

Multiples Myelom

Behandlung mit Carfilzomib bei Lenalidomid-ungeeigneten Patienten

Im Rahmen der Behandlung des multiplen Myeloms sollte jeder Patient mit einem Proteasom-inhibitor behandelt werden, so Prof. Dr. Katja Weisel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, und Dr. Tilman Steinmetz, MV-Zentrum für Onkologie und Hämatologie Köln^{1,2}. Mit der konsequenten Gabe von Lenalidomid in der ersten Therapielinie wird die zielgerichtete Proteasom-inhibitor-Therapie besonders wichtig für refraktäre Patienten sowie für Patienten, für die eine Therapie mit Lenalidomid ungeeignet ist. Carfilzomib (Kyprolis®), ein Proteasom-inhibitor der nächsten Generation, bewirkte in den Phase-III-Studien ASPIRE (KRd27 vs. Rd) und ENDEAVOR (Kd56 vs. Vd) eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS)^{3,4}.

Lenalidomid wird in der ersten Therapielinie des multiplen Myeloms mittlerweile konsequent eingesetzt, wodurch die Anzahl an Lenalidomid-refraktären Patienten zunimmt. Zudem gebe es Patienten, die Lenalidomid nicht gut vertragen, so Prof. Weisel beim 24. Kongress der European Hematology Association (EHA)¹. Für diese wichtigen Patientenpopulationen erweise sich Carfilzomib als sehr effektiv mit einer vergleichbaren Wirksamkeit wie bei nicht-refraktären Patienten. Zu den Patienten dieser Gruppe gehören auch viele ältere Patienten, bei denen zudem oft eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliege, ergänzte Dr. Steinmetz². Die Studiendaten der ENDEAVOR-Studie zeigen den Vorteil von Carfilzomib gegenüber Bortezomib in der Lenalidomid-ungeeigneten Patientenpopulation.

Carfilzomib ist Bortezomib in Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen

Die Phase-III-Studie ENDEAVOR Kd56 vs. Vd schloss 929 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom ein. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) betrug für die gesamte Studienpopulation 18,7 Monate unter Kd versus 9,4 Monate unter Vd (HR=0,53; 95% CI 0,44-0,65; $p<0,0001$)⁴. Es sprachen 67% versus 35% auf die jeweilige Studienmedikation an. Auch die Lenalidomid-refraktäre Patientenkohorte in der ENDEAVOR-Studie profitierte besser von Carfilzomib im Vergleich mit Bortezomib, z.B. bezüglich des Gesamtüberlebens mit einem Überlebensvorteil von median 7,8 Monaten (Abb. 1)⁵.

Einschränkungen der Nierenfunktion sind eine nicht seltene Komplikation beim multiplen Myelom und mit einer schlechten Pro-

gnose assoziiert. Auswertungen von Subgruppen der ENDEAVOR-Studie mit Bezug auf verschiedene Schweregrade der Niereninsuffizienz bestätigten die PFS- und OS-Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib unabhängig von der Nierenfunktion⁶.

In einer Subanalyse von Orlowski et al. zeigen sich PFS und OS unter Carfilzomib unabhängig vom Alter im Vergleich mit Bortezomib überlegen (Abb. 2)^{7,5}.

Deutlich geringere Inzidenz von Neuropathien unter Carfilzomib

Im Vergleich der beiden Proteasom-inhibitoren Carfilzomib und Bortezomib finden sich wichtige Unterschiede bezüglich des Auftretens von schmerzhaften peripheren Neuropathien. In der ENDEAVOR-Studie Kd56 wurde eine periphere Neuropathie (PNP) aller Grade bei 21,0% der Patienten im Carfilzomib-Arm versus 54,6% im Bortezomib-Arm sowie PNP von Grad ≥ 3 bei 2,4% versus 9,6% der Patienten beobachtet⁵. Bezüglich der für die Patienten relevanten PNP Grad ≥ 2 wurde für Carfilzomib eine 5-fach geringere Inzidenz gegenüber Bortezomib berichtet (Abb. 3)⁷. Die Ursache für die höhere Inzidenz von peripheren Neuropathien unter Bortezomib liegt wahrscheinlich in einem Proteasom-unabhängigen Mechanismus der Neurodegeneration begründet⁸. Bortezomib inhibiert diverse nicht-Proteasom-Strukturen in vitro und in vivo; sogenannte off-target Effekte.

