

03. März 2021

MM: Einsatzmöglichkeiten von Isatuximab in den verschiedenen Krankheitsstadien

Der CD 38-Antikörper Isatuximab (Sarclisa[®]) ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason seit 1. Februar 2021 zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms (rrMM) bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Parallel wird Isatuximab in der Erstlinientherapie weiterentwickelt sowie für die Therapie des Smoldering MM.

Für die Behandlung des Multiplen Myeloms gibt es zahlreiche Therapieoptionen. Allerdings sind nach 2 Vortherapien fast alle Patienten Lenalidomid-refraktär und das Problem bestehe darin, dass die meisten Rezidivtherapien auf Lenalidomid basieren, sagte Dr. Hans Salwender, Hamburg. Eine Lenalidomid-freie Standardrezidivtherapie ist die Kombination Pomalidomid/Dexamethason (Pd). In der Phase-III-Studie ICARIA-MM (1) konnte gezeigt werden, dass durch die Hinzunahme von Isatuximab zu Pd (Isa.Pd) bei Patienten mit rrMM das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant um ca. 5 Monate verlängert werden kann im Vergleich zu Pd (11,53 vs. 6,47 Monate, HR=0,596; p=0,001).

Alle Patienten in der ICARIA-MM-Studie hatten mindestens zwei Vortherapien einschließlich Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI) erhalten. Im Median hatten die Patienten bereits 3 Vortherapien und über die Hälfte war mit einer Hochdosistherapie behandelt worden. Über 90% waren Lenalidomid-refraktär und über 70% PI-refraktär.

Insbesondere profitierten Lenalidomid-refraktäre Patienten von Isatuximab sowie Patienten, die Lenalidomid als letzte Therapie erhalten hatten (HR=0,59 bzw. 0,50), berichtete Salwender. Auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hatten einen Vorteil von der Zugabe von Isatuximab zu Pd (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²: HR 0,58; <60 ml/min/1,73 m² HR=0,50). Patienten mit Hochrisikozytogenetik und Patienten mit Standardrisikogenetik profitierten gleichermaßen (HR 0,66 bzw. 0,62). Die Gesamtansprechrate war mit Isa-Pd gegenüber Pd fast verdoppelt (ORR 60,4% vs. 35,3%; p<0,0001). Die Rate der CR/sCR im Isa-Pd-Arm wirkt mit 4,5% niedrig, wobei zu berücksichtigen sei, dass der monoklonale Antikörper Isatuximab mit der M-Proteinmessung interferiert, erklärte Salwender. Patienten mit einer CR würden sich damit in der Gruppe der VGPR „verbergen“, die mit der Dreierkombination sehr deutlich größer ist als mit Pd (27,3% vs. 6,5%).

Im Standardarm (Pd) hatten mehr Patienten die Therapie abgebrochen als im Isa-Pd-Arm (74,5% vs. 56,5%), dies in erster Linie wegen eines Progresses. Auffallend ist laut Salwender aber auch, dass mehr Patienten im Pd-Arm als im Isa-Pd-Arm wegen Nebenwirkung abgebrochen haben, was für die gute Verträglichkeit der Dreierkombination spricht.

Bei den schwierig zu behandelnden älteren und gebrechlichen („frail“) Patienten zeichnete sich mit der Dreierkombination ebenfalls ein Benefit ab (2). Das mediane PFS der „frail“-Patienten lag im Isa-Pd-Arm bei 9,0 Monaten vs. 4,5 Monate im Pd-Arm (HR=0,81; p=0,4928). Bei Patienten aus der Gruppe „fit/intermediate“ betrug es 12,7 vs. 7,4 Monate (HR=0,49; p=0,0004). Therapieabbrüche waren bei gebrechlichen Patienten nicht vermehrt mit Isa-Pd aufgetreten.

