

Multiples Myelom

Indikationserweiterung: Hocheffektive Kombination mit Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab im rezidierten Setting

Carfilzomib war bisher für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms in Kombination entweder mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) oder nur mit Dexamethason (Kd) zugelassen (1). *Basierend auf den Ergebnissen der randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie CANDOR ist neu die Zulassung für Carfilzomib in Kombination mit dem CD38-gerichteten Antikörper Daratumumab und Dexamethason (KdD) erteilt worden. Aktualisierte Daten der CANDOR-Studie (2) wurden bei der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2020 präsentiert (3).*

In der **CANDOR-Studie** wurden 466 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom 2:1 in die Behandlungsarme Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab (KdD) oder Carfilzomib und Dexamethason (Kd) randomisiert (2). Einschlusskriterien waren 1-3 vorangegangene Therapielinien und ein mindestens partielles Ansprechen auf wenigstens eine vorangegangene Therapielinie. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Progressionsfreies Überleben auf 28,6 Monate signifikant verlängert

Die Patienten wurden zwischen dem 13. Juni 2017 und dem 25. Juni 2018 rekrutiert. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre, wobei etwa die Hälfte der Patienten ≥ 65 Jahre und 9% (KdD) bzw. 14% (Kd) der Patienten

≥ 75 Jahre alt waren. 95% der Patienten befanden sich in einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) und 5% wiesen einen schlechteren Allgemeinzustand von ECOG PS 2 auf. Bei etwa der Hälfte der Patienten beider Studienarme war das zytogenetische Risiko bekannt und wurde bei etwa zwei Dritteln als Standardrisiko und bei einem Drittel als Hochrisiko (t(4;14), t(14;16), oder del(17p)) eingestuft. Die Patienten hatten im Median 2 vorangegangene Therapielinien erhalten. 63% der Patienten im KdD-Arm versus 49% im Kd-Arm hatten bereits eine Stammzelltransplantation erhalten. Insgesamt waren 42% der eingeschlossenen Patienten mit Lenalidomid vortherapiert und 33% der Patienten waren Lenalidomid-refraktär. 90% und 29% der Patienten waren mit Bortezomib behandelt worden bzw. waren Bortezomib-refraktär.

Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 27 Monaten wurde im Rahmen der aktualisierten Auswertung am ASH 2020 ein signifikanter PFS-Vorteil von über einem Jahr für Patienten unter KdD versus Kd bestätigt (HR=0,59; 95% CI 0,45-0,78) (Abb. 1) (3). Das mediane PFS betrug 28,6 Monate unter KdD versus 15,2 Monate unter Kd. In Subgruppenanalysen profitierten alle untersuchten Subgruppen von der KdD-Therapie, wie Meletios A. Dimopoulos erläuterte. Patienten mit vorangegangener Lenalidomid-Therapie (HR=0,49; 95% CI 0,33-0,74) wie auch Lenalidomid-refraktäre Patienten (HR=0,46; 95% CI 0,28-0,73) profitierten insbesondere von dem KdD-Regime (Abb. 2) (3).

Tiefe Remissionen unter Carfilzomib-Daratumumab-Kombination

Bereits in der Primäranalyse wurde ein besseres Ansprechen auf die KdD-Kombination versus Kd gezeigt (ORR 84% vs. 75%) (2). Ein komplettes Ansprechen erreichten 29% versus 10% und eine mindestens sehr gute partielle Remission 69% versus 49% der Patienten. Mit der Kombination von Daratumumab, Carfilzomib und Dexamethason wurden zudem tiefere Remissionen erreicht, wie Ola Landgren et al. – mit Fokus auf die MRD-Negativität – beim ASH 2020 zeigten (4). **Unter KdD hatten 22,8% der Patienten keine nachweisbare Resterkrankung mehr (vs. 5,8% der Patienten unter Kd alleine).** MRD-negativ in einer CR waren 13,5% versus 3,2% der Patienten unter KdD bzw. Kd (OR=0,95; $p<0,0001$). Nach nur 12 Monaten Therapie waren bereits 17,6% versus 3,9% der Patienten MRD-negativ

