

18. Februar 2021

---

## RR MM: Daten vom ASH 2020 zeigen 28,6 Monate medianes PFS mit Regime KdD56

**Mit der EU-Zulassung von Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Dexamethason und Daratumumab (Darzalex®) steht eine neue Lenalidomid-freie Dreierkombination (KdD56) für Patienten mit Multiplem Myelom (MM) zur Verfügung, die mind. eine Vortherapie erhalten haben. Die Zulassungserweiterung von KdD56 basiert auf den Daten der CANDOR-Studie (1). In dem auf dem ASH 2020 präsentierten Studien-Update erreichten Patienten mit dem „CANDOR-Regime“ KdD56 ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 28,6 Monaten vs. 15,2 Monaten im Vergleich zu Carfilzomib und Dexamethason alleine (Kd56) (2).**

In den letzten Jahren konnten mit der Zulassung neuer Substanzen in der Therapie des MM immer mehr Erfolge verzeichnet werden. Dennoch entwickelt fast jeder Patient ein Rezidiv. Für die Behandlung des Rezidivs stehen heute mehrere effektive Kombinationen zur Verfügung. Das Problem besteht laut Prof. Dr. Christof Scheid, Köln, jedoch darin, dass die meisten Patienten bereits mit Lenalidomid oder Bortezomib vorbehandelt sind. Teils haben die Patienten auch schon eine Kombination aus Proteasom-Inhibitor und Immunmodulator in der Erstlinie erhalten. Aus der Vielfalt an Möglichkeiten bleibt wegen dieser Vortherapien oft keine große Auswahl mehr für die Rezidivtherapie, sodass ein Bedarf an neuen, insbesondere Lenalidomid-freien Kombinationen besteht.

Mit der Lenalidomid-freien Kombination aus Carfilzomib und Dexamethason (Kd56) konnte in der ENDEAVOR-Studie (3, 4) das mediane PFS im Vergleich zu einer Vd-Therapie nahezu verdoppelt werden (18,7 vs. 9,4 Monate, 95% KI 0,44-0,63;  $p=0,0001$ ). In der Phase-III-Studie CANDOR wurde dieses Ergebnis durch die Hinzunahme des monoklonalen Antikörpers Daratumumab zu Carfilzomib und Dexamethason (KdD56) im Vergleich zu Carfilzomib/Dexamethason (Kd56) noch einmal signifikant verbessert. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, wurde durch KdD56 um 37% reduziert ( $HR=0,63$ ;  $p=0,0014$ ) im Vergleich zu Kd56. Die Gesamtansprechrate war signifikant höher mit der Dreifachkombination (84% vs. 75%). Gezer wies insbesondere auf die tieferen Remissionen unter KdD56 hin. Nach 12 Monaten war die Rate der MRD-negativen kompletten Remissionen 13fach höher als mit Kd56 (13% vs. 1%;  $p<0,0001$ ). Etwa jeder dritte Patient (29%) erreichte mit KdD56 eine CR oder besser, mit Kd56 war es jeder 10. Patient.

Im Studien-Update zeigte sich mit KdD56 eine signifikante Verbesserung des mPFS um 13,4 Monate im Vergleich zu Kd56 (28,6 vs. 15,2 Monate;  $HR=0,59$ ; 95%-KI: 0,45-0,78) (2). Prof. Deniz Gezer, Aachen, verdeutlichte, dass durch die Hinzunahme des Antikörpers somit mehr als ein Jahr zusätzliche Krankheitsfreiheit für die Patienten gewonnen wird. Wie Prof. Dr. Monika Engelhardt, Freiburg, berichtete, bestand der Vorteil im PFS über alle analysierten Subgruppen hinweg, und war z.B. unabhängig davon, ob es sich um ein frühes oder spätes Rezidiv handelte, eine autologe Stammzelltransplantation vorausgegangen war oder Patienten vor ihrem Rezidiv eine Therapielinie oder zwei oder mehr Therapielinien erhalten hatten. Insbesondere profitierte die Subgruppe der Lenalidomid-refraktären Patienten. In die CANDOR-Studie waren 39% der eingeschlossenen Patienten im KdD56-Arm Lenalidomid-vorbehandelt, 32% waren refraktär auf eine vorangegangene Lenalidomid-haltige Therapie.

Für die Lenalidomid-vorbehandelten Patienten bestand eine 47%-ige Reduktion des Risikos, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben und in der Gruppe der Lenalidomid-refraktären Patienten war dieses Risiko um 53% reduziert (1). Die beim ASH vorgestellte Post-hoc-Analyse zeigte für Lenalidomid-

vorbehandelte Patienten unter KdD56 ein medianes PFS von 25,9 Monaten vs. 11,1 Monate im Kd56-Arm (HR=0,49; 95% KI 0,33-0,74) sowie ein medianes 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) (2).

Die Inzidenz therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (UE) von Schweregrad  $\geq 3$ , schwerwiegender oder fataler UE war höher im KdD56- als im Kd56-Arm. Der häufigste Grund für fatale behandlungsbezogene UE in beiden Armen waren Infektionen. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE war jedoch in beiden Armen vergleichbar. Engelhardt wies darauf hin, dass die mediane Behandlungsdauer im KdD56-Arm mit 70,1 Wochen deutlich länger war als in der Kd56-Gruppe mit 40,3 Wochen. Die Dosis-angepassten UE-Raten waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es bestand eine gute Tolerabilität bei 1-3 Vortherapien, ECOG PS 0-2, einer CRCl  $> 20$  ml/min und einer LVEF  $> 40\%$ . KdD56 sei eine attraktive neue Immun-Proteasominhibitor-Therapie, so das Fazit von Engelhardt.

*Dr. Anita Schweiger*

*Quelle: Virtuelles Launch-Symposium "Neue Wege beim multiplen Myelom: Drittes Kyprolis®-Therapieregime (KdD56) zugelassen", 11.02.2021; Veranstalter: Amgen*

#### *Literatur:*

*(1) Dimopoulos M et al. Lancet. 2020; 396: 186-197*

*(2) Dimopoulos M, ASH 2020; Abstr. 2325*

*(3) Moreau et al., Leukemia 2017;31:115-22*

*(4) Weisel K et al., ASH 2017; Abstract 1850*