Auch bezüglich der Lebensqualität spiegelt sich die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib wider. In der ENDEAVOR-Studie wurde die Lebensqualität mithilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und dem Neurotoxizität FACT/

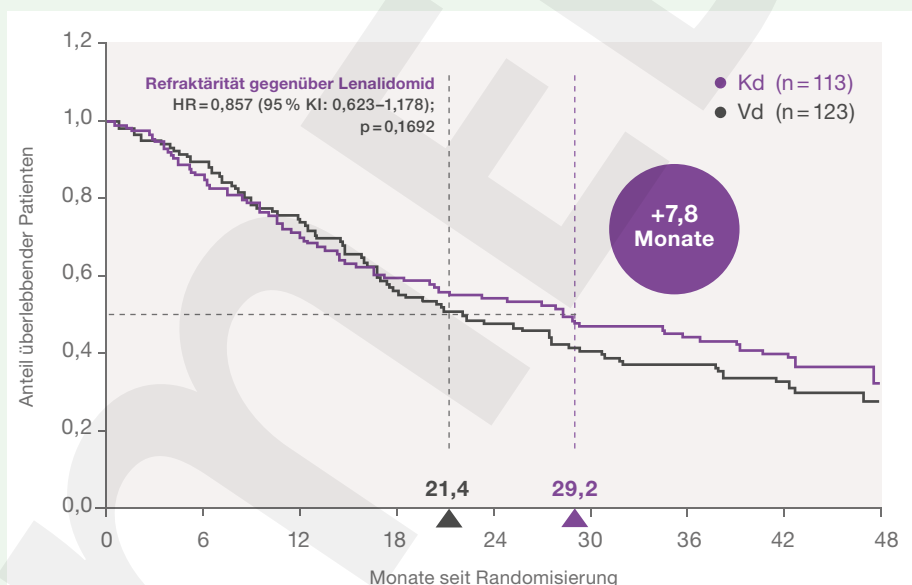


Abb. 1: Numerisch längeres Gesamtüberleben unter Kd versus Vd in der Lenalidomid-refraktären Studienpopulation der ENDEAVOR-Studie (mod. nach Orlowski et al⁵.)

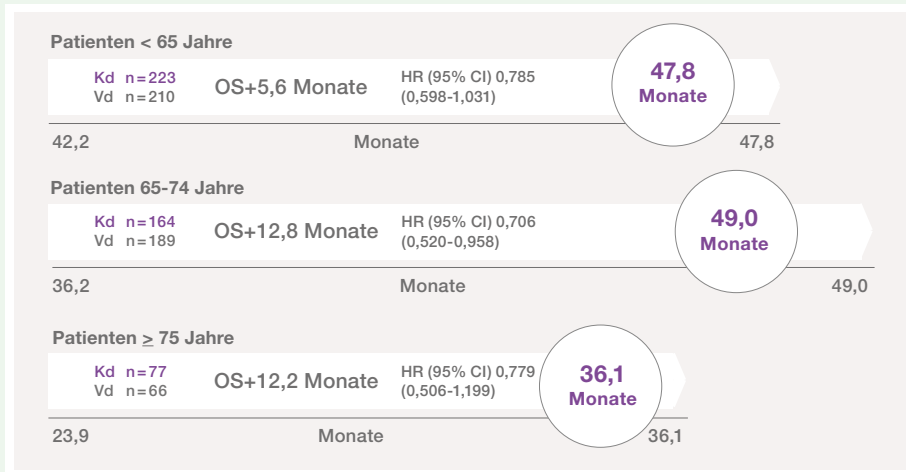


Abb. 2: Längeres OS unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib – unabhängig vom Alter (mod. nach Orlowski et al⁵.)

GOG-Ntx «Additional Concerns» als präspezifizierter explorativer Endpunkt ermittelt⁹. Es wurden unter Carfilzomib-haltiger Therapie eine signifikant verbesserte Lebensqualität sowie Verbesserungen von Fatigue, Schmerzen, Nebenwirkungen und FACT/GOG-Ntx-Score gegenüber Bortezomib-haltiger Therapie beobachtet. Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesamten Lebensqualität, körperlicher Funktion, Übelkeit/Erbrechen, Nebenwirkungen und FACT/GOG-Ntx war unter Carfilzomib gegenüber Bortezomib verlängert.

Score gegenüber Bortezomib-haltiger Therapie beobachtet. Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesamten Lebensqualität, körperlicher Funktion, Übelkeit/Erbrechen, Nebenwirkungen und FACT/GOG-Ntx war unter Carfilzomib gegenüber Bortezomib verlängert.

