

14. März 2016

DKK 2016: Dreierkombination mit Carfilzomib bei MM wirksam

Für die Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen steht seit letztem Jahr der Proteasominhibitor der nächsten Generation, Kyprolis® (Carfilzomib), zur Verfügung, der in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ab dem 1. Rezidiv eingesetzt wird (1). Im Rahmen eines Symposiums von Amgen, das unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg, und Prof. Dr. med. Stefan Knop, Universitätsklinikum Würzburg, beim 32. Deutschen Krebskongress stattfand, werteten die Experten die Dreierkombination mit Carfilzomib als wichtige neue Option in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms.

Das Wirkprinzip der Proteasominhibition und immunmodulatorische Substanzen haben die Prognose beim Multiplen Myelom in den vergangenen Jahren verbessert. „Mittlerweile stehen fünf neue Substanzen in den USA zur Verfügung. Carfilzomib und ein HDAC-Inhibitor sind auch bereits in der EU zugelassen. Die neuen Wirkstoffe eröffnen uns heute vielfältige Möglichkeiten beim Multiplen Myelom. Die Therapie ist spannend geworden“, konstatierte Prof. Dr. Roland Fenk, Universitätsklinikum Düsseldorf.

Progressionsfreies Überleben auf mehr als 2 Jahre verlängert

Die Zulassung von Carfilzomib in Kombination mit dem bisherigen Standard Lenalidomid/Dexamethason (Rd) basiert auf der Phase III-Studie ASPIRE (2). Sie umfasste 792 MM-Patienten, die 1 bis 3 Vortherapien erhalten hatten und die randomisiert der Referenztherapie mit dem Rd-Regime oder Rd plus Carfilzomib (KRd) zugeteilt wurden. KRd wurde über 18 Zyklen und Rd bis zum Progress gegeben. Primärer Endpunkt war das PFS, das laut Fenk mit 17,6 Monaten bereits im Rd-Arm lang ausfiel. Durch die zusätzliche Gabe von Carfilzomib aber konnte das PFS (progressionsfreies Überleben) noch einmal deutlich auf über 2 Jahre verlängert werden (26,3 Monate; HR 0,69; $p=0,0001$). Dies stellt das bislang längste erreichte PFS unter einer Dreierkombination im 1. Rezidiv dar. „Diese hoch signifikante Verbesserung ist klinisch relevant“, betonte Fenk. Er wies darauf hin, dass alle untersuchten Subgruppen – unabhängig von Alter, Risikogruppe und Vortherapie – von der Carfilzomib-Addition profitierten. Auch bei Patienten, die refraktär gegenüber Bortezomib oder gegenüber Lenalidomid waren, erwies sich Carfilzomib als effektiv. Eine hohe Aktivität besaß die Carfilzomib-basierte Therapie zudem bei Patienten mit ungünstiger Zytogenetik:

„Eine Subgruppenanalyse der ASPIRE-Studie zeigt, dass diese Risikopatienten ebenfalls in besonderem Maße von der Dreierkombination profitieren“, betonte Goldschmidt (3). Zusätzlich mit Carfilzomib behandelte Patienten mit Standardrisiko lebten laut dieser Analyse sogar knapp 30 Monate ohne Progress (29,6 vs 19,5 Monate; HR 0,66).

Die Gesamtansprechrate wurde durch die zusätzliche Carfilzomib-Gabe ebenfalls deutlich gesteigert – von 66,7% im Kontrollarm auf 87,1% ($p<0,001$). „Auch die Qualität des Ansprechens wurde verbessert“, betonte Fenk: So wurde die Rate kompletter oder tieferer Remissionen (\geq CR) mehr als verdreifacht (31,8% vs. 9,3%; $p<0,001$). Prof. Dr. med. Tobias Dechow, Onkologie Ravensburg, wies auf die hohe Rate an stringenten CR (sCR) von 14,1% hin, die mit dem Carfilzomib-Regime erzielt wurde (Rd: 4,3%). Das Erreichen einer tiefen Remission wirkt sich auch prognostisch günstig aus: Laut einer Analyse der ASPIRE-Studie hatten Patienten in CR und sCR einen besonders starken Überlebensvorteil mit der Dreierkombination (2,4). „Wir Ärzte sollten den neuen Dreierkombinationen wie KRd daher eine Chance geben. Die Studiendaten fordern uns auf, in der Myelomtherapie neue Wege zu gehen“, kommentierte Dechow.

Carfilzomib: Keine erhöhte Rate an Neuropathien

Die Dreierkombination mit Carfilzomib wurde insgesamt gut toleriert. „Die Abbruchrate war niedriger

als mit Rd alleine. Es handelt sich also um ein gut verträgliches Regime“, berichtete Fenk. Die Rate peripherer Neuropathien war im KRd-Arm nicht höher als mit der Rd- Zweierkombination. Prof. Dr. med. Martin Gramatzki, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Kiel, führt die gute Verträglichkeit von Carfilzomib auf die selektive Bindung der Substanz an die katalytische Untereinheit des Proteasoms zurück; unerwünschte „off-target“- Effekte seien daher kaum zu erwarten. Die hohe Effektivität gekoppelt mit dem günstigen Verträglichkeitsprofil resultierten letztlich auch in einer guten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die deutlich und gegen Therapieende signifikant besser ausfiel als mit dem Kontrollregime ($p=0,0001$).

Amgen GmbH

Literatur:

- (1) Fachinformation Kyprolis®; Stand November 2015
- (2) Stewart AK et al.; N Engl J Med 2015;372:142-52
- (3) Avet-Loiseau H et al.; ASH 2015; Abstr. 731
- (4) Stewart AK et al.; Presented at Session 653, ASH 2014, San Francisco, abstract 79