

Rezidiertes Multiples Myelom:

Neue Therapiemöglichkeit ab der zweiten Behandlungslinie

In den letzten Jahren wurden die Therapiemöglichkeiten beim rezidierten Multiplen Myelom durch die Verfügbarkeit neuer Substanzen deutlich erweitert. Seit Ende 2015 ist neu auch der Proteasom-Inhibitor Carfilzomib ab der zweiten Therapielinie zugelassen (1).

Zulassungsstudie ASPIRE

Die Open-Label ASPIRE-Studie schloss 792 Patienten mit rezidiertem Multiplen Myelom, welche eine bis drei vorgängige Therapien durchlaufen hatten, ein (2). Im Vergleich zu Lenalidomid/Dexamethason führte die Behandlung mit der Kombination bestehend aus Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason zu einem um 8,7 Monate verlängerten medianen progressionsfreien Überleben (PFS, 26,3 Monate vs. 17,6 Monate, HR 0,69, 95% CI 0,57 bis 0,83, $p=0,0001$) (Abbildung 1). Der PFS-Vorteil unter Carfilzomib wurde bei allen definierten Subgruppen beobachtet und zeigte sich auch bei Patienten, welche vorgängig mit Bortezomib (HR 0,70, 95% CI 0,56 bis 0,88) oder Lenalidomid (HR 0,80, 95% CI 0,52 bis 1,22) behandelt wurden.

Das mediane Follow-Up betrug in der Carfilzomib-Gruppe 32,3 Monate und im Kontroll-Arm 31,5 Monate. In dieser Zeit traten 60% der erforderlichen Ereignisse für die Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) ein. Obwohl daher bei der Interimsanalyse das mediane

OS in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht war, zeichnete sich ein Trend zugunsten von Carfilzomib ab. Die zwei-Jahres Kaplan-Meier OS-Rate betrug unter Carfilzomib 73,3% und unter Lenalidomid/Dexamethason 65,0% (HR 0,79, 95% CI 0,63 bis 0,99, $p=0,04$). Bei einer Gesamtansprechrate (ORR) von 87,1% (vs. 66,7%) wurde in der Carfilzomib-Gruppe bei 31,8% (vs. 9,3%) der Patienten ein komplettes Ansprechen (CR) beobachtet ($p<0,001$) (2). Bei Patienten, welche eine vorgängige Therapie durchlaufen hatten wurde unter Carfilzomib ein medianes PFS von 29,6 Monaten (vs. 17,6 Monate, HR 0,69, 95% CI 0,52 bis 0,94) erreicht. Die ORR betrug 87,0% (vs. 70,1%, $p<0,0001$).

Ab der zweiten Therapielinie wurde in der Carfilzomib-Gruppe ein medianes PFS von 25,8 Monaten (vs. 16,7 Monate, HR 0,69, 95% CI 0,54 bis 0,89) und eine ORR von 87,3% (vs. 64,4%, $p<0,0001$) beobachtet. 33,7% (vs. 7%) der Patienten nach der ersten Therapielinie und 30,2% (10,9%) ab der zweiten Therapielinie erreichten unter Carfil-

zomib ein CR oder noch besseres Resultat (3). Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen (alle Grade) unter Carfilzomib zählten Hypokaliämie (27,6% vs. 13,4%), Husten (28,8% vs. 17,2%), Infektionen der oberen Atemwege (28,6% vs. 19,3%), Diarrhoe (42,3% vs. 33,7%), Pyrexie (28,6% vs. 20,8%), Bluthochdruck (14,3% vs. 6,9%) und Muskelkrämpfe (26,5% vs. 21,1%). Periphere Polyneuropathie wurde in beiden Behandlungsarmen mit einer vergleichbaren Inzidenz beobachtet (alle Grade: 17,1% vs. 17,0%, 3./4. Grades: 2,6% vs. 3,1%) (2). Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des QLQ-C30 Global Health Status and Quality of Life Scale ergab einen Unterschied von 5,6 Punkten nach 12 Behandlungszyklen und 4,8 Punkten nach 18 Zyklen zugunsten von Carfilzomib. Ab einem Unterschied von ≥ 5 Punkten wird das Resultat als klinisch relevant erachtet (2).

Subgruppenanalysen: Carfilzomib bei älteren und Hochrisikopatienten

Von den ASPIRE-Studienteilnehmern waren 26% in der Carfilzomib- und 29,0% in der Kontroll-Gruppe über 70 Jahre alt. In dieser Patientengruppe waren die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib mit den Resultaten der gesamten Studienpopulation vergleichbar (4).