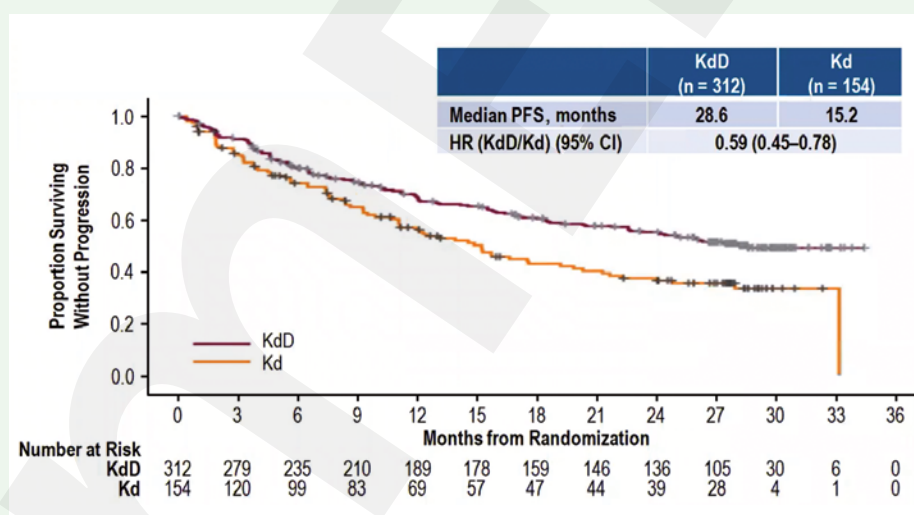


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter KdD versus Kd in der CANDOR-Studie (mod. nach (3))

Konsistente gute Verträglichkeit der neuen Kombination

Die Zugabe von Daratumumab zu Carfilzomib und Dexamethason führte zu einer leichten Erhöhung der Häufigkeit von Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (87,0% versus 75,8%) und von fatalen Nebenwirkungen (8,8% versus 4,6%) (3). Mit einer Adjustierung auf die Expositionszeit zeigte sich allerdings nur ein geringfügiger Unterschied pro 100 Patientenjahre sowohl für Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (171,2 versus 151,9) als auch für fatale Ereignisse (6,9 versus 5,6). An therapieassoziierten Nebenwirkungen von besonderem Interesse (Grad ≥ 3) traten im KdD-Arm häufiger Atemwegsinfektionen (33,8% vs. 16,3%), Infusionsreaktionen (14,3% vs. 5,2%), Neuropathie (1,9% vs. 0) und Neutropenie (9,4% vs. 6,5%) auf. Mit der Hinzunahme von Daratumumab wurden hingegen weniger häufig Herzinsuffizienz (Grad ≥ 3 : 3,9% vs. 8,5%) und akutes Nierenversagen (Grad ≥ 3 : 3,2% vs. 6,5%) beobachtet.

Fazit

Die Kombination von Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab ist eine effektive Therapieoption für Myelom-Patienten in der rezidierten und refraktären Situation. In der CANDOR-Studie wurde mit dem KdD-Regime eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, ein besseres Ansprechen und tiefere Remissionen erreicht. Dies gilt insbesondere auch für Patienten, die bereits mit Lenalidomid behandelt worden oder Lenalidomid-refraktär waren.

- * Frühes Rezidiv definiert als Rezidiv <12 Monate ab Initiierung der gerade vorangehenden Therapielinie
- * Spätes Rezidiv definiert als Rezidiv ≥ 12 Monate ab Initiierung der gerade vorangehenden Therapielinie (ausser für die Subgruppe der Patienten, die nur eine vorherige Therapielinie erhielten, für die ein Cutoff von 18 Monaten zur Definition für ein frühes oder spätes Rezidiv galt)

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Ine Schmale

Redaktion: lic. phil. Regula Patscheider

Quelle: 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, 5.-8. Dezember 2020

