

Hochdosiertes Kyprolis verlängert progressionsfreies Überleben gegenüber Velcade in randomisierter Vergleichsstudie für rezidierte Myelompatienten

Vom 3.3.2015

Vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock

Erste Ergebnisse einer großen, direkten, klinischen Vergleichsstudie zeigen, dass rezidierte Myelompatienten, die mit hochdosiertem Kyprolis und Dexamethason behandelt wurden, ein doppelt so langes progressionsfreies Überleben hatten als rezidierte Patienten, die mit Velcade und Dexamethason behandelt wurden.

Das mittlere progressionsfreie Überleben in der Phase 3-Studie betrug 18,7 Monate bei den mit hoch dosiertem Kyprolis (Carfilzomib) und Dexamethason behandelten Studienteilnehmern im Vergleich zu 9,4 Monaten bei Patienten, die Velcade (Bortezomib) und Dexamethason erhielten.

Die Ergebnisse der so genannten "ENDEAVOR"-Studie wurden am letzten Sonntagabend in einer von Amgen (NASDAQ:AMGN) herausgegebenen Presseinformation bekannt gegeben. Die Tochtergesellschaft von Onyx entwickelt und vermarktet Kyprolis in den Vereinigten Staaten.

Die ENDEAVOR-Ergebnisse folgten dicht auf die Veröffentlichung positiver Ergebnisse einer anderen wichtigen Kyprolis-Studie, der ASPIRE-Studie. In der ASPIRE-Studie verbesserte die Kombination von Kyprolis, Revlimid (Lenalidomid) und Dexamethason das progressionsfreie Überleben bei rezidierten Myelompatienten deutlich gegenüber Revlimid und Dexamethason allein.

Die ENDEAVOR-Ergebnisse vom Sonntag, verbunden mit den Ergebnissen der ASPIRE-Studie, "kippen das Gleichgewicht zugunsten Kyprolis" bei Vergleichen zwischen der Amgen-Substanz und Velcade, sagte Myelomexperte Dr. Prashant Kapoor von der Mayo Klinik gegenüber Myeloma Beacon. Auch andere Myelomexperten, die Myeloma Beacon über die ENDEAVOR-Ergebnisse befragte, waren von den Ergebnissen der Kyprolis-Studie beeindruckt.

Vorbehalte bei der Interpretation der Studienergebnisse

Es gibt jedoch mindestens zwei mit der ENDEAVOR-Studie verbundene Probleme, die die Schlussfolgerungen über die relative Wirksamkeit von Kyprolis und Velcade im täglichen Gebrauch beeinträchtigen.

Erstens konnten Patienten an der ENDEAVOR-Studie teilnehmen, wenn sie vorher entweder mit Velcade oder mit Kyprolis behandelt worden waren.

In der Praxis wird diese Eignungsvoraussetzung wahrscheinlich bedeuten, dass viel mehr Patienten in der Studie vorher mit Velcade statt mit Kyprolis behandelt wurden. Velcade ist in den meisten, wenn nicht allen Ländern, verfügbar, wo die ENDEAVOR-Studie durchgeführt wurde, und das Medikament wird oft als Erstlinientherapie verwendet. Kyprolis ist in den meisten Ländern, außer den Vereinigten Staaten, nur durch die Teilnahme in einer klinischen Studie verfügbar.

Patienten, die vorher mit einer Myelomtherapie - ob mit Velcade, Kyprolis oder einem anderem Medikament – behandelt worden sind, neigen dazu, auf die Wiederbehandlung mit demselben Medikament nicht oder nicht so gut anzusprechen wie Patienten, die nie mit diesem Medikament behandelt worden sind.

Da wahrscheinlich wesentlich mehr mit Velcade vorbehandelte Patienten als mit Kyprolis vorbehandelte Patienten in die ENDEAVOR-Studie eingeschrieben wurden, gab es von Beginn an mehr Vorteile für die Kyprolis-Behandlung für die Velcade-Behandlung.

Das zweite Problem mit dem Studiendesign besteht darin, dass die Kyprolis-Dosis in der Studie doppelt so hoch wie die von der FDA zugelassene Dosis war. Myelomexperten experimentieren zunehmend mit Kyprolis-Dosierungen, die höher als von der FDA zugelassene Dosis sind. In der täglichen Praxis wird wahrscheinlich jedoch häufiger die zugelassene Dosis verwendet.

