Multiples Myelom

Behandlung mit Carfilzomib bei aggressiver Myelom-Erkrankung

Der selektive Proteasominhibitor Carfilzomib ist eine etablierte zielgerichtete Therapie für Patienten mit multiplem Myelom. Carfilzomib bewirkt ein schnelles und tiefes Ansprechen bei insgesamt guter Verträglichkeit (1, 2). Insbesondere Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko, mit frühem Rezidiv und/oder hoher Krankheitslast benötigen im ersten Rezidiv eine schnell wirksame Behandlung mit tiefem Ansprechen und können von dem raschen und ausgeprägten Wirkungseintritt unter einem Carfilzomib-haltigen Regime profitieren.

Carfilzomib (Kyprolis®), ein Proteasominhibitor 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) (1, 2). Ein Ansprechen wurde in der Dreierkombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason bereits nach median 1,0 Monaten gesehen (1).

In der Phase-III-Studie ASPIRE wurde Carfilzomib zusätzlich zu Lenalidomid plus Dexamethason bei insgesamt 792 Myelompatienten im rezidivierten oder refraktären Setting gegenüber der alleinigen Rd-Therapie geprüft (KRd27 vs. Rd) (1). Die Carfilzomib-haltige Kombination war Rd bezüglich des PFS (primärer Studienendpunkt) mit 26,3 versus 17,6 Monaten signifikant überlegen (HR = 0,69; 95% CI 0,57-0,83; p = 0,0001). Ein Ansprechen wurde bei 87,1% der Patienten unter KRd27 versus 66,7% der Patienten unter Rd erreicht (p < 0,001), mit Komplettremissionen bei 31,8% versus 9,3% der Patienten. Im Verlauf der Therapie vertiefte sich das Ansprechen im KRd27-Arm häufiger als im Rd-Arm (3). Das Erreichen einer tiefen Remission unter KRd27 ist positiv mit der Länge des progressionsfreien Überlebens korreliert; wobei die Ansprechrate unter Therapie mit der Zeit weiter anstieg (Abb. 1).

Frühes Ansprechen und tiefe Remissionen mit Carfilzomib

Prof. Dr. Katja Weisel, Universitätsklinikum Tübingen, erklärte beim 24. Kongress der European Hematology Association (EHA) in Amsterdam, Carfilzomib habe die Eigenschaft, zu einem sehr raschen Ansprechen zu führen (4). «Wir haben in Studien immer wieder gesehen, dass bereits nach median einem Monat das Ansprechen erzielt ist», konstatierte Weisel. Das bringe dem Patienten sehr schnell eine Verbesserung hinsichtlich der Schmerzsymptomatik, der Anämie und der Lebensqualität.

Dr. Tilman Steinmetz, MV-Zentrum für Onkologie und Hämatologie Köln, teilt die Beobachtung von Prof. Weisel, dass unter Carfilzomib-Therapie ein rascher Wirkeintritt und tiefe Remissionen erreicht werden können (5). Auch Prof. Dr. Christoph Driessen, Kantonsspital St. Gallen, erklärte, dass Proteasominhibitoren die effektivste Therapie für ein schnelles Debulking von Myelomzellen sind (6).

In einer post-hoc-Analyse der Studien ASPIRE und ENDEAVOR wurde nochmals bestätigt, dass das Erreichen einer tieferen Remission sowohl mit einem verlängerten PFS als auch mit einem verlängerten OS einhergeht (7). Für die Auswertung wurden aus dem Datensatz der ASPIRE-Studie 126 Patienten des KRd27-Arms mit wenigstens einer kompletten Remission (≥CR) sowie 219 Patienten mit einer partiellen oder sehr guten partiellen Remission (PR/VGPR) identifiziert. Patienten unter KRd27 mit ≥CR lebten median 50,4 und mit PR/VGPR 22,1 Monate progressionsfrei. Das mediane OS betrug für diese Patienten 67,0 bzw. 44,2 Monate.

In einer anderen Analyse der ASPIRE-Daten zum Effekt der vorangegangenen Therapielinien zeigte sich eine um das 5-fache erhöhte CR-Rate im KRd27-Arm versus dem Rd Arm bei den Patienten, die nur eine vorangegangene Therapielinie erhalten hatten (8).

