

08. Juni 2020

Multiples Myelom: Zulassungserweiterung für subkutane Gabe von Daratumumab

Der vollhumane, monoklonale CD38-Antikörper Daratumumab (Darzalex[®]) ist bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM) jetzt auch als subkutane Injektion (SC) anwendbar. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Zulassungserweiterung von Daratumumab SC in allen zugelassenen Indikationen des Antikörpers erteilt. Die Zulassung erfolgte auf Basis mehrerer klinischer Studien, in denen u.a. Daratumumab SC gegenüber der bisher zugelassenen intravenösen Applikationsweise (IV) sowohl in der Monotherapie als auch in Kombinationsregimen untersucht wurde.

Nicht-Unterlegenheit von Daratumumab SC gegenüber IV

In der randomisierten, multizentrischen und offenen Phase-III-Studie COLUMBA (1) wurde Daratumumab SC mit der intravenösen Applikationsform in der Monotherapie verglichen. Untersucht wurden die Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheit von Daratumumab SC, koformuliert mit der rekombinanten humanen Hyaluronidase PH20 (rHuPH20) gegenüber Daratumumab IV. Daten vom ASH-Kongress 2019 mit einem verlängerten medianen Follow-Up von 13,7 Monaten zeigten ein vergleichbares Gesamtansprechen (ORR; co-primärer Endpunkt) zwischen SC und IV: 43,3% vs. 39,4 % (2). Zudem gaben die präsentierten ASH-Daten Hinweise auf eine vergleichbare Wirksamkeit in allen Subgruppen, einschließlich der unterschiedlichen Körpergewichtsgruppen (2).

Sicherheitsprofil

Die auf dem ASH 2019 vorgestellten Daten mit einem verlängerten Follow-Up demonstrieren ein vergleichbares Sicherheitsprofil der beiden Applikationsformen, wobei die Rate an infusionsbedingten Reaktionen (IRR) aller Grade unter Daratumumab SC mit 12,7% signifikant geringer war gegenüber IV mit 34,5% ($p < 0,0001$) (2). Die meisten IRRs zeigten sich bei der ersten Anwendung und waren mild. Unter Daratumumab SC vs. IV traten keine Ereignisse vom Grad 4 oder 5 auf (2). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von IRRs betrug unter Daratumumab SC 3,6 Stunden gegenüber 1,5 Stunden bei der IV-Gabe. Die meisten IRRs traten bei der ersten Anwendung auf. In der SC-Patientengruppe konnten Reaktionen an der Einstichstelle (ISRs: Injection side reactions) auftreten. Diese waren bei 6,9% der SC-Patienten zu beobachten (2).

Infusionszeit

Durch die subkutane Gabe von Daratumumab reduzierte sich die Applikationsdauer auf etwa 5 Minuten im Vergleich zu mehreren Stunden bei Daratumumab IV. Die mediane Infusionszeit betrug unter Daratumumab IV bei der Anfangsdosis 421 Minuten (7 Stunden), bei der zweiten Applikation 255 Minuten (4,3 Stunden) und bei nachfolgenden Verabreichungen 205 Minuten (3,4 Stunden) (2).

Pharmakokinetik von Daratumumab SC als Fixdosis

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, offenen Phase-Ib-Dosisfindungsstudie PAVO führten zur Formulierung von Daratumumab SC als 1.800 mg Fixdosis. Die Studiendaten zeigten eine langsamere systematische

Absorption von 1.800 mg Daratumumab SC im Vergleich zur IV-Gabe (16 mg/kg) (3). Daratumumab SC 1.800 mg erreicht einen ähnlichen oder höheren maximalen Talspiegel verglichen mit der IV-Gabe bei Zyklus 3 an Tag 1 (3).

Patientenzufriedenheit unter Daratumumab SC

Die COLUMBA-Studiendaten wiesen auf eine verbesserte Zufriedenheit der Patienten (sekundärer Endpunkt) gegenüber der intravenösen Gabe hin (2). Die Patient-reported-outcome-Daten wurden in Form eines Fragebogens, einem modifizierten Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ), erhoben (4).

Fazit

Daratumumab ist der erste monoklonale Antikörper in Europa, der für die subkutane Verabreichung bei Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen ist. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie COLUMBA zeigten, dass die subkutane Darreichungsform von Daratumumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der bisher zugelassenen intravenösen Gabe nicht unterlegen ist. Dies gilt auch für alle untersuchten Subgruppen, einschließlich der unterschiedlichen Gewichtsgruppen. Die IRR-Rate aller Grade war unter Daratumumab SC vs. IV signifikant verringert. Zudem kann sich die Patientenzufriedenheit unter Daratumumab SC gegenüber IV verbessern (2).

Quelle: Janssen

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.