Weil das Ansprechen auf die Behandlung dazu neigt, dosisabhängig zu sein, hat die höhere Kyprolisdosis, die in der ENDEAVOR-Studie verwendet wurde, es wahrscheinlicher gemacht, dass die mit Kyprolis behandelten Patienten ein besseres Ansprechen auf die Behandlung haben würden als die mit Velcade behandelten Patienten.

Sicherheitsergebnisse der Studie

Es scheint unwahrscheinlich, dass eines der beiden gerade beschriebenen Probleme allein oder in Kombination miteinander den in der ENDEAVOR-Studie beobachteten progressionsfreien Überlebensvorteil von Kyprolis völlig aufheben würde. Nichtsdestotrotz machen diese Probleme die Ermittlung des "wahren" Überlebensvorteils schwieriger.

Das ist zum Teil auch deswegen wichtig, weil die mit Kyprolis behandelten Patienten in der ENDEAVOR-Studie mit größerer Wahrscheinlichkeit mehrere, potenziell ernste Nebenwirkungen hatten als die mit Velcade behandelten Patienten.

So hatten zum Beispiel Patienten, die Kyprolis während der Studie erhielten, mit größerer Wahrscheinlichkeit Herzversagen, Nierenschädigung, hohen Blutdruck und Kurzatmigkeit als die mit Velcade behandelten Patienten.

Amgen hat bei Bekanntgabe der Studienergebnisse angemerkt, dass die Raten an Herzversagen und Nierenschäden, die bei den mit Kyprolis behandelten Patienten in der ENDEAVOR-Studie beobachtet wurden, denjenigen ähnlich waren, die in der ASPIRE-Studie gesehen wurden. Myelomexperten haben allgemein positiv auf die Sicherheitsergebnisse von Kyprolis reagiert, die sich aus der ASPIRE-Studie ergeben haben.

Amgen hat jedoch auch berichtet, dass die Raten an Bluthochdruck und Kurzatmigkeit bei den mit Kyprolis behandelten Patienten in der ENDEAVOR-Studie höher waren als in der ASPIRE-Studie.

Gleichzeitig kam die periphere Neuropathie in der ENDEAVOR-Studie weniger oft bei den mit Kyprolis behandelten Patienten als bei den mit Velcade behandelten Patienten vor.

Trotz des Unterschieds in der Häufigkeit einiger Nebenwirkungen in den beiden Armen der ENDEAVOR-Studie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied darin, wie oft die mit Kyprolis und Velcade behandelten Patienten die Behandlung wegen Nebenwirkungen abbrachen. Außerdem gab es während der Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Zahl an Todesfällen zwischen den beiden Patientengruppen.

Mehr über die Wirksamkeitsdaten der Studie

Ziel der ENDEAVOR-Studie war die Ermittlung des progressionsfreien Überlebens der beiden Patientengruppen in der Studie (Patienten, die mit Kyprolis behandelt wurden, und Patienten, die mit Velcade behandelt wurden). Das progressionsfreie Überleben wurde vom Behandlungsbeginn bis zum Krankheitsprogress oder Tod gemessen.

Wie bereits angeführt, hatten Patienten in der Studie, die mit hochdosiertem Kyprolis und Dexamethason behandelt wurden, ein mittleres progressionsfreies Überleben von 18,7 Monaten gegenüber 9,4 Monaten für Patienten, die mit Velcade und Dexamethason behandelt wurden.

Amgen berichtete ebenfalls, dass mehr Patienten im Kyprolis-Arm der Studie auf die Behandlung ansprachen als im Velcade-Arm der Studie, wobei bisher keine Ansprechraten der Studie veröffentlicht worden sind.

Bezüglich der Gesamtüberlebensdaten aus der Studie gab Amgen an, dass sie "noch nicht reif seien und weiterhin kontrolliert werden."

Ausblick

Amgen hat gegen Ende Januar bekannt gegeben, dass es einen Antrag für die Zulassung von Kyprolis in Europa gestellt hat, der auf den Ergebnissen der ASPIRE-Studie beruht. Des Weiteren hat das Unternehmen um eine Erweiterung der Zulassung des Medikaments in den Vereinigten Staaten gebeten. Darüber hinaus berichtete das Unternehmen letzte Woche, dass der Antrag für die Zulassung von Kyprolis in Europa von der europäischen Arzneimittel-Agentur akzeptiert wurde.

