

Carfilzomib/Dexamethason versus Bortezomib/Dexamethason in der zweiten Therapielinie

# Deutlicher PFS-Vorteil und verlängertes Gesamtüberleben beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom

In der Phase III, randomisierten, open-label Studie ENDEAVOR wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason mit der bisherigen Standardbehandlung bestehend aus Bortezomib/Dexamethason verglichen (1, 6). Basierend auf den Daten dieser Studie erweiterte Swissmedic im Februar 2017 die Zulassung für Carfilzomib beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom um die Kombination Carfilzomib/Dexamethason ab der zweiten Therapielinie (2).

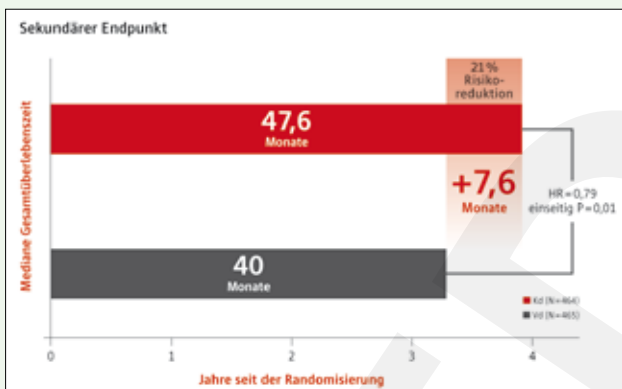
## Verdopplung des medianen PFS unter Kd im Vergleich zu Vd

Im Rahmen der ENDEAVOR-Studie wurden 929 Patienten mit rezidiertem/refraktärem Multiplem Myelom und ein- bis drei vorangegangenen Therapien auf eine Behandlung mit Carfilzomib/Dexamethason (Kd, N=464) oder Bortezomib/Dexamethason (Vd, N=465) randomisiert. **Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der Kd-Gruppe war mit 18.7 Monaten gegenüber 9.4 Monaten unter Vd deutlich verlängert (Tab. 1) (1).** Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug unter Kd 77% und die me-

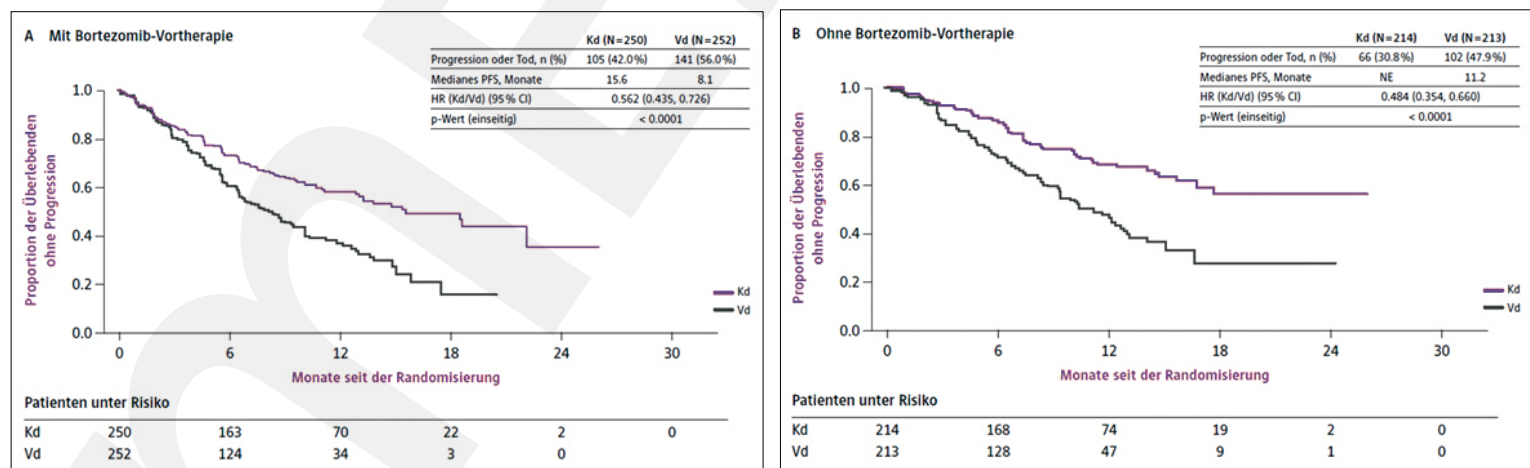
diane Dauer des Ansprechens (DOR) 21.3 Monate. Dabei erreichten in der Carfilzomib-Gruppe 13% der Patienten ein komplettes Ansprechen (vs. 6% unter Vd,  $p=0.0010$ ) bzw. 54% ein sehr gutes partielles Ansprechen (vs. 29% unter Vd,  $p<0.0001$ ). **Darüber hinaus war die mediane Gesamtüberlebenszeit unter Kd mit 47,6 Monaten im Vergleich zu Vd um 7,6 Monate erhöht (Abb. 1) (6).** Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen  $\geq 3$ . Grades zählten Anämie (Kd 14% vs. Vd 10%), Bluthochdruck (9% vs. 3%), Thrombozytopenie (8% vs. 9%) und Pneumonie (7% vs. 8%).

