

Pressekonferenz

Systemischer Lupus erythematoses

BLYS-Inhibitor reduziert Krankheitsaktivität und schützt vor Organschäden

Michael Koczorek, Bremen

Belimumab hat in randomisierten kontrollierten Studien und im Real-Life-Setting seine Wirksamkeit und Sicherheit in der Therapie des aktiven systemischen Lupus erythematoses (SLE) gezeigt. Auch das Therapieziel der Vermeidung von Organschäden kann mit dem BLYS-Inhibitor erreicht werden. Im Rahmen eines von GSK unterstützten Symposiums während des virtuellen EULAR 2020 plädierten Experten für einen frühen Einsatz des Biologikums, der die Effektivität der Therapie weiter steigern könnte.

Der voll humane monoklonale IgG1-Antikörper Belimumab (Benlysta®) inhibiert selektiv den B-Lymphozyten-Stimulator BLYS, der für die Aktivierung von B-Zellen wichtig ist. Durch die Bindung von BLYS wird das Überleben von B-Zellen gehemmt und deren Ausreifung in immunglobulinproduzierende Plasmazellen verringert.

Der Antikörper ist zugelassen als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit Auto-Antikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie mit Hydroxychloroquin, Glucocorticoiden oder anderen Immunsuppressiva eine erhöhte Krankheitsaktivität aufweisen [6].

Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt Belimumab bei moderater Krankheitsaktivität (SLEDAI 7–12) [7]. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen eines umfangreichen Programms aus randomisierten kontrollierten sowie Real-World-Studien. Darin konnte gezeigt werden, dass von der EULAR definierte Therapieziele wie nied-

rige Krankheitsaktivität und Remission, Prävention von Schüben, Verbesserung der Lebensqualität, Kontrolle von Komorbidität und Organschäden oder niedrige Glucocorticoid-Dosis erreicht werden können. Etwa 40 bis 60 % der SLE-Patienten entwickeln Organschäden, die schon früh im Verlauf entstehen können [2, 11, 13]; bei bis zu 60 % der Patienten kommt es zu einer renalen Beteiligung [1].

Signifikant geringere Progression von Organschäden

In den zulassungsrelevanten Studien BLISS-52 und -76 reduzierte Belimumab (10 mg/kg i. v. oder 200 mg s. c.) plus Standardtherapie versus Standardtherapie allein die Krankheitsaktivität und Schübe signifikant; die Glucocorticoid-Dosis konnte verringert werden [8, 10].

Die Verlängerung der Studien zeigte zudem organprotektive Effekte [3, 14]: Über acht Jahre kam es bei 85 % der Patienten zu keiner Verschlechterung des SDI gegenüber Baseline. Weil die Studie in

dieser Phase keine Kontrollgruppe hatte, wurden die BLISS-Daten mit denen aus der Toronto Lupus Cohort (TLC) in einer Propensity-Score-Matched-Analyse verglichen [12]: Auch hier zeigte die Zusatztherapie mit Belimumab gegenüber der Standardtherapie allein über fünf Jahre eine signifikant geringere Progression von Organschäden.

Eine Post-hoc-Analyse der BLISS-Studien zeigte zudem einen positiven Einfluss auf die Nierenbeteiligung durch die Reduktion der Konzentration spezifischer Auto-Antikörper (Anti-dsDNA, Anti-Smith), die mit einer renalen Beteiligung assoziiert sind [5]: Der SELENA-SLEDAI verbesserte sich bei Patienten mit nicht-schwerer Nierenbeteiligung (schwere Lupus-Nephritis, bei der Belimumab nicht empfohlen wird, war ein Ausschlusskriterium); renale Schübe waren unter dem Antikörper seltener als unter Placebo und die Proteinurie nahm stärker ab.

Abkürzungsverzeichnis

EULAR	European League Against Rheumatism
SDI	Systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index
SELENA-SLEDAI	Safety of estrogens in lupus erythematosus: National assessment version of the systemic lupus erythematosus disease activity index
SLE	systemischen Lupus erythematoses
SLEDAI	Systemic lupus erythematoses disease activity index

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Verträglichkeit

Sicherheitsdaten aus der BASE-Studie mit über 4000 SLE-Patienten zeigten das gute Risiko-Nutzen-Profil des Antikörpers [4]: Die Rate an unerwünschten Wirkungen war unter Verum und Placebo ähnlich, lediglich schwere Depressionen bzw. schwere infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen waren unter Belimumab häufiger (0,35 % vs. 0,05 % bzw. 0,4 % vs. 0,1 %) und sollten entsprechend beachtet werden.

