

07. Januar 2021

Behandlung des RRMM mit KdD56: Zulassungserweiterung für Carfilzomib

Die Europäische Kommission hat Carfilzomib (Kyprolis[®]) in Kombination mit Dexamethason und Daratumumab (Darzalex[®]) (KdD56) zugelassen. Indiziert ist das neue Carfilzomib-Therapieregime zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (1). In dieser Indikation ist Carfilzomib bereits in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd27) oder mit Dexamethason alleine (Kd56) einsetzbar. Die Zulassungserweiterung für die neue Lenalidomid-freie Dreierkombination KdD56 basiert auf den Daten der CANDOR-Studie (2). Patienten profitierten mit dieser Kombination von einem deutlich verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS), wie eine beim Kongress der American Society of Hematology (ASH) 2020 präsentierte aktuelle Auswertung bestätigt: Mit KdD56 erreichten die Patienten ein medianes PFS von 28,6 Monaten im Vergleich zu 15,2 Monaten unter Kd56 (3).

Aktuelle Daten vom ASH 2020: 28,6 Monate medianes progressionsfreies Überleben unter KdD56

In der Erstlinientherapie des multiplen Myeloms wird häufig bereits Lenalidomid eingesetzt. In jeder weiteren Behandlungslinie beim multiplen Myelom verringert sich die Dauer und Länge des Ansprechens, Resistenzen und Refraktärität gegenüber Lenalidomid treten vermehrt auf (4). Der Bedarf für eine Lenalidomid-freie Therapieoption nimmt daher zu (5).

Diese Lenalidomid-freie Behandlungsmöglichkeit steht nun mit der Dreierkombination KdD56 zur Verfügung. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Therapieregimes wurde in der Phase-3-Studie CANDOR gezeigt, die KdD56 mit Kd56 bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom (RRMM) verglich. Die Studie erreichte den primären Endpunkt: Die Therapie mit KdD56 führte im Vergleich zu Kd56 zu einer 37%-igen Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben (HR=0,63; p=0,0014). Unter den sekundären Endpunkten waren die Gesamtansprechraten (84% vs. 75%; p=0,008) sowie die Rate der MRD- (minimale Resterkrankung) negativen kompletten Remission nach 12 Monaten (13% vs. 1%; p<0,0001) erhöht, was die tiefe Remission unter KdD56 belegt (2).

In der Primäranalyse zeigte sich bereits ein signifikanter Vorteil des PFS bei Patienten mit KdD56 gegenüber Patienten mit Kd56. Allerdings wurde im KdD56-Arm nach einem medianen Follow-up von 16,9 Monaten noch kein medianes PFS erreicht. 2 Aktuelle Daten vom ASH zeigen nun: Nach weiteren ca. 10 Monaten Nachbeobachtungszeit betrug die Verlängerung des medianen PFS 13,4 Monate für die Behandlung mit KdD56 im Vergleich zu Kd56. Damit liegt das gesamte mediane PFS unter KdD56 bei 28,6 Monaten. Die Risikoreduktion einen Krankheitsprogress zu erleiden oder zu versterben beträgt 41% (HR=0,59 [95% KI] 0,45-0,78) (3).

In einer ebenfalls beim ASH vorgestellten Subgruppen-Analyse der CANDOR-Studie wurde untersucht, wie viele Patienten der CANDOR-Studie einen MRD-negativen CR-Status erreichten (MRDneg CR). Die MRD-Negativität wurde mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) ermittelt (Schwellenwert = 1 Tumorzelle/10⁵ Leukozyten). Nach 12 Monaten hatten die Patienten unter der Behandlung mit KdD56 eine höhere CR-Rate (26,9% vs. 9,7%) und ein tieferes Ansprechen bezüglich der MRDneg CR als Patienten mit Kd56 (Odds Ratio 11,3 [95% KI] 2,7-

47,5]) (6).