## Subgruppenanalyse: Einfluss vorangegangener Therapien

Verschiedene Faktoren wie Alter der Patienten, Komorbiditäten, Remissionsdauer sowie Anzahl und Art der Vortherapien beeinflussen die Therapieentscheidung beim Auftreten eines Rezidivs (4). In einer Subgruppenanalyse der ENDEAVOR-Studie wurde der Einfluss von Anzahl und Art der Vortherapien auf die Behandlung mit Kd untersucht (3). Unabhängig von der Anzahl vorangegangener Therapielinien (eine oder zwei/drei) wurde unter Kd im Vergleich zu Vd ein deutlich verlängertes medianes PFS, ORR und DOR beobachtet (Tab.1). In der Kd-Gruppe betrug das mediane PFS nach einer Vortherapie 22.2 Monate (vs. 10.1 Monate unter Vd) und nach zwei / drei vorgängigen Therapien 14.9 Monate (vs. 8.4 Monate unter Vd). Die ORR lag unter Kd nach einer Vortherapie bei 81.9% bzw. bei 72.0% nach zwei/drei Vortherapien (Tab.1). Dabei erreichten mehr Patienten unter Kd ein komplettes Ansprechen und die DOR betrug nach einer vorangegangenen Therapielinie 21.3 Monate und war nach zwei/drei Vortherapien nicht abschätzbar (Tab.1) (3). Der unter Kd beobachtete Überlebensvorteil war ebenfalls unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Therapien (HR 0.83 nach einer



**Abb. 1: Deutlicher Überlebensvorteil: signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Kd im Vergleich zu Vd bei Patienten mit rezidiertem Multiplem Myelom (6).**  
Kd: Carfilzomib/Dexamethason, Vd: Bortezomib/Dexamethason, HR: Hazard Ratio



**Abb. 2: Einfluss einer vorgängigen Bortezomib-Therapie auf das mediane PFS unter Kd oder Vd. A) Patienten mit vorgängiger Bortezomib-Therapie. B) Patienten ohne vorgängige Bortezomib-Therapie (3).**

Kd: Carfilzomib/Dexamethason, Vd: Bortezomib/Dexamethason, PFS: Progressionsfreies Überleben, HR: Hazard Ratio

Vortherapie; HR 0.76 nach zwei/drei Vortherapien) (6).

Bei vorgängig mit Bortezomib behandelten Patienten betrug das mediane PFS unter Kd 15.6 Monate und unter Vd 8.1 Monate (Abbildung 2A, Tabelle 1). Ohne Bortezomib-Vorbehandlung war das mediane PFS in der Kd-Gruppe nicht abschätzbar (Abbildung 2B, Tabelle 1). Die ORR betrug bei Patienten mit vorgängiger Bortezomib-Therapie 71.2% unter Kd und ohne Bortezomib-Vortherapie 83.6% (Tabelle 1). Für den unter Kd beobachteten Überlebensvorteil konnte kein Einfluss von vorgängiger Bortezomib-Therapie festgestellt werden (HR 0.75 für Kd vs. Vd ohne vorgängige Bortezomib-Therapie; HR 0.84 für Kd vs. Vd mit vorgängiger Bortezomib-Therapie) (6). Auch mit oder ohne Lenalidomid-Vortherapie zeigte sich unter Kd im Vergleich zu Vd eine signifikante Verbesserung des medianen PFS und der ORR (Tabelle 1) (3). Die Resultate zu Wirksamkeit und Sicherheit von Kd in der Subgruppenanalyse decken sich mit den Erkenntnissen der ENDEAVOR Gesamtpopulation (1,3).

### Periphere Neuropathie unter Bortezomib deutlich häufiger

Die periphere Neuropathie ist eine häufige und oft schwierig zu kontrollierende Nebenwirkung, die aufgrund der Myelom-Erkrankung (20%) oder der Therapie (75%) auftreten kann. Die Lebensqualität der Patienten wird stark beeinträchtigt und eine Dosisreduktion der Therapie ist oft notwendig (5).