Ausblick

Das Multiple Myelom ist nach wie vor eine unheilbare Krankheit, die durch einen typischen Verlauf charakterisiert ist. Vorläufer ist immer ein asymptomatisches Stadium, das oft nicht erkannt wird bis es symptomatisch und behandlungsbedürftig ist. Nach der Erstlinientherapie des symptomatischen MM folgt eine längere rezidivfreie Zeit, später treten Rezidive in immer kürzeren Abständen auf. In den verschiedenen Krankheitsstadien gibt es Einsatzmöglichkeiten von Isatuximab, über die Prof. Katja, Hamburg berichtete.

In der Phase-III-Studie ITHACA wird Isatuximab in Lenalidomid und Dexamethason (Isa-Rd) bei Patienten mit Hochrisiko Smoldering Multiplen Myelom (SMM) untersucht. Nach einer Run-in-Phase mit Isa-Rd folgt einer Erhaltungstherapie mit Isatuximab. Danach werden die Patienten 1:1 randomisiert und erhalten Isa-Rd gefolgt von Isatuximab oder Rd. Die Hoffnung besteht, dass mit der Kombination aus Isa-Rd nicht nur der Beginn der symptomatischen Erkrankung verzögert werden, sondern möglicherweise auch die Eradikation des SMM gelingen könnte, sagte Weisel.

Ziel der Phase-III-Studie GMMG H7 ist die Evaluation des Nutzens einer zusätzlichen Isatuximab-Gabe zu einer VRd Induktion im Vergleich zu VRd gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Isa-R vs. R nach Hochdosistherapie und allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM (NCT03617731).

Die Phase-III-Studie IMROZ (3) untersucht ebenfalls die Kombination Isa-VRd vs. VRd bei neu diagnostizierten Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind.

In die CONCEPT-Studie der GMMG (NCT03104842) sind neu diagnostizierte Patienten mit Hochrisiko MM eingeschlossen. Eingesetzt wird hier Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-KRd). Die Ergebnisse der ersten 50 Patienten wurden auf dem ASCO 2020 präsentiert (4). Alle Patienten hatten auf die Induktionstherapie angesprochen, berichtete Weisel.

Bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom verringerte in der Phase-III-Studie IKEMA (4) die Kombination Isa-Kd gegenüber der Standardtherapie aus Kd das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod um 47% (HR=0,531; 99% KI: 0,318-0,889; p=0,0007). Eingeschlossen waren in IKEMA Patienten mit 1-3 Vortherapien. Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Interimsanalyse war das mediane PFS im Isa-Kd-Arm noch nicht erreicht, mit dem Kd-Schema betrug es 19,15 Monate. Mit Isa-Kd wurde ein tieferes Ansprechen als mit Kd erreicht. Eine MRD-Negativität wurde in der Gesamtstudie (ITT- Population) bei 29,6% der mit der Isatuximab-Kombinationstherapie und bei 13% der mit Kd behandelten Patienten beobachtet. Der Vorteil von Isa-Kd bestand in zahlreichen Subgruppen einschließlich derer für die ein hoher Bedarf an neuen effektiven Therapien besteht wie z.B. ältere Patienten, Patienten mit Hochrisikozytogenetik und Niereninsuffizienz. Die Daten für das Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse noch nicht reif. Weisel bezeichnete IKEMA als eine sehr wichtige Studie, da fast alle Patienten in der Erstlinie mit Lenalidomid vorbehandelt sind und Isa-Kd eine wirksame Lenalidomid-freie Therapie für Patienten mit rezidiviertem MM ist.

Dr. rer. nat. Anita Schweiger

Quelle: Launch-PK Sarclisa[®]. „Neue Perspektiven für Patienten mit Multiplem Myelom“, 15.02.2021; Veranstalter: Sanofi Genzyme

Literatur:

- (1) Richardson PG et al. *Future Oncol* 2018;14:1035-47
- (2) Schjesvold F et al. *ASH 2020, Abstr. 1411*
- (3) Orlowski RZ et al. *ASCO 2018*
- (4) Weisel K et al. *ASCO 2020 Abstr. OAB-023*
- (5) Philippe Moreau et al., *EHA 25 virtual, LB 2603*