

Fase 3 CANDOR studie: data van de len-refractaire subgroepen

carfilzomib-dexamethason-daratumumab (Dara-Kd) vs carfilzomib-dexamethason (Kd)

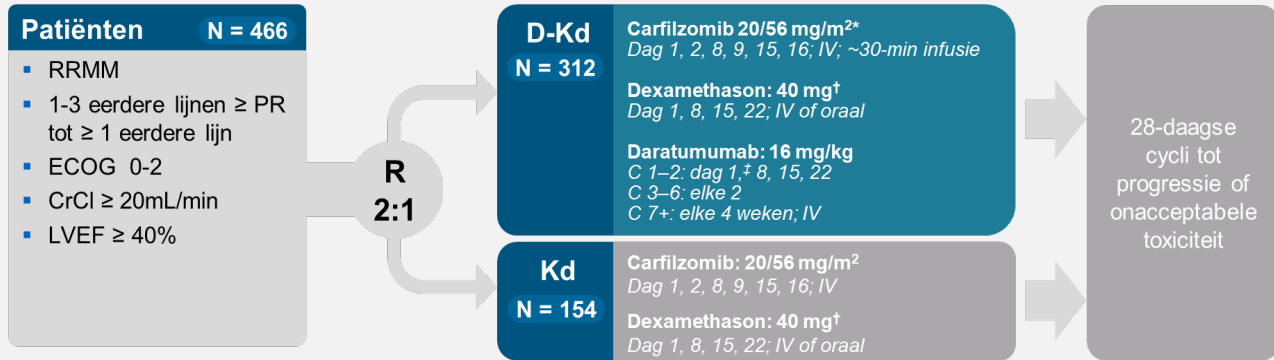
Studie design^{1,2} len-refractaire subgroep

Design

- Gerandomiseerde fase 3 studie

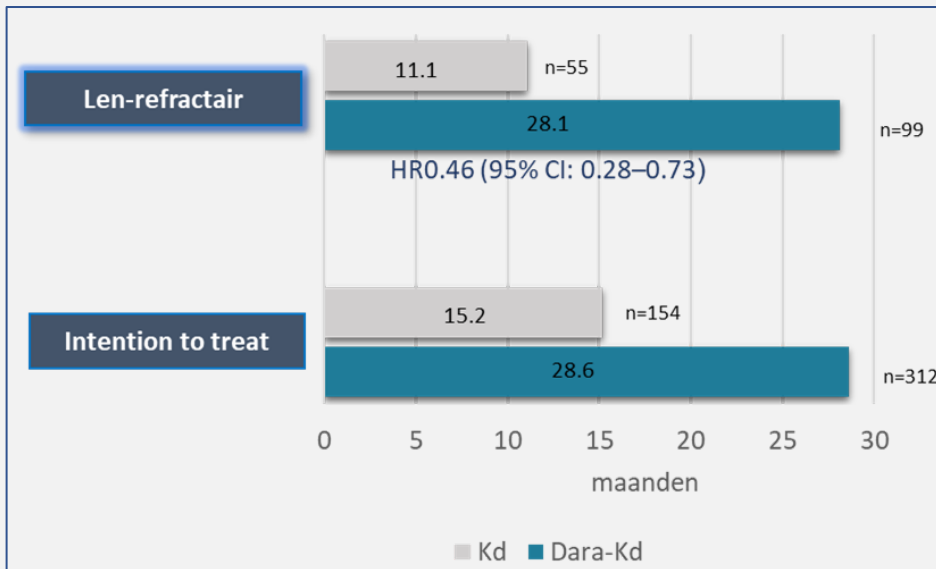
Eindpunten

- Primair eindpunt:** PFS
- Secundaire eindpunten:** ORR, MRD- CR bij 12m, OS, tijd tot respons, veiligheid



