

## ENDEAVOR: Carfilzomib erfolgreicher Proteasom-Inhibitor der 2. Generation

**In der Head-to-Head-Studie ENDEAVOR hat Carfilzomib, ein irreversibler Proteasom-Inhibitor (PI) der 2. Generation, das progressionsfreie Überleben (PFS) von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom (rrMM) im Vergleich zu Bortezomib verdoppelt. Ein Update der Studie nach 3-jähriger Beobachtungszeit zeigt, dass Carfilzomib auch das Gesamtüberleben (OS) um gut 7 Monate verlängert.**

Die Phase-III-Studie ENDEAVOR ist mit mehr als 900 rrMM-Patienten eine der bislang größten Studien in diesem Setting, berichtete Prof. Dr. Meletios A. Dimopoulos, Athen. Es ist außerdem die erste Studie, in der mit den PI Carfilzomib (Kyprolis®) und Bortezomib – jeweils in Kombination mit Dexamethason – 2 Substanzen dieser Wirkklasse direkt miteinander verglichen wurden. Bei Studienstart galt das Regime mit Bortezomib/Dexamethason beim rrMM als ein Therapiestandard, erinnerte Dimopoulos.

Die im Mittel 65 Jahre alten Teilnehmer von ENDEAVOR hatten bereits 1-3 Vortherapien erhalten. Gut die Hälfte war zuvor schon mit Bortezomib, mehr als ein Drittel mit Lenalidomid behandelt worden. Die erste und gleichzeitig finale Analyse der Phase-III-Studie hatte nach kurzem Follow-up von median 11,2 Monaten eine signifikante Verbesserung des PFS (primärer Endpunkt) ergeben: Es wurde von median nur 9,4 Monaten im Kontroll-Arm auf 18,7 Monate bei den mit Carfilzomib behandelten Patienten verlängert (HR=0,53;  $p<0,0001$ ) (1).

Dimopoulos stellte auf dem EHA erstmals Ergebnisse der vorab geplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben als sekundärem Endpunkt nach Eintritt von 79% der erwarteten Ereignisse vor (2). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren die Patienten rund 37 Monate lang nachbeobachtet worden.

### Überlebensbenefit in allen Subgruppen

„Beim Gesamtüberleben ergab sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten des Regimes mit Carfilzomib/Dexamethason“, berichtete Dimopoulos: Mit Bortezomib behandelte Patienten lebten median 40 Monate, die mit Carfilzomib behandelten dagegen 47,6 Monate (HR=0,791;  $p=0,0100$ ) (Abb. 1). Von Carfilzomib profitierten Patienten aller Subgruppen – unabhängig von Alter, Performance-Status, International Staging System (ISS)-Stadium, zytogenetischer Risikogruppe, Zahl der Vortherapien und vorheriger Bortezomib-Exposition.

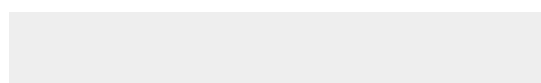
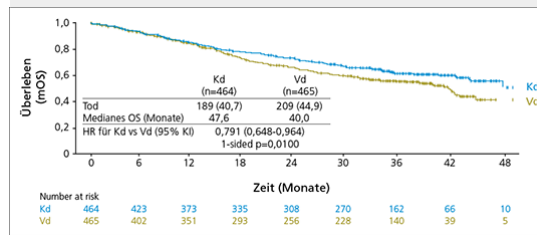


Abb. 1: ENDEAVOR-Interimsanalyse: mOS unter Carfilzomib/Dexamethason, nach (2).



Die Verträglichkeitsdaten stimmen mit früheren Studienergebnissen überein. Nebenwirkungen vom Grad  $\geq 3$  waren im Carfilzomib-Arm etwas häufiger als unter Bortezomib (81,4% vs. 71,1%). Dimopoulos wies jedoch darauf hin, dass die Carfilzomib-Therapie gut 20 Monate länger verabreicht wurde als die Bortezomib-basierte Therapie (48 vs. 27 Wochen). Bei Adjustierung für die Therapiedauer ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz schwerer Nebenwirkungen zwischen beiden Studiengruppen feststellen. Hypertonie und Herzinsuffizienz (Grad  $\geq 3$ ) traten unter Carfilzomib häufiger auf (15,6% vs. 3,3% bzw. 5,8% vs. 2,0%). Kardiale Nebenwirkungen entwickelten sich laut Dimopoulos meist in den ersten Therapiewochen und bildeten sich bei Absetzen des PI zurück. In den meisten Fällen konnte die Carfilzomib-Therapie anschließend wieder aufgenommen werden. Dagegen waren periphere Neuropathien aller Schweregrade unter Bortezomib mit einer Rate von 54,6% mehr als doppelt so häufig wie unter Carfilzomib mit 21% (Grad  $\geq 3$ : 9,6% vs. 2,4%).

## Zweite positive Phase-III-Studie

In der Phase-III-Studie ASPIRE hat sich das Regime mit Carfilzomib/Dexamethason auch im Vergleich zu Lenalidomid/Dexamethason, einer anderen Standardtherapie beim rrMM, als überlegen erwiesen: Gemäß der ersten Auswertung wurde durch die Carfilzomib-basierte Therapie eine signifikante PFS-Verlängerung um gut 9 Monate erreicht (26,3 vs. 17,6 Monate; HR=0,69; p=0,0001) (3). Diese Überlegenheit hat sich bei dem um 7 Monate verlängerten Follow-up bestätigt: (25,1 vs. 16,6 Monate; HR=0,679; p=0,0001) (4). Auch die mediane Zeit bis zur Progression (TTP: 30,5 vs. 18,9 Monate; HR=0,621; p<0,0001) und die Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT) wurden durch Carfilzomib signifikant verlängert. Die TTNT betrug im Lenalidomid-Arm median 34,3 Monate, während der Median bei den mit Carfilzomib behandelten Patienten noch nicht erreicht ist (p=0,0001). Die Integration von Carfilzomib in Therapieregime beim rrMM führt demnach zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des PFS und zeichnet sich durch ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil aus, resümierten die Autoren.

(ka)

Quelle: 22nd Congress of the European Hematology Association, 22.-25.06.2017, Madrid; Veranstalter: Amgen  
Literatur:

(1) Dimopoulos MA et al. *Lancet Oncol* 2016;17:27-38.

(2) Dimopoulos MA et al. *Presented at EHA 2017; Abstr. S458.*

(3) Stewart AK et al. *N Engl J Med* 2015;372:142-152.

(4) Siegel DS et al. *presented at EHA 2017; Abstr. P333.*