Real-World-Daten untermauern Bedeutung einer frühen Biologika-Therapie

Real-World-Daten bestätigten Belimumab als effektive und sichere Add-on-Therapie auch in der klinischen Routine. Eine retrospektive multizentrische Studie aus Italien (BeRLiSS, Belimumab in real life setting study) legte nun nahe, dass ein früher Start der Behandlung mit Belimumab ein besseres Outcome der Patienten ermöglichen kann [9]. Eingeschlossen waren 466 Patienten mit Versagen einer Standardtherapie, 77 davon wurden in den vorangegangenen zwei Jahren diagnostiziert („early lupus“). Alle Patienten erhielten Belimumab. Das mittlere Follow-up lag bei 18 Monaten.

Ergebnisse

In Monat 6 hatten 49,2 % der Patienten auf die Therapie mit einer Verbesserung des SLEDAI um ≥ 4 Punkte (SRI-4, SLE responder index 4) angesprochen, in Monat 12 waren es 61,3 %. Early-Lupus-Patienten profitierten besonders: Die Wahrscheinlichkeit einer Response zu Monat 6 war in dieser Gruppe verdoppelt und zu Monat 24 vervierfacht. 41,1 % erreichten eine Remission in Monat 12, bei 71,7 % war die Krankheitsaktivität niedrig. Alle Ergebnisse blieben über die folgenden zwei Jahre konstant. 66 % der Patienten verbrachten mindestens die Hälfte ihrer Beobachtungszeit in einem Stadium geringer Krankheitsaktivität, 44 % waren über mindestens ein Viertel dieser Zeit in Remission. Geringe Krankheitsaktivität und das Fehlen von Organschäden zu Baseline waren signifikante Prädiktoren für einen Langzeitverlauf in Remission bzw. mit geringer Krankheitsaktivität. Häufige Schübe und renale Beteiligung zu Baseline waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Remission assoziiert. Die Studie liefere neue Evidenz dafür, dass ein früher Einsatz von Belimumab bei Patienten mit aktiver SLE und nur geringen Organschäden die Effektivität der Therapie in der

klinischen Praxis steigern kann, schlussfolgern die Autoren.

Quelle

Symposium „Following the science in SLE: from guidelines to practice“, European e-Congress on Rheumatology (EULAR) 2020, 4. Juni 2020, veranstaltet von GSK.

Literatur

1. Anders HJ, et al. Nat Rev Dis Primers 2020;6:1–25.
2. Becker-Merok A, Nosset HC. J Rheumatol 2006;33:1570–7.
3. Bruce IN, et al. Lupus 2016;25:699–709.
4. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01705977
5. Dooley MA, et al. Lupus 2013;22:63–72.
6. Fachinformation Benlysta. Status: Oktober 2019.
7. Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:736–45.
8. Furie R, et al. Arthritis Rheum 2011;63:39183930.
9. Gatto M, et al. Arthritis Rheum 2020 (Epub ahead of print).
10. Navarra SV, et al. Lancet 2011;377:721–31.
11. Sutton FJ, et al. Semin Arthritis Rheum 2013;43:352–61.
12. Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:372–9.
13. Urowitz MB, et al. Arthritis Care Res 2012;64:132–7.
14. Van Vollenhoven R, et al. Rheumatology (Oxford) 2020;59:281–91.

Episodische Migräne

Fremanezumab als Alternative bei schwer zu behandelnden Patienten

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Für die Migränebehandlung stehen mehrere Medikamente zur Therapie und Prophylaxe zur Verfügung. Allerdings sind damit nicht alle Patienten ausreichend versorgt. Auf einem Industriesymposium im Rahmen des 14. European Headache-Federation-Kongresses stellten die Referenten vor, für welche Patienten der Antikörper Fremanezumab eine Alternative sein könnte. Die Firma Teva veranstaltete das Symposium im Juni 2020.