Die ENDEAVOR-Studie ist eine von drei laufenden randomisierten, klinischen Studien, die Kyprolis und Velcade als Myelomtherapien vergleichen. Die beiden anderen Studien, die auch Phase 3-Studien sind, vergleichen die beiden Substanzen bei neu diagnostizierten Patienten.

1. Die "CLARION"-Studie vergleicht die Kombination von Kyprolis, Melphalan und Prednison mit Velcade, Melphalan und Prednison bei neu diagnostizierten Myelompatienten. Diese globale Studie wird, wie die ENDEAVOR-Studie, von Amgen gesponsert.

2. Die "ENDURANCE"-Studie vergleicht Kyprolis, Revlimid und Dexamethason mit Velcade, Revlimid und Dexamethason bei neu diagnostizierten Patienten. Die Studie, die von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) in den Vereinigten Staaten durchgeführt wird, vergleicht auch eine Revlimid-Erhaltungstherapie mit fester Dauer mit einer Revlimid-Erhaltungstherapie bis zum Krankheitsprogress.

Randomisierte, direkte Vergleichsstudien, die Myelomtherapien prüfen, sind noch nicht alltäglich. Solche vergleichenden Studien werden jedoch häufiger durchgeführt, weil die Zahl der zugelassenen Myelomtherapien steigt und die Pharmafirmen einen Vorteil für ihre Produkte gegenüber der wachsenden Konkurrenz suchen.

Design der ENDEAVOR-Studie

Die ENDEAVOR-Studie schloss 929 rezidierte Myelompatienten in 235 verschiedenen Städten weltweit ein.

Die Studienteilnehmer hatten 1 bis 3 Vortherapien erhalten. Diese Therapien konnten entweder Velcade oder Kyprolis umfassen, vorausgesetzt der Patient erreichte mindestens eine teilweise Remission auf die Behandlung und vorausgesetzt, dass mindestens sechs Monate seit der letzten Therapie mit einer dieser Substanzen vergangen sind.

Bei Studieneinschluss wurden Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip auf hoch dosiertes Kyprolis plus Dexamethason oder Velcade plus Dexamethason verteilt (randomisiert).

Die Kyprolis-Behandlung erfolgte zweimal pro Woche während der ersten drei Wochen eines 28-tägigen Zyklus: Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16 des Zyklus.

Die anfängliche Kyprolis-Dosis während der ersten Behandlungswoche betrug 20 mg/m^2 . In den nachfolgenden Wochen des Zyklus 1 - und in allen späteren Zyklen - wurde die Kyprolis-Dosis auf 56 mg/m^2 erhöht. Diese Dosis ist mehr als doppelt so hoch wie die von der FDA genehmigte Kyprolis-Dosis, die 20 mg/m^2 im ersten Zyklus und – bei Verträglichkeit - 27 mg/m^2 in späteren Zyklen beträgt.

Die mit Kyprolis behandelten Patienten erhielten auch 20 mg Dexamethason zweimal pro Woche in jeder Woche des 28-tägigen Behandlungszyklus: an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23.

Die Velcade Behandlung erfolgte zweimal pro Woche während der ersten zwei Wochen eines 21-tägigen Zyklus: Tag 1, 4, 8 und 11 des Zyklus. Die Dosis war die von der FDA genehmigte Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$. Patienten, die mit Velcade behandelt wurden, erhielten ebenfalls 20 mg Dexamethason vier Tage pro Woche während der ersten zwei Wochen des 21-tägigen Zyklus: an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 des Zyklus.

Die Patienten konnten Velcade entweder subkutan oder per Infusion erhalten; bei ungefähr 75 Prozent der mit Velcade behandelten Patienten wurde das Medikament subkutan gegeben.

Beide Patientengruppen in der Studie erhielten ihre zugeteilte Behandlung, bis sie entweder die Behandlung nicht mehr tolerierten, ein Krankheitsprogress oder der Tod eintrat.

Weitere Informationen über das Studiendesign, einschließlich Patienteneinschlusskriterien, können in den Studieninformationen auf clinicaltrials.gov eingesehen werden.

Englisches Original: [High-Dose Kyprolis Extends Progression-Free Survival Versus Velcade In Head-To-Head Relapsed Myeloma Trial](#)

© 2015 [Light Knowledge Resources](#)