

11. Juli 2019

ICARIA-MM: Positive Daten zu Isatuximab beim Multiplen Myelom

Die Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) ist in den vergangenen Jahren durch zahlreiche neue Substanzen bereichert worden. Mit Isatuximab wird derzeit ein weiterer Anti-CD38-Antikörper in verschiedenen Therapielinien evaluiert.

Nicht nur für die Erstlinientherapie, sondern auch für die Salvagetherapie rezidivierender und refraktärer Patienten stehen heute verschiedene Optionen zur Verfügung, deren Auswahl sich nach den in der ersten Linie eingesetzten Regimen richtet, erklärte Prof. Dr. Kwee Yong, London. Außerdem sind patienteneigene Faktoren wie Komorbiditäten, Performance-Status und Knochenmarkreserve zu berücksichtigen. Die Rezidivtherapie sollte individuell in Abhängigkeit von Laborparametern, Aggressivität und Verlauf der Erkrankung sowie Ansprechen auf die Vortherapie initiiert werden, unterstrich Prof. Dr. Igor-Wolfgang Blau, Berlin.

Mit den monoklonalen Antikörpern hat eine neue Wirkklasse Eingang in die MM-Therapie gefunden. Sie eröffnen laut Yong neue Möglichkeiten, da sie generell gut verträglich sind, ihre Toxizitäten nicht mit bisherigen Substanzen überlappen und synergistische Effekte bei Kombination mit zugelassenen Wirkstoffen zu erwarten sind.

Nach einer Vortherapie mit Proteasom-Inhibitoren (PI) und Lenalidomid hat sich das Regime mit Pomalidomid/Dexamethason (Pd) als wichtiges Backbone für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM erwiesen, berichtete Prof. Dr. Katja Weisel, Hamburg. Als attraktiv wertete sie die zusätzliche Gabe einer dritten Substanz zu Pd, um Effektivität der Therapie und Ansprechdauer weiter zu verbessern. So zeigte die Tripeltherapie mit Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason in frühen klinischen Studien bei Lenalidomid-refraktären Patienten eine vielversprechende Aktivität (1).

Multiple Wirkmechanismen von Isatuximab

ICARIA-MM ist die erste Phase-III-Studie, bei der ein Anti-CD38-Antikörper zusätzlich zum Pd-Backbone verabreicht wird, informierte Prof. Dr. Paul Richardson, Boston. Es handelt sich um Isatuximab, das gegen ein spezifisches Epitop des CD38-Moleküls gerichtet ist und neben Antikörper-abhängiger zellulärer Zytotoxizität, Komplement-abhängiger Zytotoxizität und Antikörper-abhängiger zellulärer Phagozytose auch zu Immunmodulation und direkter Apoptose führt sowie die Ektoenzym-Aktivität von CD38 unterbindet.

ICARIA-MM umfasste 300 MM-Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, die randomisiert einer Therapie mit dem Pd-Regime allein oder mit Pd + Isatuximab (Isa-Pd) bis zum Progress zugeteilt wurden (2). Richardson bezeichnete das Studienkollektiv aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko und mit Nierenfunktionsstörungen als repräsentativ für den klinischen Alltag. Im Median hatten die Teilnehmer bereits 3 Vortherapien erhalten; alle waren mit Lenalidomid und PI vorbehandelt. „Fast drei Viertel der Patienten waren doppelt refraktär gegenüber Lenalidomid und Bortezomib“, betonte Blau.

Positiver Trend beim Gesamtüberleben

In der unabhängigen Auswertung erwies sich die Therapie mit Isa-Pd im Vergleich zum Kontrollarm als signifikant überlegen: Das progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) war gegenüber Pd allein fast verdoppelt (11,53 vs. 6,47 Monate; HR=0,596; p=0,001). In Subgruppenanalysen zeichnete sich die Isa-basierte Therapie unabhängig von Nierenfunktion, zytogenetischem Risiko, R-ISS (revised International Staging System)-Stadium

und Ansprechen auf Lenalidomid oder PI durch eine höhere Effektivität aus. Zudem resultierte die Isatuximab-Zugabe in einer signifikanten Verbesserung von Ansprechen und Remissionstiefe: Die Response-Rate stieg von 35,3% im Pd-Arm auf 60,4% ($p < 0,0001$), die Rate an kompletten Remissionen (CR) und stringenten CR (sCR) wurde verdoppelt (2,0% vs. 4,5%). Als vielversprechend bezeichnete Richardson zudem die Tatsache, dass sich bereits ein positiver Trend beim Gesamtüberleben (OS) zugunsten von Isa-Pd abzeichnet: Die 1-Jahres-Rate stieg von 63% mit Pd allein auf 72%. Der OS-Median ist in beiden Armen noch nicht erreicht. Darüber hinaus verbesserte die zusätzliche Isa-Gabe bei niereninsuffizienten Patienten die Nierenfunktion.

Die zusätzliche Antikörper-Gabe wurde insgesamt gut vertragen; unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht registriert. Infusionsreaktionen traten überwiegend nur bei der ersten Gabe auf; verzögerte Reaktionen wurden nicht beobachtet. Für die gute Verträglichkeit des Isa-Regimes spricht laut Richardson auch die Tatsache, dass die Lebensqualität in beiden Studienarmen auf gleichem Niveau stabil blieb.

Dr. Katharina Arnheim

Quelle: Symposium "Management of relapsed and refractory Multiple Myeloma with novel Antibody-based Regimens: An Interactive Conversation with the Experts" und Meet the Expert "Die Kombitherapie des Multiplen Myeloms mit Anti-CD38-Antikörpern: Erste Daten der Phase-III-Studie ICARIA" im Rahmen des 24th Congress of EHA, Amsterdam, 13. Juni 2019; Veranstalter: Sanofi Genzyme

Literatur:

(1) Richardson P et al. *Leukemia* 2017; 31: 2695-2701.

(2) Richardson PG et al. *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl): Abstr. 8004.