Es gibt drei Gründe, die dazu führen, dass eine medikamentöse Migräne-

therapie nicht zu einem ausreichenden Ansprechen der Beschwerden führt:

- **Fehlende Wirksamkeit:** Auch nach drei Monaten Therapie zeigt sich unter dem Medikament keine Besserung
- **Unverträglichkeit:** Die Behandlung wird unterbrochen, weil sie für den Patienten nicht mehr zumutbar ist.
- **Unpassend oder kontraindiziert:** Zum Beispiel aufgrund einer anderen Grunderkrankung muss das Medikament abgesetzt werden oder kann erst gar nicht zum Einsatz kommen. Patienten ohne ausreichende Besserung brechen die Behandlung jedoch nicht zwingend ab. Im Gegenteil: Es kann zu einem Übergebrauch kommen. Gerade in dieser Situation wäre eine prophylaktische Therapie sinnvoll. Allerdings brechen etwa 65 % der Patienten mit traditionellen

Prophylaktika ihre Therapie innerhalb von 12 bis 18 Monaten wieder ab [1]. Eine besser verträgliche Alternative könnten die Antikörper gegen CGRP (calcitonin gene-related peptide) bzw. seinen Rezeptor sein.

Patienten, bei denen die Medikation nicht ausreichend wirksam ist

An der FOCUS-Studie nahmen 838 Migräne-Patienten teil, die kein ausreichendes Ansprechen auf 2 bis 4 vorangegangene präventive Medikamente hatten. Sie wurden randomisiert zugeteilt zu:

- Placebo
- Fremanezumab 1-mal/Monat
- Fremanezumab 1-mal/Quartal

Bei einer Subgruppe von 741 Patienten war der Grund für ein fehlendes Ansprechen bei mindestens einem der vorher eingesetzten Medikamente eine *unzureichende Wirksamkeit* nach mindestens drei Monaten. Die Reduktion der monatlichen Migränetage war bei diesen Patienten unter Fremanezumab (Ajovy®) nach 12 Wochen doppelblinder Behandlung signifikant höher als unter Placebo (Fremanezumab 1-mal/Monat: -4,0; Fremanezumab 1-mal/Quartal: -3,7; Placebo: -0,7) [3]. Der Effekt von Fremanezumab war dabei unabhängig davon, welche der traditionellen Prophylaktika bereits ver-

sagt hatten, und stellte sich bereits eine Woche nach Therapiebeginn ein. Die Wirksamkeit von Fremanezumab zeigte sich ebenfalls bei Patienten mit Medikamentenübergebrauch.

Patienten mit Unverträglichkeiten

Die Verträglichkeit spielt bei prophylaktischen Arzneimitteln eine besondere Rolle, da die Patienten sie über eine längere Zeit und auch in beschwerdefreien Intervallen einnehmen müssen. Daher analysierten die Autoren der FOCUS-Studie die Teilnehmer, bei denen es vor Studienbeginn unter zwei bis vier Medikamenten wegen *Unverträglichkeiten* zu keinem ausreichenden Ansprechen gekommen war. Unter der Behandlung mit Fremanezumab kam es in der FOCUS-Studie nicht zu mehr unerwünschten Ereignissen (UE) als unter Placebo. Auch bei den schwerwiegenden UE und Ereignissen, die zum Abbruch führten, war keine Häufung unter Fremanezumab zu erkennen [5].

Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

Diese Patientengruppe spielt eine besondere Rolle in der Migränetherapie, da Triptane für sehr viele Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen kontraindiziert sind. Umso wichtiger sind daher Optionen, die diese Gruppe einsetzen kann.

In den gepoolten Daten der Studien HALO EM/CM und FOCUS zeigte sich eine gute kardiovaskuläre Verträglichkeit, sowohl bei Patienten ohne als auch mit kardiovaskulären Vorerkrankungen [2, 4].

Fazit

Fremanezumab ist eine gut verträgliches Medikament in der Migräneprophylaxe, das auch bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen eingesetzt werden kann.

Quelle

Hans-Christoph Diener, Essen, Miguel J.A. Láinez, Valencia/Spain, Christian Lampl, Linz, Österreich; Web-Industriesymposium „Real-world migraine: approaches for best practice“, im Rahmen des 14. European Headache Federation Congress, 30. Juni 2020, veranstaltet von Teva.

Literatur

1. Gaul C, et al. J Headache Pain 2011;12:475-83.
2. Jürgens TP, et al. Presented at: 6th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) Annual Virtual Congress: 23.-26.05.2020.
3. Nagy X, et al. Presented at virtual proceedings of the 14th European Headache Federation Congress: 29.06-02.07.20. P287.
4. Nahas SJ, et al. Presented at: American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting: 25.0-01.05.2020.
5. Nahas X, et al. Presented at virtual proceedings of the 14th European Headache Federation Congress: 29.06-02.07.20. P22.

