

16. Februar 2016

Carfilzomib effektiver als bisherige Standardrezidivtherapien

Der Proteasom-Inhibitor (PI) Carfilzomib hat sich bei vorbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom (MM) im Vergleich zu bisherigen Standardtherapien als hoch effektiv erwiesen. Auf der ASH-Jahrestagung wurden neue Analysen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien ASPIRE und ENDEAVOR vorgestellt. Sie sprechen für die gute Wirksamkeit der Substanz auch in Hochrisikokollektiven mit ungünstiger Zytogenetik und unabhängig von der Vortherapie.

Mit Carfilzomib (Kyprolis®) wurde ein PI der zweiten Generation entwickelt, der das Proteasom irreversibel hemmt und eine höhere Selektivität für diesen Enzymkomplex als Bortezomib besitzt. In der ASPIRE-Studie wurde die Substanz bei 792 rezidierten MM-Patienten, die bereits 1-3 Vortherapien erhalten hatten, in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (LenDex) geprüft, informierte Dr. Hervé Avet-Loiseau, Toulouse. Patienten im Kontrollarm erhielten mit LenDex eine häufig eingesetzte Standardrezidivtherapie. In der vorab geplanten Interimsanalyse erwies sich das Carfilzomib-Regime mit einer Reduktion des Progressionsrisikos um fast ein Drittel als signifikant überlegen (1): Das progressionsfreie Überleben (PFS; primärer Endpunkt) wurde von 17,8 Monaten bei Kontrollpatienten auf 28,3 Monate verlängert (HR=0,69; $p < 0,0001$).

Deutliche Verbesserung der Prognose

Rund 13% der ASPIRE-Teilnehmer gehörten aufgrund ihrer Zytogenetik mit Nachweis der Translokationen t(4;14) oder t(14;16) oder der Deletion 17p in $\geq 60\%$ der Plasmazellen zum Hochrisikokollektiv, berichtete Avet-Loiseau. Auch in diesem Subkollektiv wurde durch die Carfilzomib-Addition eine deutliche PFS-Verbesserung erreicht (2): Nur mit LenDex behandelte Patienten lebten median 13,9 Monate ohne Progress, die im Carfilzomib-Arm dagegen 23,1 Monate. Die Risikoreduktion ist mit 30% vergleichbar mit der im Gesamtkollektiv (HR=0,70). Bei Patienten mit Standardrisiko verlängerte sich das PFS durch Carfilzomib ebenfalls um 10 Monate, war aber erwartungsgemäß insgesamt länger (19,5 vs. 29,6 Monate; HR=0,66). Auch das Ansprechen wurde durch die zusätzliche Carfilzomib-Gabe in relevantem Maße verbessert: Sowohl Patienten mit Standard- als auch die mit hohem Risiko profitierten von der Carfilzomib-Addition mit einer Verfünffachung der Rate an kompletten oder tieferen Remissionen (\geq CR). „Carfilzomib scheint die schlechte Prognose von Patienten mit Hochrisikogenetik zumindest teilweise aufzuheben“, resümierte Avet-Loiseau.

Die Phase-III-Studie ENDEAVOR umfasste 929 rezidierte MM-Patienten nach 1-3 Vortherapien und verglich Carfilzomib plus Dexamethason (Kd) mit dem Erstgenerations-PI Bortezomib plus Dexamethason (Vd). Auch in dieser zulassungsrelevanten Studie erwies sich die experimentelle Therapie mit einer PFS-Verlängerung um gut 9 Monate dem alten Standard als signifikant überlegen (18,7 vs. 9,4 Monate; HR=0,53; $p < 0,0001$) (3). Eine auf der ASH-Jahrestagung präsentierte Subgruppenanalyse spricht für die Überlegenheit von Carfilzomib unabhängig von

der Zahl und Art der Vorbehandlungen (4). 464 Patienten beider Arme hatten zuvor eine Therapie mit Bortezomib (ca. 40%) oder Lenalidomid (ca. 20%) erhalten. 465 Teilnehmer waren intensiver mit ≥ 2 Vortherapien behandelt, wobei zwei Drittel bereits Bortezomib, gut die Hälfte Lenalidomid erhalten hatte.

Wirksam auch nach Bortezomib-Vortherapie

Carfilzomib war dem Erstgenerations-PI in allen Situationen überlegen: Bei Patienten mit einer Vortherapie verdoppelte sich das PFS von 10,1 Monaten unter Bortezomib auf 22,2 Monate, bei den intensiver vorbehandelten Patienten verlängerte es sich von 8,4 auf 14,9 Monate. Auch nach einer Bortezomib-Vortherapie zeichnete sich Carfilzomib durch eine hohe Wirksamkeit aus; das Progressionsrisiko bei Bortezomib-naiven und bei mit dem PI vorbehandelten Patienten wurde etwa halbiert. Ähnlich sahen die Ergebnisse bei Patienten mit bzw. ohne Exposition gegenüber Lenalidomid aus.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen war bei stärker vorbehandelten Patienten beider Arme erwartungsgemäß höher, berichtete Prof. Philippe Moreau, Nantes. Mit Carfilzomib häufiger als mit Bortezomib waren Hypertonie und Herzversagen. Generell unterschieden sich die Raten an Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen zwischen beiden Studienarmen nur wenig.

Auf Basis der ASPIRE-Daten wurde Carfilzomib in Kombination mit LenDex im November 2015 EU-weit für erwachsene MM-Patienten nach mindestens einer Vortherapie zugelassen. Auf dem Hintergrund der ENDEAVOR-Analysen hat das Unternehmen Amgen jetzt einen Antrag auf Zulassungserweiterung für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener MM-Patienten nach mindestens eine Vortherapie bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht.

(ka)

Literatur:

- (1) Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142-152.
- (2) Avet-Loiseau H et al. ASH 2015; Abstr. 731.
- (3) Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2015.
- (4) Moreau P et al. ASH 2015; Abstr. 729.