In de Dara-Kd arm was 31.7% lenalidomide-refractair vs 35.7% in de Kd arm

Progressievrije overleving^{1,2} len-refractaire subgroep



**Mediane PFS Dara-Kd:
28.1 maanden
voor len-refractaire patiënten**

Figuur aangepast naar Usmani et al. 2021

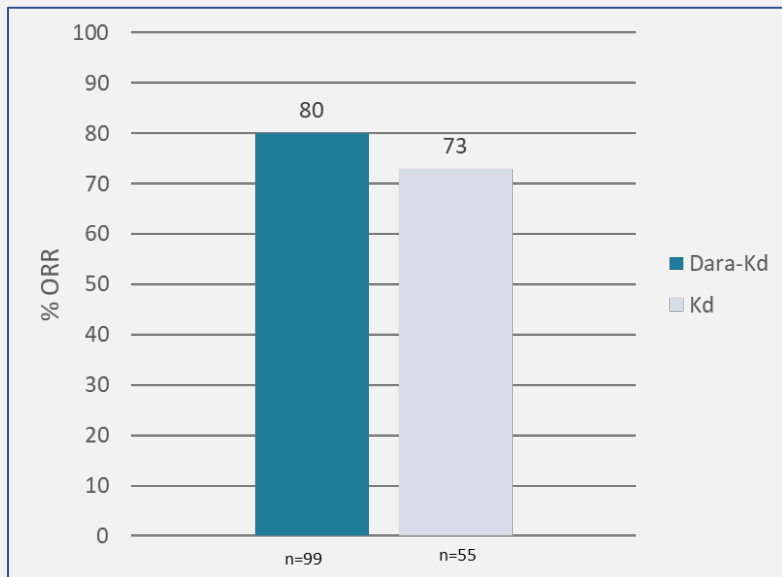
Subgroep	Dara-Kd (n=312)		Kd (n=154)		D-Kd beter	Kd beter	HR D-Kd vs Kd (95% CI)
	Events/patiënten	mPFS, maanden	Events/patiënten	mPFS, maanden			
Alle gerandomiseerde patiënten	140/312	28.6	85/154	15.2	←	→	0.59 (0.45-0.78)
Eerder behandeld met lenalidomide							
nee	83/189	NE	38/80	21.3	←	→	0.64 (0.43-0.95)
ja	57/123	25.9	47/74	11.1	←	→	0.49 (0.33-0.74)
refractair voor lenalidomide							
nee	94/213	28.6	50/99	19.9	←	→	0.63 (0.44-0.90)
ja	46/99	28.1	35/55	11.1	←	→	0.46 (0.28-0.73)
1 eerdere lijn							
eerder behandeld met lenalidomide	13/29	25.0	10/17	11.1	←	→	0.38 (0.15-0.97)
refractair voor lenalidomide	10/19	25.0	5/6	9.3	←	→	0.11 (0.02-0.52)
lenalidomide naïef	39/104	NE	20/50	NE	←	→	0.75 (0.44-1.30)
≥ 2 eerdere lijnen							
eerder behandeld met lenalidomide	44/94	28.1	37/57	12.0	←	→	0.52 (0.33-0.82)
refractair voor lenalidomide	36/80	28.1	30/49	12.0	←	→	0.52 (0.32-0.86)
lenalidomide naïef	44/85	22.6	18/30	15.8	←	→	0.53 (0.30-0.94)

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0

← D-Kd beter Kd beter →

Figuur aangepast naar Usmani et al. 2021

Algehele respons^{1,2} len-refractaire subgroep

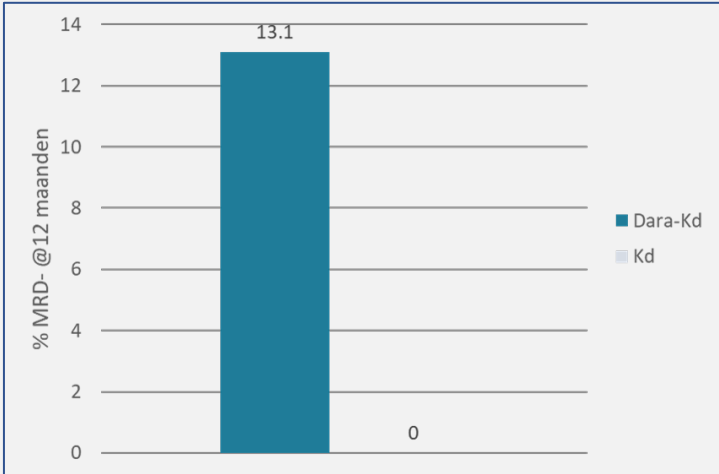


Figuur aangepast naar Dimopoulos et al. 2020

Patiënten in de Dara-Kd arm lieten een hogere ORR zien. 8 op 10 patiënten reageerden op Dara-Kd.
De mediane tijd tot respons was in beide armen rond 1½ maand.^{1,2}

