

06. März 2017

Multiples Myelom: CHMP-Empfehlung für Daratumumab als Kombinationstherapie ab der Zweitlinie

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Zulassungserweiterung des vollhumanen monoklonalen Antikörpers Daratumumab (Darzalex[®]) empfohlen. Diese bezieht sich auf den Einsatz von Daratumumab als Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie.

Die Empfehlung der Zulassungserweiterung basiert auf den randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studien MMY3003 (POLLUX, n=569), veröffentlicht im The New England Journal of Medicine im Oktober 2016,¹ und MMY3004 (CASTOR, n=498), ebenfalls veröffentlicht im The New England Journal of Medicine im August 2016 (2). In diesen Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in Kombination mit dem Immunmodulator Lenalidomid und Dexamethason (POLLUX; DRd, n=286) (1) beziehungsweise in Kombination mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib und Dexamethason (CASTOR; DVd, n=251) (2) mit Rd oder Vd allein (Rd, n=283 bzw. Vd, n=247) bei Patienten mit Multiplem Myelom verglichen. Die Patienten beider Studien hatten mindestens eine vorangehende Therapie erhalten. Primärer Endpunkt war jeweils das progressionsfreie Überleben (PFS) (1,2).

Ergebnisse der POLLUX-Studie zur Wirksamkeit von Daratumumab + Rd (DRd) nach einem medianen Follow-Up von 17,3 Monaten (3):

- Signifikant höhere 18-Monats-PFS-Rate von 76% im Vergleich zu Rd (49%; $p < 0,0001$)
- Signifikant weniger Fälle von Progression oder Tod ($HR=0,37$; 95%-KI: 0,28-0,50; $p < 0,0001$)
- Signifikant höhere Gesamtansprechrates (ORR) von 93% (vs. 76% [$p < 0,0001$]; stringente komplette Remission [sCR]: 23% vs. 8%; komplette Remission [CR]: 23% vs. 12%)
- Unter DRd waren vier Mal mehr Patienten MRD-negativ verglichen mit Patienten der Kontrollgruppe (DRd: 24,8% vs. Rd: 5,7% [$p < 0,0001$])

Ergebnisse der CASTOR-Studie zur Wirksamkeit von Daratumumab + Vd (DVd) nach einem medianen Follow-Up von 13 Monaten (4):

- Signifikant längeres medianes PFS (DVd: nicht erreicht vs. Vd: 7,1 Monate)
- Signifikante Reduktion des Risikos für einen Progress oder Tod um 67% ($HR=0,33$; 95%-KI: 0,26-0,43; $p < 0,0001$)
- Signifikant höhere ORR von 84% (vs. 63% [$p < 0,0001$]; sCR: 7% vs. 2%; CR: 19% vs. 8%)
- Unter DVd waren vier Mal mehr Patienten MRD-negativ verglichen mit Patienten der Kontrollgruppe (DVd: 10,4% vs. Vd: 2,4% [$p < 0,01$])

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Grad 3/4, die unter DRd bzw. DVd auftraten (bei beiden $> 10\%$), waren Neutropenie (53% bzw. 13%), Thrombozytopenie (13% bzw. 45%) und Anämie (14% bzw. 15%) (3,4). Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) traten unter DRd bei 47,7% und unter DVd bei 45,3% der Patienten auf. Diese waren meist von Grad 1/2 und traten vorwiegend während der ersten Infusion auf (1,2).

Daratumumab wurde bereits im Mai 2016 als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten,

zugelassen (5). Die positive Einschätzung des CHMP wird nun durch die Europäische Kommission überprüft.

Daratumumab ist in Deutschland noch nicht als Kombinationstherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom, die eine vorangehende Therapie erhalten haben, zugelassen

Quelle: Janssen-Cilag GmbH

Literatur:

(1) Dimopoulos MA et al. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319-1331

(2) Palumbo MD et al. *N Engl J Med* 2016;375(8):754-766

(3) Usmani S et al. oral presentation, ASH 2016, San Diego, CA, USA, Abstract #1151

(4) Mateos MV et al. oral presentation, ASH 2016, San Diego, CA, USA, Abstract #1150

(5) Aktuelle Darzalex[®] -Fachinformation