Akute myeloische Leukämie



Glasdegib plus Cytarabin bei unfitten Patienten

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart
Mit einem Kommentar des Autors

Glasdegib wurde im Juni 2020 zur Therapie der akuten myeloischen Leukämie bei Patienten zugelassen, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind. In einer Phase-II-Studie führte die Gabe von Glasdegib zusätzlich zu niedrig dosiertem Cytarabin zu einem längeren Gesamtüberleben. Dabei traten mehr unerwünschte Ereignisse auf als unter der Cytarabin-Monotherapie. Die Ergebnisse der Studie wurden auf einer virtuellen Pressekonferenz von Pfizer im Juli 2020 vorgestellt.

Bei der akuten myeloischen Leukämie ist durch Mutationen oder Chromosomenschäden die Ausreifung von Vorläuferzellen gestört. Es kommt daher zur pathologischen Proliferation unreifer und klonaler myeloischer Zellen. Symptomatische Folgen sind Infektions- und Blutungsneigung sowie Anämie. Jüngere Patienten mit wenigen Vorerkrankungen („fit“) sollen eine intensive Chemotherapie erhalten. Dadurch kann bei einigen bereits eine Heilung erreicht werden. Bei weiteren gelingt dies durch eine anschließende allogene Stammzelltransplantation.

Bei Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind („unfit“),

Indikation Daurismo®

Daurismo® (Glasdegib) wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin für die Behandlung von neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen [1].

kommen hypomethylierende Substanzen (Azacitidin oder Decitabin) zum Einsatz. Alternativ stehen auch Regime mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) zur Verfügung. Vertragen die Patienten keine dieser Therapien, kann eine *beste unterstützende Therapie* mit Hydroxycarbamid zur Zytoreduktion erfolgen. Ein hohes Alter ist heute allerdings kein zwingendes Kriterium mehr gegen eine intensive Chemotherapie. Bei Patienten über 60 Jahre sollten die Ärzte Faktoren wie Komorbidität oder einen schlechten Performance-Status (ECOG > 2) berücksichtigen.

Wirkungsmechanismus von Glasdegib

Der Hedgehog-Signalweg spielt in leukämischen Stammzellen eine Rolle beim Überleben und bei der Expansion der Zellen. In adulten, gesunden Zellen ist er normalerweise inaktiv, jedoch bei manchen leukämischen Zellen von Bedeutung. Hier greift Glasdegib (Daurismo®) ein. Es hemmt durch Bindung an das Transmembranprotein SMO den Hedgehog-Signalweg (Abb. 1). Auf Basis der Ergebnisse der BRIGHT-1003-Studie wurde Glasdegib im Juni 2020 zur Therapie der AML zugelassen (Kasten).

Studiendesign

Die Autoren der Phase-II-Studie BRIGHT 1003 [3] untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Glasdegib in Kombination mit LDAC im Vergleich zu LDAC allein (Abb. 2).

Die Patienten waren nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet.

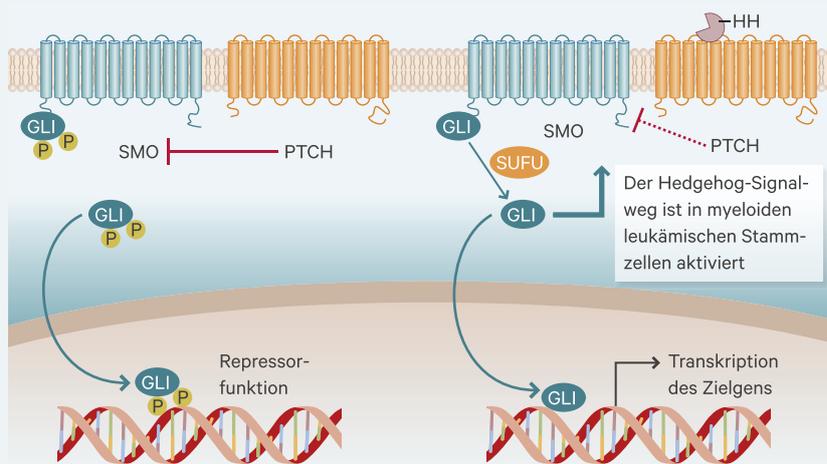


Abb. 1. Hedgehog-Signalweg: Sobald Hedgehog (HH) an den Rezeptor PTCH (Patched) bindet, wird die SMO-Inhibition (SMO = Smoothened) unterbrochen, was zur Aktivierung durch Phosphorylierung und nachgeschalteter Aktivierung der Transkription des Zielgens führt [2]. GLI: glioma-associated oncogene; SUFU: suppressor of fused homolog

