

MM: Zulassung von Isatuximab im 1. Rezidiv

Mit der Zulassungserweiterung von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib/Dexamethason (Kd) kann der Anti-CD38-Antikörper beim Multiplen Myelom (MM) jetzt ab dem ersten Rezidiv eingesetzt werden. Basis der EU-Zulassung ist die Phase-III-Studie IKEMA mit MM-Patienten nach 1-3 Vortherapien, in der die Isatuximab-Kombination das Risiko für Progress oder Tod im Vergleich zum Standardarm nahezu halbierte (HR=0,531; 99%-KI: 0,318-0,889).

Das therapeutische Spektrum beim MM hat sich in den letzten Jahren enorm erweitert: Für die Behandlung stehen heute zahlreiche Substanzen aus mehreren Wirkstoffklassen zur Verfügung, die bei Kombination additive oder sogar synergistische Effekte entfalten. Auch im ersten Rezidiv werden zunehmend Dreierkombinationen eingesetzt, informierte Prof. Dr. Stefan Knop, Würzburg. Er bezeichnete es als ausgesprochen wichtig, die effektiven Substanzen und Kombinationen bereits früh zu verwenden, da die relative Wirksamkeit der Therapie mit jeder weiteren Linie abnimmt und die Zahl der Patienten, die keine weitere Therapie erhalten, hoch ist. Denn Patienten sind oft zu krank, um noch weiter behandelt werden zu können. „Die effektiven Substanzen gehören nach vorn“, so Knop. Als künftig noch zunehmende therapeutische Herausforderung bezeichnete er Lenalidomid-refraktäre Patienten, da das IMiD[®] (immunomodulatory drug) vermehrt als Erstliniendauer- bzw. Erhaltungstherapie zum Einsatz kommt. Hier sei es wichtig, alternative Kombinationsregime zu entwickeln.

Phase-III-Studie IKEMA

In der Phase-III-Studie IKEMA hat sich mit Isatuximab (Sarclisa[®]) in Kombination mit Kd (Isa-Kd) ein Tripelregime als hoch effektiv auch in dieser Situation erwiesen (1, 2). Die Studie schloss 302 MM-Patienten ein, die bereits 1-3 Vortherapien erhalten hatten und randomisiert im Verhältnis 3:2 der Dreierkombination Isa-Kd oder dem Kd-Regime allein zugeteilt wurden. Knapp 10% der Teilnehmer waren 75 Jahre und älter; etwa ein Viertel war durch eine Hochrisiko-Zytogenetik charakterisiert. Gut 30% waren refraktär gegenüber Lenalidomid, rund 50% gegenüber der letzten Therapie.

Nach einem Follow-up von im Median 20,7 Monaten hatte die Studie ihren primären Endpunkt erreicht: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Kontrollarm mit Kd lag mit 19,15 Monaten im erwarteten Bereich. Unter der Kombinationstherapie mit Isa-Kd ist das mediane PFS dagegen noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen beiden Studienarmen entspricht einer Risikoreduktion um relativ 47% (HR=0,531; 99%-KI: 0,318-0,889). „Damit handelt es sich bei der Kombination Isa-Kd um eine sehr wirksame Therapie“, kommentierte Knop.

Höhere Rate an partieller Remissionen

Zudem überzeugte die Therapie mit Isa-Kd durch ein tieferes Ansprechen im Vergleich zu Kd: Die Rate sehr guter partieller Remissionen oder besser (\geq VGPR) stieg von 56,1% im Kontroll-Arm auf 72,6% mit Isa-Kd. Die Rate kompletter Remissionen

(CR) wurde durch die Isatuximab-Kombination um 12 Prozentpunkte verbessert (39,7% vs. 27,6%). Bereinigt um die Interferenz des therapeutischen Antikörpers bei der Bestimmung der CR lag die CR-Rate geschätzt sogar bei 46%. Auch bei der Rate MRD- (minimal residual disease; Sensitivität 10^{-5}) negativer Patienten erwies sich die Kombination Isa-Kd mit 29,6% im Vergleich zu Kd mit nur 13,0% als eindeutig überlegen.

Keine neuen Sicherheitssignale

Die Kombinationstherapie mit Isa-Kd war gut durchführbar. Die relative Dosisintensität von Isatuximab betrug 94,3%. Die von Carfilzomib lag bei 91,2% und war damit genauso hoch wie im Kontrollarm mit 91,3%. Die Rate therapiebedingter Abbrüche war unter der Isatuximab-Kombination niedriger als mit Kd allein. Knop wertete die Verträglichkeit von Isa-Kd als insgesamt gut; neue Sicherheitssignale wurden nicht dokumentiert. Aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Profiles bezeichnete er die Kombination Isa-Kd bei MM-Patienten, die noch keinen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, als sehr gute Option.

Hohe Wirksamkeit in Subgruppen bestätigt

Auf dem jüngsten Kongress der European Hematology Association (EHA) wurden die neuesten Subgruppenanalysen der IKEMA-Studie bei schwierig zu behandelnden MM-Patienten vorgestellt, berichtete Prof. Dr. Marcus Hentrich, München (3-7). Sie machen klar, dass die Kombination Isa-Kd auch in diesen therapeutisch problematischen Kollektiven eine vergleichbar hohe Effektivität besitzt wie im Gesamtkollektiv und gut vertragen wird. So fiel der PFS-Benefit in der Subgruppe älterer Patienten ≥ 70 Jahre mit einer Risikoreduktion für Progress oder Tod um 64% sogar größer aus als in der Intent-to-treat- (ITT) Population (HR=0,36; 95%-KI: 0,18-0,75) (3). Auch die Raten an \geq VGPR, CR und MRD-Negativität waren wie bei jüngeren Patienten konsistent höher als mit Kd allein. Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik [del(17p), t(4;14) und/oder t(14;16) und Gain(1q21) Anomalien, mit beeinträchtigter Nierenfunktion, bei gegenüber IMiD[®]s oder Proteasom-Inhibitoren refraktären Patienten und zuvor transplantierten Patienten fiel der Benefit von Isa-Kd ebenfalls vergleichbar aus wie im ITT-Kollektiv (4-7). „Diese teilweise nicht einfach zu behandelnden Patienten profitieren übereinstimmend von Isatuximab in Kombination mit Kd“, resümierte Hentrich.

Quelle: Sanofi

Literatur:

(1) Moreau P et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2021; DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4).

(2) Fachinformation Sarclisa®. Stand April 2021.

(3) Facon T et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *EHA 2021; Abstr. EP980*.

(4) Spicka I et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *EHA 2021; Abstr. EP981*.

(5) Capra M et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis. *ASH 2020; Abstr. 3241*.

(6) Hajek R et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. *EHA 2021; Abstr. EP986*.

(7) Martin TG et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients who previously underwent transplantation: IKEMA subgroup analysis. TCT 2021; Abstr. 66.