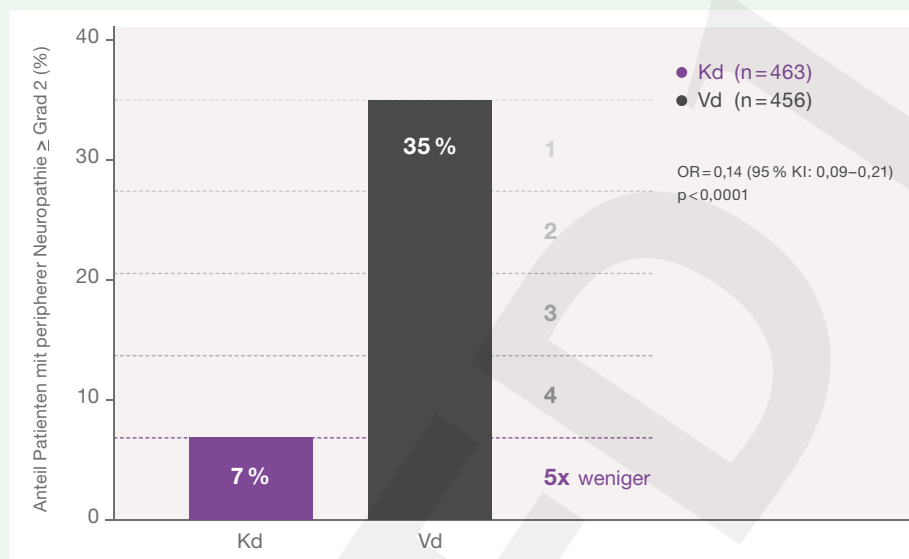


Abb. 3: Geringere Inzidenz peripherer Neuropathien (PNP) Grad ≥2 unter Carfilzomib (mod. nach Dimopoulos MA et al⁷.)

Literatur:

- https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/eha-icml/eha-2019/multiples-myelom-vorteile-der-therapie-mit-einem-proteasom-inhibitor.html
- https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/eha-icml/eha-2019/multiples-myelom-profitierende-patienten-gruppen.html
- Stewart AK et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372: 142-152
- Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016; 17: 27-38
- Orlowski RZ et al.: Carfilzomib-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated overall survival, safety, and subgroups. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019; 19: 522-530
- Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: A subgroup analysis of ENDEAVOR. Blood 2019; 133: 147-155
- 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: 1327-1337
- Arastu-Kapur S et al.: Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: A link to clinical adverse events. Clin Cancer Res 2011; 17: 2734-2743
- Ludwig H et al.: Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Cancer J 2019; 9: 23
- https://compendium.ch/product/1346374-kyprolis-trockensub-10-mg

Fazit für die Praxis

Wie die Myelom Experten betonen, sollte grundsätzlich jeder Myelompatient im Verlauf der Erkrankung mit einem Proteasominhibitor behandelt werden. Laut Subgruppenanalysen profitieren alle Patienten, zum Beispiel unabhängig von Alter und Risikofaktoren, von der Behandlung mit Carfilzomib. Nichtsdestotrotz können Patientengruppen definiert werden, für die eine Behandlung mit Carfilzomib von besonderem Wert ist. Zu diesen Patienten gehören zum Beispiel Lenalidomid-refraktäre Patienten, die ein Lenalidomid-freies Regime nach dem ersten Rezidiv benötigen, sowie Patienten, für die beispielsweise aufgrund von Alter und/oder Nierenfunktionseinschränkungen die Therapie mit Lenalidomid ungeeignet ist.

Einmal wöchentliche Anwendung in der Schweiz zugelassen

In der Schweiz ist die Kd-Kombinations-therapie neben der seit 2017 zugelassenen 56 mg/m² zweimal wöchentlichen Anwendung, entsprechend der ENDEAVOR-Studie, auch in einer Dosierung von 70 mg/m² einmal wöchentlich, entsprechend der A.R.R.O.W.-Studie, möglich¹⁰. **Die einmal wöchentliche Gabe ermöglicht die Kd-Behandlung nun auch für Patienten, für die bisher – zum Beispiel aufgrund einer längeren Anfahrt oder erswerender Begleitumstände – eine zweimal wöchentliche Infusion nicht in Frage gekommen ist.** Damit wird das effektive, Lenalidomid-freie Kd-Regime nun für eine erweiterte Patientenkohorte zu einer machbaren Therapieoption.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Ine Schmale

Redaktion: Thomas Becker

Inhaltlich verantwortet und finanziert von **AMGEN Switzerland AG**, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

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 – 21 und 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. In Kombination mit Dexamethason allein, 2 x wöchentliche Anwendung: 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. In Kombination mit Dexamethason allein, 1 x wöchentliche Anwendung: Kyprolis® wird während 3 Wochen 1 x wöchentlich (Tage 1, 8 und 15) als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer 13-tägigen Ruhepause (Tage 16 bis 28). Jeder 28-tägige Zeitraum wird als ein Behandlungszyklus betrachtet. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg/m² (max. 44 mg) am Tag 1 von Zyklus 1. Am Tag 8 von Zyklus 1 wird die Dosis auf 70 mg/m² (max. 154 mg) erhöht. Dazu werden 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8 und 15 in allen Zyklen und an Tag 22 nur in den Zyklen 1 – 9 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 thrombotischthrombozytopenischer Purpura/hämolytisch-urämischem 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, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, akute respiratorische Insuffizienz, pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, Hypertonie einschliesslich hypertensiver Krisen, akute Nierenschädigung, Tumorlyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, gastrointestinale Hämorrhagie, intrakraniale 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-0719-076650