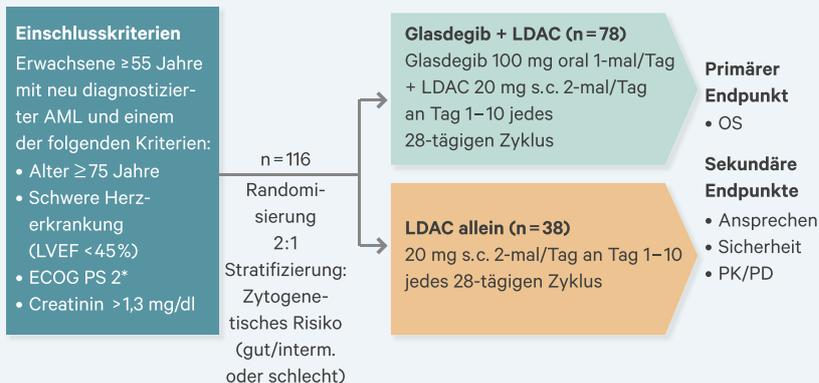


Abb. 2. Studiendesign BRIGHT-1003 [3]

AML: akute myeloische Leukämie; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDAC: niedrig dosiertes Cytarabin; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; OS: Gesamtüberleben; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik
* Patienten mit ECOG 1 oder 0 waren ebenfalls zur Studie zugelassen, wenn sie mindestens ein anderes Kriterium erfüllten.

- 61 % waren 75 Jahre oder älter.
- Etwa 50 % der Patienten hatten einen ECOG Performance-Status von 2.
- Bei 17 % lag eine Funktionseinschränkung der Niere vor.
- 62 % hatten eine schwere Herzerkrankung.

Studienergebnisse

Das mediane Gesamtüberleben war unter der Glasdegib-Kombinationstherapie höher als unter LDAC allein (8,3 Monate vs. 4,3 Monate; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,30–0,72). Beim Gesamtansprechen

zeigte sich ebenfalls ein Vorteil für Glasdegib (26,9 vs. 5,3 %). Durch die Kombination mit Glasdegib kam es aber auch zu mehr unerwünschten Ereignissen [3]:

- Übelkeit (36 vs. 12 %)
- Diarrhö (27 vs. 22 %)
- Obstipation (25 vs. 15 %)
- Muskelkrämpfe (23 vs. 5 %)

Die Patienten benötigten durch die Kombination allerdings wiederum seltener Transfusionen (Tranfusionsunabhängigkeit nach ≥ 8 Wochen: 28,2 vs. 5,3 %) [Vortrag Heidelberg].



Fazit und Kommentar

Glasdegib hat bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML, die für eine intensive Chemotherapie ungeeignet sind, ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil. Die zusätzlichen Nebenwirkungen muss der Arzt jedoch zum Beispiel mit Motilitätshemmern (Diarrhö) und Antiemetika (Übelkeit) behandeln.

Der Wirkstoff zeigte in der BRIGHT-1003-Studie eine Wirksamkeit unabhängig vom Mutationsstatus. Entsprechend ist die Zulassung formuliert (Kasten). Zwar könnten Patienten mit bestimmten Mutationen weniger profitieren als andere, aber die Bestimmung des Mutationsstatus und die damit wahrscheinlich verbundene invasive Diagnostik würden voraussichtlich nur wenige Personen ausschließen.

Die Bewertung der Kombination *Glasdegib plus niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC)* ist schwierig. Die BRIGHT-1003-Studie vergleicht die Wirkung von Glasdegib plus LDAC mit der LDAC-Monotherapie. Allerdings sind die hypomethylierenden Substanzen (Azacitidin, Decitabin) als Monotherapie wirksamer als LDAC und mittlerweile der Therapiestandard in diesem Patientenkollektiv.

Vielleicht erübrigt sich diese Diskussion, sobald die laufende Phase-III-Studie zur Kombination von Glasdegib mit hypomethylierenden Substanzen veröffentlicht wird.

