

27. Oktober 2015

Triple-Therapie mit KRd beim rezidierten Multiplen Myelom: Auf dem Weg zum neuen Standard

15th International Myeloma Workshop (IMW) 2015

Als Goldstandard in der Therapie des rezidierten Multiplen Myeloms gilt Lenalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason (Rd). Durch die Addition von Carfilzomib (KRd) wurde in der Phase-III-Studie ASPIRE (1) bei Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom (rrMM) ein zuvor noch in keiner Phase-III-Studie beobachtetes progressionsfreies Überleben (PFS) von 26,3 Monaten erzielt, so dass für Prof. Keith Stewart, Scottsdale, Arizona, KRd als ein neuer Standard in Betracht kommt.

In ASPIRE waren 792 Patienten mit rezidivierter oder therapierefraktärer Erkrankung eingeschlossen, die mindestens eine bis maximal 3 Vortherapien hatten sowie eine partielle Remission (PR) auf mindestens eine der vorherigen Therapien. Ausgeschlossen waren Patienten mit einer Creatinin Clearance < 50 mg/min oder mit einer Progression unter Bortezomib.

Carfilzomib wurde in einer Dosierung von 27 mg/m^2 i.v. (10 min) an d1,2,8,9,15 über 12 Zyklen verabreicht. Die Dosierung war damit niedriger als in der ENDEAVOR-Studie, in der die Patienten im 1. Zyklus Carfilzomib in einer Dosierung von 20 mg/m^2 an d1 und 2, gefolgt von 56 mg/m^2 an d1 8, 9, 15,16 in Kombination mit Dexamethason erhielten.

Als einen wichtigen Punkt in der ASPIRE-Studie hob Stewart hervor, dass nach 12 Monaten Behandlung die Dosisgaben reduziert wurden (d1,2,15,16) und Carfilzomib nach 18 Monaten abgesetzt wurde. Der Grund dafür war laut Stewart, dass zu Studienbeginn noch nichts über die Langzeittoxizitäten bekannt war, und das Steering Committee dahingehend Bedenken äußerte, dass die Patienten nach 18 Monaten noch regelmäßig in die Klinik zur Behandlung kommen möchten.

Der primäre Endpunkt PFS wurde klar erreicht mit einem medianen PFS im KRd-Arm von 26,3 Monaten vs. 17,6 Monaten im Rd-Arm (HR=0,69, 95%-KI 0,57-0,83; $p < 0,0001$). „Dies ist das bisher längste progressionsfreie Überleben, das in der rezidierten Situation jemals erreicht wurde“, betonte Stewart. Er erinnerte auch daran, dass die Carfilzomib-Therapie nach 18 Monaten beendet wurde und sich dies an den Überlebenskurven zeigt: Die PFS-Kurven separieren schnell und beginnen nach 18 Monaten sich wieder zu nähern.

Der Vorteil im PFS bestand in allen zuvor definierten Subgruppen. Einen besonderen Vorteil hatte die Hochrisikogruppe (n=48) von Carfilzomib. Ihr medianes PFS lag bei 23,1 Monaten vs. 13,9 Monaten im Vergleichsarm (HR=0,70; $p=0,083$) (2).

Mehr stringente komplette Remissionen

Mit Carfilzomib wurde auch eine höhere Ansprechrate erreicht (87,1% vs. 66,7%) und insbesondere waren die stringenten kompletten Remissionen (sCR) mit Carfilzomib im Vergleich zur Rd-Behandlungsgruppe 3 Mal so hoch (31,8% vs. 9,3%). Die Tiefe des Ansprechens korrelierte mit dem PFS. Das Gesamtüberleben (OS, ein weiterer sekundärer Endpunkt) war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nach einem Follow-up von 32 Monaten noch nicht erreicht, doch es bestand bereits ein positiver Trend im Carfilzomib-Arm, sagte Stewart.

Trotz der längeren medianen Behandlungsdauer unter KRd von 88 Wochen im Vergleich zu 57 Wochen im Rd-Arm gab es weniger Behandlungsabbrüche wegen Nebenwirkungen (15,3% vs. 17,7%). Die Häufigkeit von Todesfällen aufgrund von Nebenwirkungen war in beiden Armen identisch (jeweils 6,9%). In der ASPIRE-Studie bestätigte sich auch das Fehlen einer peripheren Neuropathie unter Carfilzomib (alle Grade: 17,1% (KRd) vs. 17,0% (Rd); Grad \geq 3: 2,6% (KRd) vs. 3,1% (Rd)). Eine Hypertonie war unter Carfilzomib häufiger (14,3% vs. 6,9%) aufgetreten, ebenso Dyspnoe (19,4% vs. 14,9%) und Herzinsuffizienz (6,4% vs. 4,1%). Überraschenderweise verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der KRd-Gruppe während der 18 Behandlungszyklen im Vergleich zur Rd-Gruppe – möglicherweise, weil die Patienten bemerkten, dass sie auf die Behandlung gut ansprachen und sich die Symptome verbesserten, vermutete Stewart.

KRd vielversprechend bei neu diagnostizierten MM-Patienten

Auf dem diesjährigen ASCO wurde eine Phase-II-Studie vorgestellt, in der sich KRd ebenfalls als sehr vielversprechend in der Induktions- und Konsolidierungstherapie bei neu diagnostizierten MM-Patienten (n=50) erwies. Sie erhielten 4 Zyklen Induktionstherapie mit KRd, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT), anschließend 4 Zyklen Konsolidierungstherapie mit KRd. Es folgte eine KRd-Erhaltungstherapie über 9 Monate und anschließend eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie (Zyklus 19+). Schon nach Transplantation hatten 22% der Betroffenen eine sCR. Am Ende der Konsolidierungstherapie (8 Zyklen KRd) hatten 70% der Patienten eine sCR (von 50 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt noch 27 in der Studie). Stewart: „Wir haben noch nie so gute Ansprechraten bei neu diagnostizierten MM-Patienten gesehen“. Die fortgeführte KRd-Therapie nach Transplantation erwies sich als gut verträglich und die Tiefe des Ansprechens verbesserte sich mit der Dauer der KRd-Behandlung.

Rd wurde inzwischen auch in Kombination mit monoklonalen Antikörpern untersucht, wie in der Phase-III-Studie ELOQUENT in Kombination mit Elotuzumab (3), die ein ähnliches Design wie die ASPIRE-Studie aufweist. Auch hier war das PFS primärer Endpunkt, das sich mit der Antikörperkombination auf median 19,4 Monate verlängerte vs. 14,9 Monate mit Rd (HR=0,70; $p<0,001$). Die 1- und 2-Jahres-PFS-Raten lagen bei 68% vs. 57% und 41% vs. 27%. Co-primärer Endpunkt war das Ansprechen (ORR 79% mit Elotuzumab/Rd vs. 66% mit Rd).

Stewart bemerkte, dass die Differenz im PFS nach 2 Jahren größer war als nach 1 Jahr. Das würde darauf hindeuten, dass diese Kombination – der Stewart eine ausgezeichnete Verträglichkeit bescheinigte – mit der Behandlungsdauer zu einer stetigen Verbesserung führen kann.

(as)

Quelle: Symposium „Delving into the Deep - Advances in the Treatment of Multiple Myeloma in 2015“, 15th International Myeloma Workshop, 24.09.2015, Rom; Veranstalter: Amgen

Literatur:

(1) Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142-52.

(2) Stewart AK et al. ASH 2014, Oral 79.

(3) Lonial S et al. ASCO 2015, Oral 8508, N Engl J Med 2015;373. 621-31.