Bei Patienten <70 Jahre wurde mit Carfilzomib ein um 11 Monate verlängertes medianes PFS im Vergleich zur Kontroll-Gruppe beobachtet (28,6 Monate vs. 17,6 Monate, HR 0,668). Bei den ≥ 70 -Jährigen zeigte sich beim medianen PFS ein Unterschied von 8 Monaten (23,8 Monate vs. 16,0 Monate, HR 0,739). In beiden Altersgruppen waren die ORR unter Carfilzomib deutlich höher als mit Lenalidomid/Dexamethason (<70 Jahre: 86,0% vs. 66,9%; ≥ 70 Jahre 90,3% vs. 66,1%, $p<0,0001$). Neutropenie (36,9% vs. 23,3%), Thrombozytopenie (20,4% vs. 15,2%) und Hypokaliämie (15,5% vs. 6,3%) ≥ 3 . Grades wurden bei Patienten ≥ 70 Jahre und Hypophosphatämie (9,0% vs. 2,5%) bei den <70 -Jährigen unter Carfilzomib häufiger beobachtet als in der Kontroll-Gruppe (4).

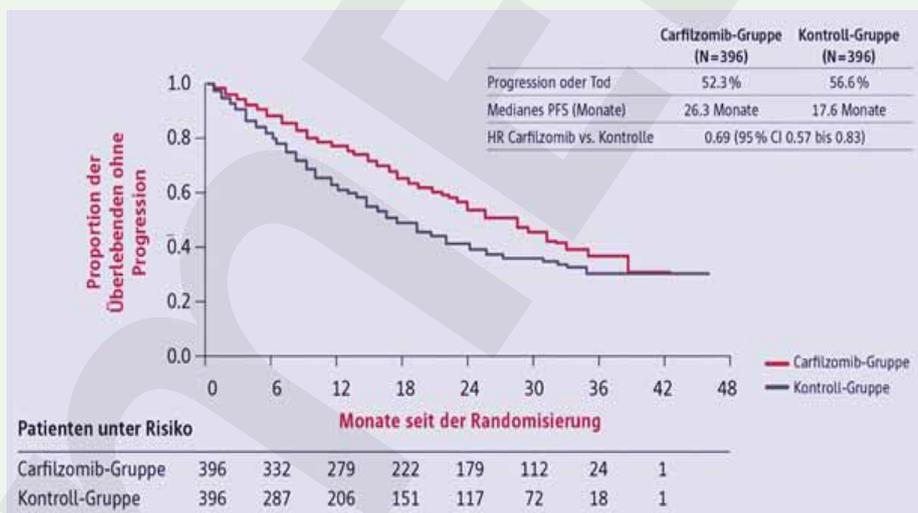


Abb. 1: ASPIRE-Studie: PFS unter Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (Carfilzomib-Gruppe) und unter Lenalidomid/Dexamethason (Kontroll-Gruppe) (2)

Rund ein Viertel der Patienten in der ASPIRE-Studie wurden aufgrund ihres zytogenetischen Status (t[4;14], t[14;16] oder del[17p]) als Hochrisikopatienten eingestuft (Carfilzomib-Gruppe: 25%, Kontroll-Gruppe 23%) (5). Bei einer medianen Dauer des Ansprechens von 22.2 Monaten (vs. 14.9 Monate) und einer ORR von 79.2% (vs. 59.6%) betrug das mediane PFS bei dieser Patientengruppe unter Carfilzomib 23.1 Monate (vs. 13.9 Monate, HR 0.693). Bei Patienten ohne erhöhtes zytogenetisches Risiko wurde unter Carfilzomib ein medianes PFS von 29.6 Monaten (vs. 19.5 Monate, HR 0.66), eine mediane Dauer des Ansprechens von 30.4 Monaten (vs. 20.4 Monate) und ein ORR von 91.2% (vs. 73.5%) beobachtet (5).

Fazit

Die Zugabe von Carfilzomib zu Lenalidomid/Dexamethason führte bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom ab der zweiten Therapielinie bei verbesserter gesundheitsbezogener Lebensqualität zu einer deutlichen Verlängerung des medianen PFS (2). Die positiven Resultate wurden in allen definierten Subgruppen, inklusive Patienten über 70 Jahren und bei Patienten mit erhöhtem zytogenetischen Risiko beobachtet (4, 5).



Statement

PD Dr. med. Ulrich Mey

Leitender Arzt, Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital Graubünden