Positiv zu bewerten ist, dass sowohl Glasdegib als auch LDAC ambulant eingesetzt werden können. Gerade ein Patientenkollektiv, bei dem das Therapieziel in der Regel nicht mehr die Heilung ist, sollte die

gewonnene Zeit gut nutzen können, statt sie in der Klinik zu verbringen.

Quelle

Vorträge von Dr. Jan Hendrik Scheffé, Berlin, und Prof. Dr. Florian Heidel, Jena; im Rahmen der virtuellen Pressekonferenz „Akute myeloische Leukämie (AML): Neues zu Behandlungsoptionen für PatientInnen, die nicht für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen“, 14. Juli 2020, veranstaltet von Pfizer.

Literatur

1. Fachinformation Daurismo®. Pfizer Pharma GmbH (Stand Juni 2020).
2. Heidel FH, et al. Evolutionarily conserved signaling pathways: acting in the shadows of acute myelogenous leukemia's genetic diversity. *Clin Cancer Res* 2015;21:240–48.
3. Cortes JE, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2019;33:379–89.



ZNS aktuell

Jetzt kostenlos anmelden und keine Ausgabe der Psychopharmakotherapie mehr verpassen!

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Die Psychopharmakotherapie liefert kompetente und praxisorientierte Informationen zum Einsatz von Psychopharmaka für Psychiater, Neurologen, Internisten, Allgemeinmediziner und alle Ärzte, die an Psychopharmaka interessiert sind.



Melden Sie sich kostenlos an unter www.arzneimitteltherapie.de

Melden Sie sich an und Sie erhalten jede Ausgabe der Psychopharmakotherapie **per E-Mail** als PDF-Download nach Erscheinen des Heftes.

Multiples Myelom

Isatuximab erweitert Therapieoptionen

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom ist seit Kurzem eine neue Therapieoption zugelassen. Der gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtete monoklonale Antikörper Isatuximab ist für erwachsene Patienten mit multiplem Myelom zugelassen, wenn mehrere vorangegangene Therapien versagt haben. Auf einem von der Firma Sanofi veranstalteten virtuellen „Meet-the-Expert“ zum Kongress der European Hematology Association (EHA) 2020 wurden die Studienergebnisse vorgestellt.

Das multiple Myelom gilt als nicht heilbar. Die Krankheit kann zwar relativ lange symptomarm verlaufen und mit entsprechenden Therapien sind vorübergehende Remissionen möglich, doch mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von knapp 50 % ist die Prognose eher schlecht [4]. Da viele Patienten refraktär werden, besteht ein hoher Bedarf an alternativen Arzneimitteln. Eine neue Option bietet der Anti-CD38-Antikörper Isatuximab (Sarclisa®), der im Frühjahr 2020 in Europa zugelassen wurde [2].

ICARIA-MM-Studie

Die Zulassungsstudie ICARIA-MM war eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie (Tab. 1). Sie umfasste 307 Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens zwei frühere Behandlungslinien erhalten hatten, einschließlich Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor.

Die Patienten erhielten 1 : 1 randomisiert Pomalidomid plus Dexamethason (Pd) mit oder ohne Isatuximab. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte umfassten u. a. Gesamtansprechrate (ORR), Gesamtüberleben (OS) und Sicherheitsaspekte.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,6 Monaten betrug das mediane PFS 11,5 Monate mit Isatuximab gegenüber 6,5 Monaten in der Gruppe ohne Isatuximab (Tab. 2). Alle einzelnen Subgruppen konnten von der Isatuximab-Gabe profitieren. Die ORR betrug 60 % versus 35 %. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht, doch es zeichnet sich ein Trend für ein längeres OS unter Isatuxi-

mab ab (72 % vs. 63 % nach 12 Monaten, HR 0,687; p = 0,0631).

Häufigste unerwünschte Wirkungen unter Isatuximab waren Infusionsreaktionen leichten Grades. Ansonsten kam es unter Zugabe des Antikörpers kaum zu einer verstärkten Toxizität im Vergleich zu Pd allein. Häufigste Nebenwirkung ≥ Grad 3 in beiden Armen waren Pneumonien mit 16 % bzw. 15 %.

