

LEADING OPINIONS

Reprint
5/2019

www.universimed.com

Hämatologie & Onkologie



**Multiples Myelom
Carfilzomib-Kombination
im Praxisalltag bestätigt**

Multiples Myelom

Carfilzomib-Kombination im Praxisalltag bestätigt

Beim multiplen Myelom ist es ein Therapieziel, das nächste Rezidiv möglichst lange hinauszuzögern und das Überleben zu verlängern. In klinischen Studien wurde mit Carfilzomib-haltigen Regimen (KRd oder Kd) sowohl das progressionsfreie Überleben (PFS) von Patienten als auch das Gesamtüberleben (OS) in der rezidierten Situation signifikant gegenüber den Kontrollarmen (Rd oder Vd) verlängert.^{1,2} Für den Praxisalltag wurden die Wirksamkeit und die Machbarkeit von Carfilzomib im KRd-Regime in einer beim EHA präsentierten Studie bestätigt.³

Die ASPIRE-Studie verglich KRd (Carfilzomib [27 mg/m² als 10-minütige Infusion] plus Lenalidomid und Dexamethason [Rd]) gegen den Standard Rd bei insgesamt 792 Studienteilnehmern mit multiplem Myelom in der rezidierten/refraktären Situation.¹ Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, eine signifikante Verlängerung des PFS von median 17,6 auf 26,3 Monate (HR: 0,69; 95% CI: 0,57–0,83; p=0,0001). Ein Ansprechen wurde in der klinischen Phase-III-Studie bei 87,1% der Patienten im Carfilzomib-haltigen Arm beobachtet versus 66,7% im Kontrollarm. Die finale Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) zeigte, dass sich der PFS-Vorteil in eine median 7,9-monatige Verlängerung der Überlebenszeit übertragen konnte.⁴ Das mediane OS betrug 48,3 Monate unter KRd versus 40,4 Monate unter Rd (HR: 0,794; 95% CI: 0,667–0,945; p=0,0045) (Abb. 1).

Breites Patientenspektrum erhält im Praxisalltag das KRd-Regime

In einer grossen internationalen Beobachtungsstudie wurde die Carfilzomib-Anwendung im regulären Praxisalltag prospektiv erfasst.³ 293 Patienten mit wenigstens einer Vortherapie und einer Carfilzomib-Applikation wurden eingeschlossen. 60,8% dieser Patienten (n=178) erhielten Carfilzomib im KRd-Regime. Das mediane Alter der Patienten bei Start der KRd-Therapie betrug 64 Jahre und 9,6% der Patienten waren 75 Jahre oder älter. Im Median

wurden die Patienten in einer Therapielinie vorbehandelt. Im Vergleich: Die Studienteilnehmer der ASPIRE-Studie waren ebenfalls median 64 Jahre alt, aber median mit 2 Therapielinien vorbehandelt worden.¹

Die Mehrzahl der Patienten der Beobachtungsstudie war in einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0–1: 91,1%).³ 6,7% der Patienten wiesen einen ECOG PS 2 und 2,2% einen ECOG PS 3–4 auf. Von 98 Patienten, die einem geriatrischen Test unterzogen wurden, war ein Drittel bezüglich der Gebrechlichkeit in einem mittleren oder sehr gebrechlichen Zustand. Das mediane Alter unterschied sich nicht zwischen der Gruppe mit mittlerer oder ausgeprägter Gebrechlichkeit und den fitten Patienten. In der Anamnese wurden Bluthochdruck bei 28,7% der Patienten, Diabetes bei 12,4%, kardiale Störungen bei 10,1% und

Nierenstörungen bei 4,5% der Patienten festgestellt. Die mediane Zeit seit der Beendigung der letzten Therapielinie betrug 16,9 Monate für Patienten mit einer, 4,6 Monate mit zwei und 1,1 Monate mit ≥ 3 vorangegangenen Therapielinien. 90% der Patienten mit nur einer vorangegangenen Therapielinie hatten Bortezomib erhalten und 44% eine immunmodulatorische Substanz (IMiD). Insgesamt waren 21,9% der Patienten Lenalidomid-refraktär. 63% der Patienten hatten vorgängig bereits eine Stammzelltransplantation erhalten.