Mit Carfilzomib steht Patienten, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind, ein potenter Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation zur Verfügung. In der ASPIRE-Studie wurde mit der Dreierkombination ein beeindruckender und klinisch relevanter PFS-Vorteil nachgewiesen. Bemerkenswert ist die deutlich bessere Remissionsqualität unter Carfilzomib. Auch bei schwierig zu behandelnden Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik wurde ein medianes PFS von fast 2 Jahren erreicht. Da jedoch nur bei ca. 50% der Patienten der zytogenetische Status bekannt war, basieren diese Ergebnisse letztlich auf einer relativ kleinen Gruppe von absolut 100 Patienten, die der Subgruppenanalyse der zytogenetischen Hochrisikogruppe zugeteilt waren, wodurch deren Aussagekraft relativiert wird. Patienten nach Lenalidomid- oder Bortezomib-Vorbehandlung profitierten ebenso von Carfilzomib. Dabei gilt zu bemerken, dass Bortezomib-refraktäre Patienten nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Das Dosisschema von zwei Carfilzomib i.v.-Applikationen pro Woche während drei Wochen gefolgt von einer Woche Pause ist für die Patienten relativ aufwändig. Studien zu alternativen Behandlungsschemen sind jedoch in Gange. Die Zulassung von Carfilzomib hat das Armentarium zur Therapie des rezidivierten Multiplen Myeloms bereits deutlich verbessert. Mit der kürzlich erfolgten bzw. zukünftig erwarteten Zulassung von Panobinostat, Ixazomib, Elotuzumab und Daratumumab werden weitere Möglichkeiten folgen. Die optimale Dosierung, Kombination und Sequenz der Wirkstoffe wird sich aus zukünftigen Studien ergeben.

Literatur:

1. <http://www.swissmedicinfo.ch/>.
2. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špicka I, Oriol A, et al. (2015) Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 372(2):142-152.
3. Dimopoulos MA, Stewart AK, Rajkumar SV, Masszi T, Špicka I, Oriol A, et al. (2015) Effect of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma by line of therapy: interim results from the phase 3 ASPIRE study. *EHA20 Congress 2015, Vienna, Abstract S427*.
4. Palumbo A, Stewart AK, Rajkumar SV, Masszi T, Špicka I, Oriol A, et al. (2015) Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients (Pts) With Relapsed Multiple Myeloma (RMM) Based on Age: Secondary Analysis From the Phase 3 Study ASPIRE (NCT01080391).
5. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel DS, Dimopoulos MA, Špicka I, Masszi T, et al. (2015) Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma Based on Cytogenetic Risk Status: Subgroup Analysis from the Phase 3 Study Aspire (NCT01080391). *ASH Annual Meeting 2015, Abstract 731*.

Kurzfachinformation

Kyprolis® (Carfilzomib): Irreversibler Proteasom-Inhibitor. **Indikation:** Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Dosierung/Anwendung:** Kyprolis wird während 3 Wochen jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) als 10 minütige intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer 12-tägigen Ruhepause (Tage 17 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg/m² (max. 44 mg) an den Tagen 1 und 2 des Zyklus 1. Am Tag 8 von Zyklus 1 wird die Dosis auf 27 mg/m² (max. 60 mg) erhöht. Ab Zyklus 13 werden die Kyprolis-Dosen an Tag 8 und 9 ausgelassen. Dazu werden jeweils 25 mg Lenalidomid an den Tagen 1 und 21 und 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Nach der Verabreichung von Kyprolis wurden pulmonale Toxizität (Acute Respiratory Distress Syndrome, akute respiratorische Insuffizienz, akute diffuse infiltrative Lungenerkrankung), pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, kardiale Erkrankungen (Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie, Herzinfarkt), Hypertonie (einschliesslich hypertensiver Krisen und Nottfälle), akutes Nierenversagen, Tumor-Lyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, Thrombozytopenie, Leberinsuffizienz, thrombotische Mikroangiopathie (einschliesslich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom (TTP/HUS)) und posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) beobachtet. **Interaktionen:** Es ist Vorsicht geboten bei der Kombination mit Substraten von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 oder 2B6 (z. B. orale Kontrazeptiva). **Schwangerschaft/Stillzeit:** Während der Schwangerschaft und bei Frauen und Männern im reproduktionsfähigen Alter, die keine effektive Verhütungsmethode anwenden, wird Kyprolis nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Carfilzomib in die Muttermilch übergeht. **Unerwünschte Wirkungen: Häufigste (>20%):** Anämie, Müdigkeit, Thrombozytopenie, Diarrhöe, Übelkeit, Fieber, Dyspnoe, Atemwegsinfektion, Husten, periphere Ödeme. **Schwerwiegendste:** pulmonale Toxizität, pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, toxische Schädigung des Herzens, Hypertonie einschliesslich hypertensiver Krise, akutes Nierenversagen, Tumorlyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, Thrombozytopenie, toxischer Leberschaden, PRES, TTP/HUS. **Packungen:** 1 Durchstechflasche à 60 mg Carfilzomib. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. **Verkaufskategorie:** A. **Zulassungsinhaber:** Amgen Switzerland AG, Zug. CH-P-CARF-1215-121254

IMPRESSUM

Berichterstattung: Sonia Fröhlich de Moura

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von **AMGEN Switzerland AG, Dammstrasse 21, 6301 Zug**

© Aertzerverlag **medinfo AG**, Erlenbach