IKEMA-Studie

In der IKEMA-Studie (Tab. 1) wurden 302 Patienten im Verhältnis 3 : 2 auf Carfilzomib plus Dexamethason (Kd) mit und ohne Isatuximab randomisiert. Die Patienten hatten ein bis drei Rezidive, ein Viertel galt als Hochrisikopatient. In der Interimsanalyse zeigte sich im medianen PFS in der Intent-to-treat-Population ein deutlicher Vorteil für die Isatuximab-Gruppe (nicht erreicht vs. 19,2 Monate; Tab. 2). Knapp 30 % der Patienten unter Isatuximab zeigten MRD-Negativität im Vergleich zu 13 % in der Kd-Gruppe (MRD: minimale Resterkrankung). Im OS zeigte sich noch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Erstlinientherapie wird getestet

„Was wir am Anfang nicht machen, können wir nicht mehr aufholen“, betonte Katja Weisel, Hamburg. Pro Therapielinie verliere man etwa ein Drittel der Patienten. In der noch laufenden GMMG-CON-

Tab. 1. Studiendesign ICARIA-MM [1] und IKEMA [3]

Studie	ICARIA-MM	IKEMA
Erkrankung	Multiples Myelom (MM)	
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason bei refraktärem oder rezidiertem und refraktärem MM und ≥ 2 Vortherapien	Wirksamkeit von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason bei rezidiertem und/oder refraktärem MM und 1 bis 3 Vortherapien
Studiendesign	Randomisiert, multizentrisch, offen, Phase III	
Studienteilnehmer	307	302
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Isatuximab 10 mg/kg + Pomalidomid 4 mg + Dexamethason 40 mg (20 mg für Patienten ab 75 Jahren) (n = 154) ■ Pomalidomid 4 mg + Dexamethason 40 mg (n = 153) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Isatuximab 10 mg/kg + Carfilzomib 20 bzw. 56 mg/m² + Dexamethason 20 mg (n = 179) ■ Carfilzomib 20 bzw. 56 mg/m² + Dexamethason 20 mg (n = 123)
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben	
Sponsor	Sanofi	
Studienregister-Nr.	NCT02990338	NCT03275285

Tab. 2. Ergebnisse von ICARIA-MM [1] und IKEMA [3]

	ICARIA-MM		IKEMA (Interimsanalyse)	
	Isa-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)	Isa-Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
Medianes PFS (primärer Endpunkt)	11,5 Monate	6,5 Monate	n.e.	19,2 Monate
	HR 0,596; 95%-KI 0,44–0,81; p = 0,001		HR 0,531; 95%-KI 0,32–0,89; p = 0,0007	
Ansprechrate	60 %	35 %	87 %	83 %

d: Dexamethason; HR: Hazard-Ratio; Isa: Isatuximab; K: Carfilzomib; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; P: Pomalidomid; PFS: progressionsfreies Überleben

CEPT-Studie wird Isatuximab daher in der Erstlinientherapie untersucht. Im April 2020 waren 153 Patienten eingeschlossen. In der Studie kommen vier Substanzen zum Einsatz: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason [KRd] ± Isatuximab. Auf dem EHA-Kongress wurden die Interimsanalyse der ersten 50 Patienten vorgestellt.

Fazit

Für eine bessere Prognose von Patienten mit multiplem Myelom sollte man einerseits Substanzen, die bislang eher in späteren Therapielinien zum Einsatz kommen,

früher einsetzen. Andererseits sollte man Patienten intensive Therapien ersparen, wenn sie diese möglicherweise gar nicht benötigen. Gerade bei jungen, fitten Patienten ist die Entscheidung über die „richtige“ Therapie daher extrem schwierig. Ziel sollte es jedoch Weisel zufolge sein, schnell eine MRD-Negativität zu erreichen.

Quelle

Prof. Dr. med. Katja Weisel, Hamburg, Meet-the-Expert zum 25. EHA 2020 „Update zu Isatuximab: Aktuelle Studiendaten und die Notwendigkeit neuer Therapieoptionen für Patienten mit Multiplem Myelom“, veranstaltet von Sanofi Genzyme am 15. Juni 2020, virtuell.

Literatur

1. Attal M, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:2096–107.
2. Europäische Arzneimittelagentur EMA. EPAR Sarclisa. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa (Zugriff am 15.07.2020).
3. Moreau P, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. LB2603. EHA 2020.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut. Multiples Myelom. www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html (Zugriff am 15.07.2020).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart



Neu: AMT Webcast

www.arzneimitteltherapie.de/webcast.html

Auf unserem neuen Kanal präsentieren und kommentieren unsere Experten aus Medizin & Pharmazie neue Studienergebnisse und berichten von Kongressen.