Weisel und Steinmetz resümierten aus den Ergebnissen zum Ansprechen, dass Patienten mit frühem Rezidiv und/oder hoher Tumorlast im ersten Rezidiv noch besser von Carfilzomib profitieren können (5, 6). Dazu gehören

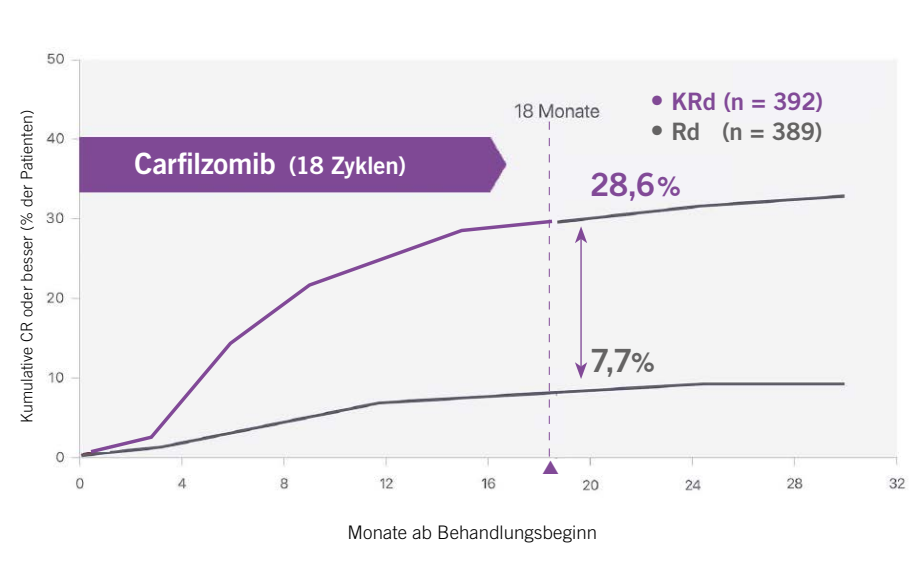

Abb. 1: Kumulatives komplettes Ansprechen (≥CR) im Behandlungsverlauf unter KRd versus Rd (modifiziert nach Dimopoulos MA et al. 2018 (3))

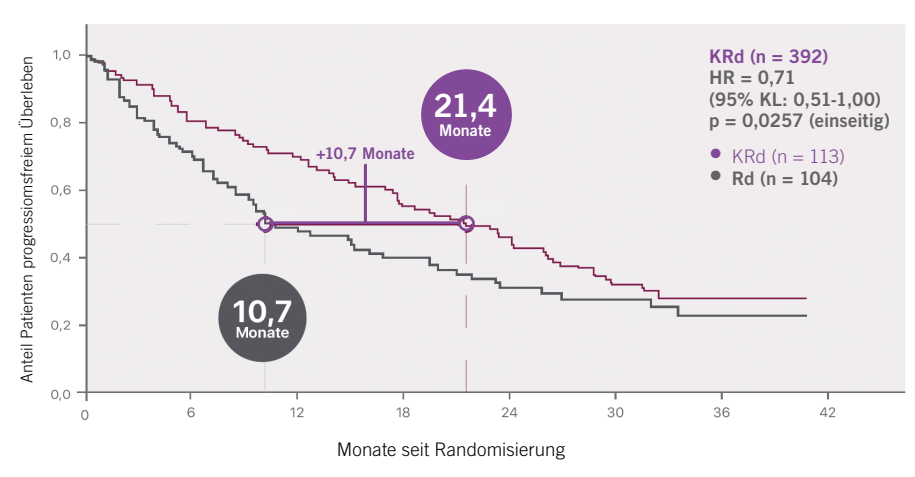

Abb. 2: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit frühem Rezidiv unter KRd27 versus Rd (modifiziert nach Mateos MV et al. 2018 (9))

