

07. Juli 2020

Leichtketten-Amyloidose: Signifikant höhere CR unter Kombinationstherapie mit Daratumumab

Auf dem virtuellen 25. Jahreskongress der European Hematology Association (EHA) wurden die Ergebnisse der ersten randomisierten Phase-III-Studie ANDROMEDA zur Untersuchung der subkutanen (SC) Formulierung des vollhumanen, monoklonalen CD38-Antikörpers Daratumumab (Darzalex®) für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter Leichtketten-Amyloidose (AL) präsentiert (1). Die Studiendaten zeigten, dass Daratumumab SC in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (D-CyBorD) im Vergleich zu CyBorD zu einer signifikant höheren hämatologischen kompletten Ansprechrates (CR) führte (1). Zudem verzögerte die Behandlung mit D-CyBorD den Zeitpunkt bis zu einer schweren Organschädigung, zu einer hämatologischen Progression oder zum Tod und verbesserte das ereignisfreie Überleben (1). Das Sicherheitsprofil der Kombination entsprach dem von Daratumumab SC oder CyBorD allein (1).

Erste Ergebnisse der subkutanen Formulierung von Daratumumab-CyBorD

Die ANDROMEDA-Studie schloss 388 Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose mit messbarer hämatologischer Erkrankung und einem oder mehreren betroffenen Organen ein. Der primäre Endpunkt ist das hämatologische komplette Ansprechen (CR) der Intention-To-Treat Population (ITT) (1).

Deutlich höheres Ansprechen

Die Ergebnisse der Studie mit einem medianem Follow-Up von 11,4 Monaten zeigten, dass die hämatologische CR-Rate unter Daratumumab-CyBorD mit 53% signifikant höher war im Vergleich zu 18% unter CyBorD (Odds Ratio, OR=5,1; 95%-KI: 3,2-8,2; $p < 0,0001$) (1). Darüber hinaus erreichten Patienten, die D-CyBorD erhielten, signifikant höhere Raten des hämatologischen Gesamtansprechens (ORR; 92% vs. 77%) und des sehr guten partiellen Ansprechens oder besser (\geq VGPR; 79% vs. 49%) als Patienten, die CyBorD erhielten (OR=3,8; $p > 0,0001$) (1). Unter D-CyBorD betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen auf \geq VGPR/CR 17/60 Tage im Vergleich zu dem CyBorD-Arm, dessen mediane Zeit bis \geq VGPR/CR 25/85 Tage betrug (1).

Verbessertes ereignisfreies Überleben

Die 6-monatige Organansprechrates war bei Patienten, die mit D-CyBorD im Vergleich zu CyBorD behandelt wurden, sowohl bei kardialem (42% vs. 22%; $p = 0,0029$) als auch bei renalem Ansprechen (54% vs. 27%; $p < 0,0001$) fast doppelt so hoch (1). Des Weiteren verzögerte die Behandlung mit D-CyBorD den Zeitpunkt bis zu einer schweren Organschädigung (MOD), zu einer hämatologischen Progression oder zum Tod (MOD-PFS; HR=0,58; 95 %-KI: 0,37-0,93; $p = 0,0230$) und verbesserte das ereignisfreie Überleben (MOD-EFS; HR=0,40; 95%-KI 0,28-0,57; $p < 0,0001$) auf Basis der MOD-PFS-Kriterien bis zum Beginn der nächsten Therapie (1).

UEs

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen der Grade 3 und 4, die bei mehr als 5% der Patienten des D-CyBorD-Armes im Vergleich zum CyBorD-Arm auftraten, gehörten Lymphopenie (13% vs. 10%),

Lungenentzündung (8% vs. 4%), Diarrhöe (6% vs. 4%), Herzinsuffizienz (6% vs. 5%), Neutropenie (5% vs. 3%), Synkopen (5% vs. 6%), periphere Ödeme (3% vs. 6%) und Anämien (4% vs. 5%) (1). Die ANDROMEDA-Studie zeigte, dass Daratumumab SC eine niedrige Rate an verabreichungsbedingten Reaktionen (ARR) aufwies (1). Systemische ARR im D-CyBorD-Arm traten bei 14 Patienten (7%) auf, wobei es sich ausschließlich um Reaktionen ersten und zweiten Grades handelte und die meisten während der ersten Verabreichung auftraten. Insgesamt kam es zu 56 Todesfällen in beiden Behandlungsarmen (D-CyBorD, n=27; CyBorD, n=29) (1).

Fazit

Daratumumab hat sich seit 2016 als erster vollhumaner, monoklonaler Antikörper bereits in der Myelomtherapie bewährt und ist in dieser Indikation mittlerweile über alle Linien einsetzbar (2). Erstmals wurden nun beim virtuellen EHA-Kongress Daten der randomisierten Phase-III-Studie ANDROMEDA zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose mit der subkutanen Formulierung von Daratumumab (Darzalex[®]) in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason präsentiert. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass D-CyBorD zu einem tieferen und schnelleren hämatologischen Ansprechen bei AL-Amyloidose führen kann im Vergleich zu CyBorD. Das Sicherheitsprofil der Kombination war konsistent zu dem von Daratumumab SC oder CyBorD (1).

Daratumumab SC in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason ist in Deutschland nicht für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose zugelassen.

Quelle: Janssen

Literatur:

(1) Kastritis, E. et al. Subcutaneous Daratumumab + Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone (CyBorD) in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Primary Results from the Phase 3 ANDROMEDA Study [LBA]. Oral presentation presented at European Hematology Association 2020 Annual Congress.

(2) Aktuelle Darzalex[®]-Fachinformation, Stand 06/20.