Konsistentes Nutzen-Risiko-Profil von KRd in alltäglicher Praxisroutine

Von 142 für das Ansprechen auswertbaren Patienten wurde ein wenigstens kom-

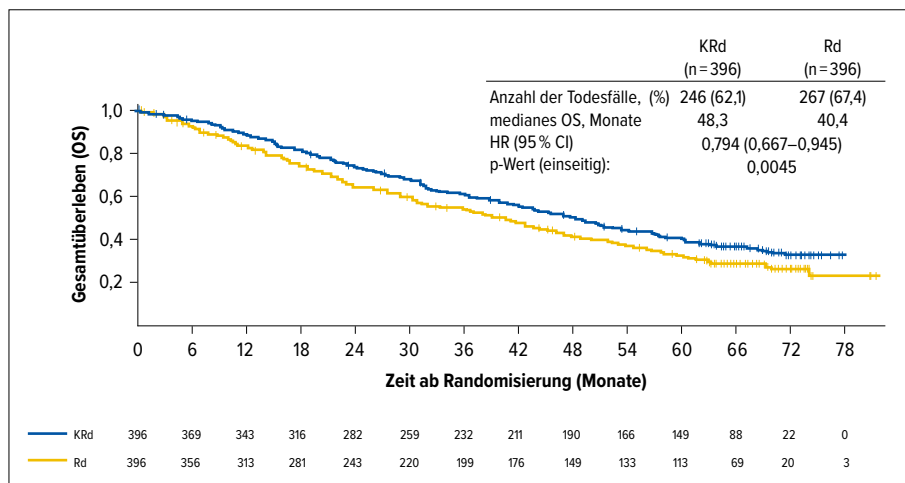


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) von Myelompatienten unter KRd versus Rd (nach Siegel DS et al.)⁴

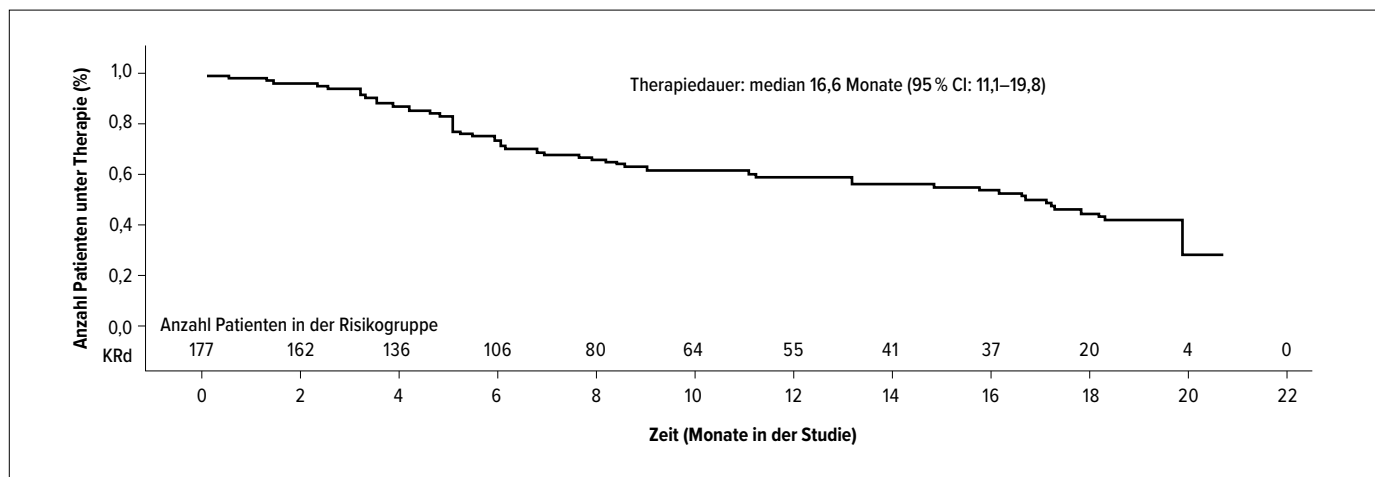


Abb. 2: Dauer der Carfilzomib-Behandlung, definiert als Zeit von der ersten bis zur letzten Carfilzomib-Dosis (nach Leleu X et al.)³

plettes Ansprechen (CR+) bei 22% und ein wenigstens sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR+) bei 61% der Patienten beobachtet. **Der Einsatz von KRd in früheren Therapielinien war mit höheren CR+Raten assoziiert (Tab. 1). Die Ansprechraten waren sowohl bei Patienten mit mittlerer und hoher Gebrechlichkeit als auch bei fitten Patienten mit 78,6% bzw. 86,0% konsistent mit den ASPIRE-Daten.** Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,9 Monaten wurde die Dauer der Therapie auf median 16,6 Monate extrapoliert (95% CI: 11,1–19,8) (Abb. 2). Nahezu alle Patienten erhielten KRd nach EU-Zulassung in einer Dosierung von 20/27 mg/m² zweimal wöchentlich, nur 9% der Patienten wechselten auf die einmal wöchentliche Applikation.* Gebrechliche und fitte Patienten erhielten im Durchschnitt 97% bzw. 96% der geplanten Dosierung. Über 90% der geplanten Dosierung konnten unabhängig von der Anzahl vorangegangener Therapielinien appliziert werden. Im Vergleich mit der ASPIRE-Studie wurde im praktischen Alltag häufiger von einer Verzögerung der Applikation (44,9%) oder einer Dosisreduktion (14,0%) Gebrauch gemacht.