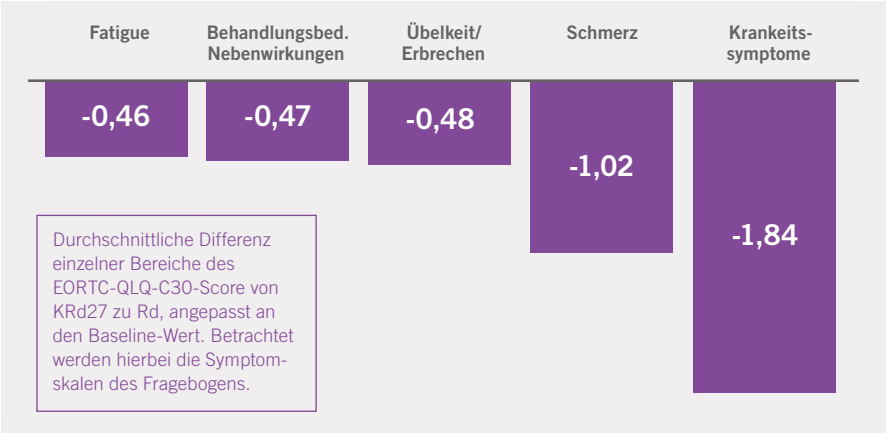

Abb. 3: Patientenbericht von spürbaren Symptomreduktionen unter Therapie mit KRd (modifiziert nach Stewart AK et al. 2016 (10))

auch Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko, die besonders abhängig von der Proteasominhibition sind, erklärte Weisel (5). Driessen bemerkte zudem, dass die Rezidiv-freie Zeit mit jeder Therapielinie kürzer werde und daher in den frühen Therapielinien ein möglichst langes behandlungsfreies Intervall von Bedeutung sei (7).

Dass insbesondere auch Patienten mit frühem Rezidiv von einem Carfilzomib-haltigen Regime profitieren, zeigte eine weitere Auswertung der Studien ASPIRE und ENDEAVOR, die die Subgruppen an Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv nach der vorangegangenen Therapie analysierte (9). Patienten mit einem frühen Rezidiv lebten 21,4 Monate unter KRd27 verglichen mit 10,7 Monate unter Rd (HR = 0,71; 95% CI 0,51-1,00) progressionsfrei (Abb. 2).

Ebenfalls von Bedeutung ist natürlich auch der Erhalt der Lebensqualität während der Zeit der Therapie. In der ASPIRE-Studie war die gesamte gesundheitsbedingte Lebensqualität laut EORTC QLQ-C30-Fragebogen über 18 Therapiezyklen unter KRd höher als unter Rd ($p < 0{,}001$) (10). Zudem kam es unter KRd in wichtigen untersuchten Subskalen wie zum Beispiel Fatigue und Schmerz zu einer Reduktion der Symptom- und Krankheitslast (Abb. 3).

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, z.B. unabhängig von Alter und Risikofaktoren, von der Behandlung. Nichtsdestotrotz können Patientengruppen definiert werden, für die eine Behandlung mit Carfilzomib von besonderem Wert ist. Dies sind unter anderem Patienten mit frühem Rezidiv und/oder hoher Krankheitslast, die unter einem Carfilzomib-haltigen Regime wie KRd eine Chance auf ein schnelles Ansprechen bereits nach einem Monat, eine Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens und eine spürbare Symptomreduktion erhalten. Prof. Dr. Christoph Driessen betonte, dass Proteasominhibitoren die besten verfügbaren Substanzen für ein effektives Debulking der Myelomzellen darstellen.

Literatur:

1. Stewart AK et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372: 142-152
2. 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
3. Dimopoulos et al.: Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in phase III ASPIRE study. J Hematol Oncol 2018; 11: 49
4. https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/eha-icml/eha-2019/multiples-myelom-vorteile-der-therapie-mit-einem-proteasominhibitor.html
5. https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/kongresse/eha-icml/eha-2019/multiples-myelom-profitierende-patientengruppen.html
6. Artikel «Expert Opinion» von Prof. Driessen in der healthbook TIMES Oncology Hematology 1/2019: Driessen C. Treatment of Multiple Myeloma with Proteasome Inhibitors. hb TIMES Onco Hema. 2019 Sep; 1 (1): 36–7.
7. Weisel K et al.: Association between patient profile and outcomes of best responders to carfilzomib: A post-hoc sub-group analysis of ASPIRE and ENDEAVOR. ASH 2018; Abstr. #3299
8. Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. Blood Cancer J 2017; 7: e554
9. Mateos MV et al.: Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. Hematol Oncol 2018; 36: 463-470
10. Stewart AK et al.: Health-related quality-of-life results from the open-label, randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol 2016; 34: 3921-3930

CH-KYP-2000001

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Ine Schmale

Redaktion: Thomas Becker

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

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach