zwischen SC und IV: 43,3% vs. 39,4%) und Pharmakokinetik nicht unterlegen ist (2).

Sicherheitsprofil der SC-Gabe

Es zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen den beiden Applikationsformen, wobei die IRR-Rate unter der subkutanen Applikation signifikant geringer war als unter der intravenösen Gabe (12,7% vs. 34,5%; $p < 0,0001$) (2). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von IRRs betrug unter Daratumumab SC 3,6 Stunden und bei IV-Gabe 1,5 Stunden. Die meisten IRRs traten bei der ersten Anwendung auf (2). Unter der subkutanen Gabe waren Reaktionen an der Einstichstelle (ISRs: Injection side reactions) zu beobachten. ISRs traten bei 6,9% der SC-Patienten auf (2).

Applikationsdauer und Fixdosis von Daratumumab SC

Die mediane Infusionszeit betrug unter Daratumumab IV bei der Anfangsdosis 421 Minuten (7 Stunden), bei der zweiten Gabe 255 Minuten (4,3 Stunden) sowie bei nachfolgenden Verabreichungen 205 Minuten (3,4 Stunden). Demgegenüber belief sich die durchschnittliche Infusionszeit bei der subkutanen Gabe auf jeweils 5 Minuten (2). Daratumumab SC wird mit 1.800 mg als Fixdosis verabreicht. Grundlage hierfür sind die Ergebnisse der Phase-Ib-Studie PAVO (3).

Patientenzufriedenheit

Die COLUMBA-Studiendaten wiesen auf eine erhöhte Zufriedenheit der Patienten (sekundärer Endpunkt) im Vergleich zur intravenösen Gabe hin (2). Die Patient-reported-outcome-Daten wurden mittels Fragebogen, einem modifizierten Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ), erhoben (4).

Fazit

Die Daten der COLUMBA-Studie haben ergeben, dass die subkutane Darreichungsform von Daratumumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der bisher zugelassenen intravenösen Applikation nicht unterlegen ist. Im Falle der Zulassung wird Daratumumab der erste monoklonale Antikörper sein, der in Europa für die subkutane Verabreichung bei Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen wird.

Die positive Einschätzung des CHMP wird nun durch die Europäische Kommission überprüft.

Daratumumab als subkutane Darreichungsform ist in der EU bislang nicht zur Behandlung bei Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen.

* Daratumumab ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind; in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) oder Bortezomib und Dexamethason (D-Vd) für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben; als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Quelle: Janssen-Cilag

Literatur:

(1) Mateos MV et al. *Lancet Haematol.* 2020;pii:S2352-3026(20)30070-3 (Epub ahead of print).

(2) Usmani SZ et al. *Randomized, Open-label, Non-inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: COLUMBA Update.* Poster 1865 presented at ASH 2019; 7-10 December, 2019, Orlando, Florida.

(3) Chari A et al. *Subcutaneous Daratumumab (DARA) in Patients (Pts) With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Part 2 Update of the Open-label, Multicenter, Dose-escalation Phase 1b Study (PAVO).* Poster 8013 presented at ASCO 2018; 1-5 June, 2018, Chicago, Illinois.

(4) Usmani SZ et al. *Greater Treatment Satisfaction in Patients Receiving Subcutaneous Versus Intravenous Daratumumab for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: COLUMBA.* Poster SP-084 presented at IMW 2019; 12-15 September, 2019, Boston, Massachusetts.