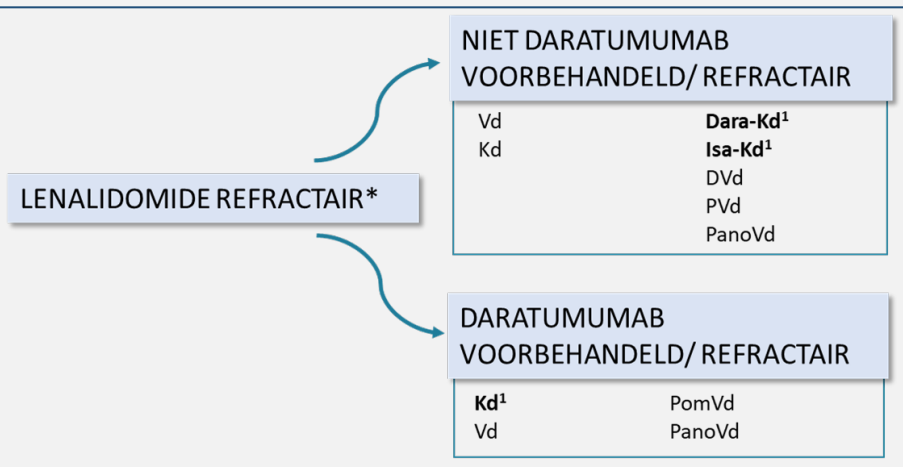
MRD Negatieve Complete Respons^{1,2} len-refractaire subgroep

MRD resultaten lieten een diepere respons zien ten opzichte van Kd.
Dit was ook terug te zien in de len-refractaire populatie.^{1,2}



Figuur aangepast naar Dimopoulos et al. 2020

HOVON richtlijn³



Figuur aangepast naar HOVON richtlijn mei 2021, laatst geraadpleegd 10mei22
*indien gevoelig voor proteasoomremmers; 1. Eerste voorkeur op basis van effectiviteit, deels SORT A, deels SORT C

Een triplet met proteasoomremmer en anti-CD38 mab heeft de 1^e voorkeur in het recidief volgens de HOVON richtlijn.³
De CANDOR studie laat een significant verbeterde PFS zien voor Dara-Kd tov Kd (Δ ruim 13 maanden).^{1,2}
Dit behandelvoordeel is ook terug te zien in de lenalidomide-refractaire subgroep.^{1,2}

1. Dimopoulos A, et al. Lancet. 2020; 396:186-97; 2. Usmani SZ, et al. Lancet Oncol. 2021. E-pub, 3 december 2021; 3. Richtlijn behandeling multipel myeloom 2021, geraadpleegd op 10 mei 2022 mei via <https://hovon.nl/en/treatmentguidelines/myeloma>; * Carfilzomib 20 mg/m² alleen toegediend op dag 1 en 2 van cyclus 1, en daarna 56 mg/m². † Dexamethason werd wekelijks 20 mg toegediend aan patiënten ouder dan 75 jaar. Op opeenvolgende dagen werd een gesplitste dosis dexamethason van 20 mg per dag toegediend. ‡ De eerste dosis daratumumab wordt verdeeld over dag 1 en 2 van cyclus 1 (elk 8 mg/kg).

Kyprolis® – carfilzomib – verkorte productinformatie.