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

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Subgroup	KdD (n = 312)		Kd (n = 154)		KdD better	Kd better	Hazard ratio for KdD vs Kd (95% CI)
	Events/ Patients	Median PFS, months	Events/ Patients	Median PFS, months			
Number of prior lines of therapy							
1	52/133	NE	30/67	21.3			0.66 (0.42, 1.04)
≥ 2	88/179	24.2	55/87	12.5			0.55 (0.39, 0.78)
Refractory to PI							
No	86/212	NE	50/99	16.6			0.58 (0.40, 0.82)
Yes	54/100	13.1	35/55	8.7			0.65 (0.42, 1.00)
Prior lenalidomide exposure							
No	83/189	NE	38/80	21.3			0.64 (0.43, 0.95)
Yes	57/123	25.9	47/74	11.1			0.49 (0.33, 0.74)
Refractory to lenalidomide							
No	94/213	28.6	50/99	19.9			0.63 (0.44, 0.90)
Yes	46/99	28.1	35/55	11.1			0.46 (0.28, 0.73)

CI, confidence interval; NE, not estimable; PFS, progression-free survival; PI, proteasome inhibitor.

Abb. 2: Subgruppenanalyse ausgewählter Parameter der CANDOR-Studie (mod. nach (3))

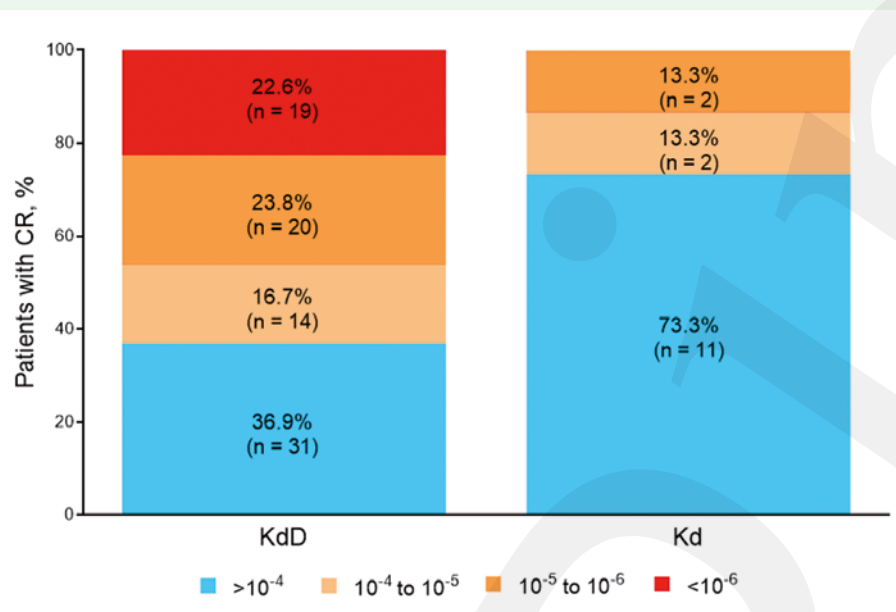


Abb. 3: Tiefe des MRD-Ansprechens bei Patienten mit Komplettremission unter KdD versus Kd (mod. nach (4))

und 12,5% versus 1,3% MRD-negativ und in kompletter Remission.

Innerhalb der Patientengruppe mit einem komplettem Ansprechen nach 12 Monaten wurden unter KdD häufiger tiefere MRD-Remissionen als in der Kd-Gruppe beobachtet (Abb. 3) (4). Der Vorteil der tieferen Remissionen für KdD wurde in allen relevanten klinischen Subgruppen beobachtet.

Eine weitere, von Katja Weisel beim ASH 2020 präsentierte Auswertung der CANDOR-Studie bestätigte die bessere Wirksamkeit des KdD-Regimes gegenüber Kd sowohl bei Patienten mit frühem Rezidiv* als auch bei Patienten mit späterem Rezidiv* und das auch innerhalb der Populationen mit nur einer vorangegangenen Therapielinie oder mit ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien (5).

Literatur:

- https://compendium.ch - Kyprolis
- Dimopoulos M et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): Results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020; 396: 186-197
- Dimopoulos M et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated efficacy and safety results of the phase 3 CANDOR study. ASH 2020, Abstr. #2325
- Landgren O et al.: Evaluation of minimal residual disease (MRD) negativity in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated in the CANDOR study. ASH 2020, Abstr. #2282
- Weisel K et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Subgroup analysis of the phase 3 CANDOR study in patients with early or late relapse. ASH 2020, Abstr. #2287