74 Patienten hatten bis zur präsentierten Auswertung die Therapie gestoppt. Die Hauptgründe waren der Krankheitsprogress (25,7%), das Erreichen der erwünschten Remissionstiefe (20,3%) oder das Auftreten von Nebenwirkungen (17,6%). Eine Salvage-Stammzelltransplantation wurde für 29,7% der Patienten geplant. An Toxizitäten wurden bei einem Drittel der Patienten Grad-≥3-Nebenwirkungen berichtet, Bluthochdruck bei 3,4% und kardiale Störungen bei 0,6%

	1 n=84	2 n=27	3 n=31	Gesamt n=142
Beste Ansprechrate (ORR), % (95% CI)	77,4 (67,0–85,8)	77,4 (70,8–97,6)	77,4 (62,5–92,5)	77,4 (72,8–86,5)
Bestes Ansprechen ≥VGPR, %	65,5	66,6	45,2	61,3
≥CR, %	26,2	22,2	12,9	22,5
VGPR, %	39,3	44,4	32,3	38,7
PR, %	11,9	22,2	35,5	19,0

Tab. 1: Ansprechen von auswertbaren Patienten auf KRd gemäss der Anzahl vorangegangener Therapielinien (nach Leleu X et al.)³

der Patienten. Das zeigt, dass trotz Krankenvorgeschichte mit einem guten kardialen Management während der Therapie, eine gute Verträglichkeit erreicht wurde. Die häufigsten Nebenwirkungen waren hämatologische Toxizitäten, wie Anämie und Neutropenie, bei 12,4% der Patienten sowie Infektionen bei 11,2% der Patienten. ■

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Diese Studie bestätigt, dass Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, die Ergebnisse aus klinischen Studien auch im Praxisalltag zeigt, und somit eine der ersten Optionen im 1. Rezidiv sein sollte. In der zugelassenen EU-Dosierung von 27 mg/m² verblieben die Patienten ausserdem lange auf der Therapie, was zu hohen Ansprechraten und tiefen Remissionen führte.

Quelle:

24. Kongress der European Hematology Association (EHA), 13.–16. Juni 2019, Amsterdam

Literatur:

1 Stewart AK et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372: 142–52 2 Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1327–37 3 Leleu X et al.: Real-world use of the triplet regimen carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) in patients with relapsed multiple myeloma: a subgroup interim analysis from a prospective observational study. EHA 2019, Abstr. #PF616 4 Siegel DS et al.: Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 728–34

* Die wöchentliche Applikation ist in der EU nicht zugelassen.

Bericht: Dr. Ine Schmale

Kurzfachinformation

Kyprolis® (Carfilzomib): Irreversibler Proteasom-Inhibitor. Indikation: Kyprolis in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Dosierung/Anwendung: In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason: 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. In Kombination mit Dexamethason allein: Kyprolis wird während 3 Wochen jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16) als 30 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 56 mg/m² (max. 123 mg) erhöht. Dazu werden jeweils 20 mg Dexamethason an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 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 Notfälle), akutes Nierenversagen, Tumor-Lyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, Venenthrombose (eine Thromboseprophylaxe wird empfohlen), Hämorrhagie, 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, Fatigue, Thrombozytopenie, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Dyspnoe, Atemwegsinfektion, Husten, Neutropenie. Schwerwiegendste: Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Herzstillstand, myokardiale Ischämie, interstielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, akute respiratorische Insuffizienz, pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, Hypertonie einschliesslich hypertensiver Krisen, akute Nierenschädigung, Tumorlyse-Syndrom, Infusionsreaktion, gastrointestinale Hämorrhagie, intrakranielle Hämorrhagie, pulmonale Hämorrhagie, Thrombozytopenie, toxischer Leberschaden mit Leberinsuffizienz, PRES, thrombotische Mikroangiopathie, TTP/HUS. Packungen: 1 Durchstechflasche à 10 mg, 30 mg oder 60 mg Carfilzomib. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. Verkaufskategorie: A. Zulassungsinhaber: Amgen Switzerland AG, Risch; Domizil: 6343 Rotkreuz. CH-P-CARF-0518-065058

IMPRESSUM: Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Strasse 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chlap, MBA. Tel.: 01/876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Dr. Nicole Leitner. E-Mail: nicole.leitner@universimed.com. Projektleitung: Barbara Vogler-Hemzal. Grafik: Juan Felipe-Hofer. Druck: flyeralarm GmbH, Würzburg. Gerichtsstand: Wien. Entgeltliche Information gemäss § 26 Mediengesetz. Mit freundlicher Unterstützung durch AMGEN Switzerland AG. CH-P-CARF-0719-076593a