In der CANDOR Studie waren 39% der eingeschlossenen Patienten im KdD56-Arm Lenalidomid-vorbehandelt, 32% sogar refraktär auf eine vorangegangene Lenalidomid-haltige Therapie. Auch diese schwer zu behandelnde Patientengruppe profitierte von KdD56 (47%-ige Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben in der Gruppe der Lenalidomid-vorbehandelten Patienten und 53%-ige Reduktion in der Gruppe der Lenalidomid-refraktären Patienten unter KdD56 vs. Kd56) (2). Die beim ASH vorgestellte Post- hoc-Analyse bestätigte dies mit einem medianen PFS von 25,9 Monaten für Lenalidomid- vorbehandelte Patienten unter KdD56 vs. 11,1 Monate im Kd56-Arm (HR=0,49 [95%KI] 0,33- 0,74) sowie einem medianen PFS von 28,1 Monaten unter KdD56 für Lenalidomid-refraktäre Patienten vs. 11,1 Monate unter Kd56 (HR=0,46 [95% KI] 0,28- 0,73) (3).

Die Daten einer weiteren beim ASH vorgestellten Post-hoc-Analyse stützen den Einsatz von KdD56 bei Patienten mit RRMM, unabhängig davon, ob es sich um ein frühes oder spätes Rezidiv handelt, ob eine autologe Stammzelltransplantation vorausgegangen ist oder ob Patienten vor ihrem Rezidiv eine Therapielinie oder zwei oder mehr Therapielinien erhalten hatten (7).

„Wir freuen uns über die neue Zulassungserweiterung für Kyprolis® beim RRMM, die eine wertvolle Option gerade für die Patienten ist, die eine Lenalidomid-freie Therapie benötigen. Die Zulassungsstudie CANDOR bestätigt, dass unser Proteasominhibitor der 2. Generation, Carfilzomib, nicht nur in den bisher zugelassenen Kombinationen KRd27 und Kd56 wirksam ist, sondern auch einen sehr effektiven Kombinationspartner für Daratumumab darstellt“, erklärte Dr. med. Stefan Kropff, Medizinischer Direktor der Amgen GmbH.

Die Sicherheit von KdD56 in CANDOR stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil der einzelnen Substanzen überein. Die häufigsten ($\geq 20\%$ in jedem Behandlungsarm [KdD56, Kd56]) unerwünschten Ereignisse (UE) umfassten Thrombozytopenie, Anämie, Diarrhoe, Hypertonie, Infektionen der oberen Atemwege, Fatigue und Dyspnoe. Die Inzidenz behandlungsbezogener Schweregrad ≥ 3 , schwerwiegender oder fataler UE war höher im KdD56-Arm verglichen mit den Patienten, die mit Kd56 behandelt worden waren. Der häufigste Grund für fatale behandlungsbezogene UE in beiden Armen waren Infektionen. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE war in beiden Armen vergleichbar. Allerdings war die mediane Behandlungsdauer mit 70,1 Wochen im KdD56-Arm deutlich länger als in der Kd56-Gruppe (40,3 Wochen). Auch nach einer Beobachtungszeit von weiteren 11 Monaten entsprach die Verträglichkeit der Therapie mit KdD56 den bisher publizierten Ergebnissen zur CANDOR-Studie (3).

Quelle: Amgen

Literatur:

(1) Fachinformation Kyprolis®

(2) Dimopoulos MA et al. *Lancet*. 2020; 396: 186-197

(3) Dimopoulos M et al. Presented at 62nd ASH Annual Meeting and Exposition; Dec 5-8, 2020; Virtual. Abstract 2325

(4) Kumar SJ et al. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79(7): 867-874

(5) Moreau P., et al. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J*. (2019)9:38. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0200-1>

(6) Landgren O et al. Presented at 62nd ASH Annual Meeting and Exposition; Dec 5-8, 2020; Virtual. Abstract 2282

(7) Weisel K et al. Presented at 62nd ASH Annual Meeting and Exposition; Dec 5-8, 2020; Virtual. Abstract 2287