Samenstelling: Elke injectieflacon bevat 10, 30 of 60 mg carfilzomib. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 2 mg carfilzomib. **Afleveringsvorm:** verpakking met één injectieflacon. **Farmacotherapeutische groep:** oncolytica, ATC-code: L01XG02. **Indicatie:** Kyprolis in combinatie met daratumumab en dexamethason, in combinatie met lenalidomide en dexamethason of in combinatie met alleen dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minimaal één eerdere behandeling hebben gehad. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. Vrouwen die borstvoeding geven. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Indien Kyprolis in combinatie met andere geneesmiddelen wordt toegediend moeten voor aanvang van de behandeling met Kyprolis de samenvattingen van de productkenmerken van deze andere geneesmiddelen worden geraadpleegd. Omdat lenalidomide in combinatie met Kyprolis wordt gebruikt, dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de voor lenalidomide geldende vereisten voor het testen op en voorkomen van zwangerschap. **Hartaandoeningen:** Ontstaan of verergering van hartfalen (bijv. congestief hartfalen, longoedeem, verlaagde ejectiefractie), myocardischemie en myocardinfarct. Overlijden als gevolg van een hartstilstand is voorgekomen binnen een dag na toediening van Kyprolis en er zijn meldingen geweest van hartfalen en myocardinfarct met fatale afloop. **Elektrocardiografische veranderingen:** Er zijn gevallen van QT-intervalverlenging gemeld. Er zijn gevallen van ventriculaire tachycardie gemeld. **Pulmonale toxiciteit:** ‘Acute respiratory distress syndroom’ (ARDS), acute respiratoire insufficiëntie en een acute diffuse infiltratieve longziekte zoals pneumonitis of interstitiële longziekte hebben zich voorgedaan. **Pulmonale hypertensie** is gemeld. **Dyspneu** is vaak gemeld. **Hypertensie**, waaronder hypertensieve crisis en hypertensief noodgeval, is waargenomen met Kyprolis. **Acuut nierfalen:** is gemeld. Acuut nierfalen werd vaker gemeld bij patiënten met gevorderd gerecidiveerd en refractair multipel myeloom die Kyprolis als monotherapie kregen toegediend. **Tumorlyssyndroom (TLS):** Er zijn gevallen gemeld, waaronder gevallen met fatale afloop. Men dient te overwegen dat patiënten met een hoge tumorlast een verhoogd risico op TLS hebben. **Infusiereacties:** Er zijn gevallen van infusiereacties, waaronder levensbedreigende reacties, gemeld. Deze reacties kunnen onmiddellijk of tot 24 uur na toediening van Kyprolis optreden. Voorafgaand aan Kyprolis moet dexamethason worden toegediend om de incidentie en ernst van reacties te verminderen. **Hemorragie en trombocytopenie:** Er zijn gevallen gemeld (bijv. gastro-intestinale, pulmonaire en intracraniale hemorragie) bij patiënten die behandeld werden met Kyprolis, vaak in samenhang met trombocytopenie. Enkele van deze voorvallen hadden een fatale afloop. **Veneuze trombo-embolische voorvallen.** Er zijn gevallen gemeld van veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder diep-veneuze trombose en pulmonaire embolie met fatale afloop. **Levertoxiciteit:** Er zijn gevallen van leverfalen gemeld, waaronder gevallen met fatale afloop. **Trombotische microangiopathie:** Er zijn gevallen gemeld, waaronder trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch-uremisch syndroom (TTP/HUS). **Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom:** Er zijn gevallen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES), voorheen ‘reversibele posterieure-leuko-encefalopathiesyndroom’ (RPLS) genoemd, gemeld. **Reactivatie hepatitis B-virus (HBV):** Alle patiënten moeten op HBV worden gescreend voordat behandeling met carfilzomib wordt gestart. **Progressieve multifocale leuko-encefalopathie:** Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gemeld bij patiënten die carfilzomib kregen en die eerder of gelijktijdig immuunsuppressieve therapie kregen. **Anticonceptie:** Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (en/of hun partners) moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende een maand na de behandeling. Mannelijke patiënten moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling als hun partner zwanger is, of zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie toepast. Carfilzomib kan de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderen. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* Pneumonie, luchtweginfectie, trombocytopenie, neutropenie, anemie, lymfopenie, leukopenie, hypokaliëmie, verminderde eetlust, insomnia, duizeligheid, perifere neuropathie, hoofdpijn, hypertensie, dyspneu, hoesten, braken, diarree, obstipatie, buikpijn, misselijkheid, rugpijn, artralgie, pijn in extremiteit, spierspasmen, verhoogde creatininespiegel in het bloed, pyrexie, perifeer oedeem, asthenie, vermoeidheid, koude rillingen. **Aflevering en vergoeding:** U.R. Kyprolis in combinatie met lenalidomide en dexamethason of in combinatie met alleen dexamethason wordt volledig vergoed. Vergoeding is aangevraagd voor Kyprolis in combinatie met daratumumab en dexamethason. Gebaseerd op SmPC april 2022. Amgen B.V. Minervum 7061, 4817 ZK te Breda, tel. 076-5732500.

Zie voor meer informatie de geregistreerde productinformatie. Deze productinformatie wordt regelmatig aangepast. Voor de meest recente versie van de productinformatie verwijzen wij u daarom naar de website van de European Medicines Agency (EMA) www.ema.europa.eu.