**In der ENDEAVOR-Studie zeigte sich unter Kd eine deutlich niedrigere Inzidenz peripherer Neuropathie (≥ 2. Grades) als unter Vd.** 32% der Patienten in der Vd-Gruppe litten an dieser unerwünschten Wirkung. Im Gegensatz dazu betrug die Rate der peripheren Neuropathie in der Kd-Gruppe nur 6% (Odds Ratio 0.14,  $p < 0.0001$ ) (1). Eine periphere Neuropathie führte bei 2% der Patienten unter Vd zum Studienabbruch (vs. 0% unter Kd) und verursachte 62% der Bortezomib-Dosisreduktionen (vs. 7% unter Kd) (1). In der Subgruppenanalyse zum Einfluss vorangegangener Therapien zeigte sich ein konsistenter Effekt (3). Das Sicherheitsprofil von Carfilzomib war in dieser Subgruppenanalyse mit demjenigen der ENDEAVOR-Studie insgesamt vergleichbar (3).

#### Literatur:

1. Dimopoulos MA, et al. (2016) 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* 17:27-38
2. Arzneimittelinformation Kyprolis® (Carfilzomib). <http://www.swissmedicinfo.ch/>.
3. Moreau P, et al. (2017) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31(1):115-122.
4. Samaras P, et al. (2015) Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss medical weekly* 145:w14100.
5. Terpos E, et al. (2015) European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 100(10):1254-1266.
6. Dimopoulos MA, et al. (2017) Overall survival of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in the randomized phase 3 ENDEAVOR trial. Presented at: 16th International Myeloma Workshop; March 1-4, Abstract, 2017; New Delhi, India
7. Siegel DS, et al. (2017) Updated Results from ASPIRE and ENDEAVOR, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Studies of Carfilzomib in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Updated Results from ASPIRE and ENDEAVOR, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Studies of Carfilzomib in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Presented at: 16th International Myeloma Workshop; March 1-4, Abstract 335, 2017; New Delhi, India

ENDEAVOR-Studie (1)			
	Carfilzomib/ Dexamethason	Bortezomib/ Dexamethason	
TTNT	26.1 Monate	14.5 Monate	HR=0.49, $p < 0.0001$ )
Medianes PFS	18.7 Monate	9.4 Monate	HR 0.53, $p < 0.0001$
ORR	77%	63%	Odds Ratio 2.03, $p < 0.0001$
Mediane DOR	21.3 Monate	10.4 Monate	
Subgruppenanalyse (3)			
	Carfilzomib/ Dexamethason	Bortezomib/ Dexamethason	
1 Vortherapie			
Medianes PFS	22.2 Monate	10.1 Monate	HR 0.45, $p < 0.0001$
ORR	81.9%	65.5%	$p < 0.0001$
Mediane DOR	21.3 Monate	14.1 Monate	
≥ 2 Vortherapien			
Medianes PFS	14.9 Monate	8.4 Monate	HR 0.60, $p < 0.0001$
ORR	72.0%	59.7%	$p = 0.0026$
Mediane DOR	NE	10.3 Monate	
Vortherapie mit Bortezomib			
Medianes PFS	15.6 Monate	8.1 Monate	HR 0.56, $p < 0.0001$
ORR	71.2%	60.3%	
Vortherapie ohne Bortezomib			
Medianes PFS	NE	11.2 Monate	HR 0.48, $p < 0.0001$
ORR	83.6%	65.3%	
Vortherapie mit Lenalidomid			
Medianes PFS	12.9 Monate	7.3 Monate	HR 0.69, $p = 0.0052$
ORR	70.1%	59.3%	
Vortherapie ohne Lenalidomid			
Medianes PFS	22.2 Monate	10.2 Monate	HR 0.43, $p < 0.0001$
ORR	81.2%	64.6%	

**Tab. 1: Resultate der ENDEAVOR-Studie (1, 3, 7).**

PFS: progressionsfreies Überleben, ORR: Gesamtansprechrate DOR: Dauer des Ansprechens, CR: Komplettes Ansprechen, PR: Partielles Ansprechen, NE: Not estimable, HR: Hazard Ratio.

### FAZIT

In der ENDEAVOR-Studie zeigte sich unter Kd im Vergleich zu Vd eine signifikante Verlängerung des medianen PFS bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom ab der zweiten Therapielinie (1). Darüber hinaus wurde eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit unter Kd verzeichnet (6). Der PFS-Vorteil sowie die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Kd-Arm wurde dabei unabhängig von der Anzahl vorangegangener Therapien und einer Bortezomib-Vortherapie beobachtet (3,6). Periphere Neuropathie trat unter Kd deutlich seltener auf als unter Vd (1). Basierend auf den Daten der ENDEAVOR-Studie wurde die Indikation von Carfilzomib im Februar 2017 von der ASPIRE Indikation KRd um die Kombination Kd, Carfilzomib/Dexamethason ab der zweiten Therapielinie erweitert (2).

### IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Dr. Catherine Haberthür-Müller, IACULIS GmbH, Zürich

**Redaktion:** Thomas Becker

Verantwortlich für den Inhalt dieses Beitrags:  
**AMGEN Switzerland AG**, Dammstrasse 21, 6301 Zug,  
[www.amgen.ch](http://www.amgen.ch)

© Aertzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach