

## Bortezomib in Mono- und Kombinations-therapien gut verträglich und sehr effektiv

Neue Studienergebnisse mit dem Proteasomenhemmer Bortezomib (VELCADE<sup>®</sup>), dem ersten Vertreter dieser neuen Substanzklasse in der Tumorthherapie, zeigten viel versprechende Ergebnisse sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie des multiplen Myeloms. Am amerikanischen Hämatologenkongress der ASH (American Society of Hematology) im Dezember 2005 wurden hohe Ansprechraten auch bei Patienten mit bisher unbehandelter Krankheit (Initialtherapie) vorgestellt.

Proteasomenhemmer haben antiproliferative, proapoptotische sowie die Angiogenese und den Tumor direkt hemmende Eigenschaften. Als erster Substanzvertreter wurde Bortezomib aufgrund der wegweisenden ersten Ergebnisse der APEX-Studie für die Zweitlinientherapie des multiplen Myeloms in den EU-Ländern zugelassen, in der Schweiz wird die Zweitlinienzulassung in Kürze erwartet. Auf dem amerikanischen Hämatologenkongress wurden neue Studienergebnisse bekannt und zudem neue Analysen auch im Vergleich zu weiteren Substanzen in der Behandlung des multiplen Myeloms (MM) vorgestellt.

### Bortezomib besser als Dexamethason

In der randomisierten, multizentrischen APEX-Studie (1) schlossen Richardson und Kollegen 669 Patienten mit einem rezidivierenden MM ein. Die Patienten waren bereits ein- bis dreimal vorbehandelt worden. In der Studie erhielten sie entweder 1,3 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib i.v. am Tag 1, 4, 8 und 11 alle drei Wochen für acht Zyklen, gefolgt von drei Zyklen an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle fünf Wochen – oder 40 mg Dexamethason p.o. an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12, 17 bis 20 alle fünf Wochen für vier Zyklen, gefolgt von fünf Zyklen an den Tagen 1 bis 4 alle vier Wochen. Am Ende der Doppelblindphase zeigte Bortezomib im Vergleich zu Dexamethason eine höhere Ansprechrate, eine 78-prozentige Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogres-

sion (TTP) und eine signifikante Verbesserung des Ein-Jahres-Gesamtüberlebens trotz Cross-over. Grad-3-Nebenwirkungen und Therapieabbrüche waren in beiden Gruppen gleich häufig. In dieser Analyse berichten die Autoren über die aktualisierten Ansprechraten (complete remission [CR] and partial remission [PR]), die TTR (time to response), die DOR (duration of response), das Überleben und die TTP nach verlängertem Follow-up (durchschnittlich 15,8 Monate) der Patienten in der Bortezomib-Gruppe. TTP, Überleben, Ansprechraten, TTR und DOR für Patienten unter Bortezomib können der *Tabelle 1* und der *Abbildung 1* entnommen werden. Über 40 Prozent der Patienten unter Bortezomib erreichten eine komplette oder partielle Remission, wobei Patienten mit einer CR oder nCR von einer kürzeren

TTR sowie einer längeren Ansprechdauer profitierten. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Langzeitresultate der APEX-Studie die Überlegenheit von Bortezomib bei rezidivierendem MM gegenüber Dexamethason bestätigen und einen frühen Einsatz von Bortezomib bei rezidivierendem Myelom befürworten.

### Auch bei Patienten mit Dialyse gut verträglich und effektiv

Bis zu 50 Prozent aller Patienten mit einem MM haben eine Nierenfunktions-einschränkung, 20 bis 30 Prozent eine Niereninsuffizienz. Bortezomib hat sich bei eingeschränkter Nierenfunktion als wirksam und gut verträglich erwiesen; über den Einsatz bei Patienten mit Dialyse ist bisher allerdings wenig bekannt. In der retrospektiven Review (2) wurden über 18-jährige MM-Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysepflicht eingeschlossen. Voraussetzung war die Behandlung mit Bortezomib oder mit einem Bortezomib enthaltenden Therapieregime. Für maximal 30 Patienten sollten die Daten zur Bortezomib-Dosierung, zur Ansprechrate (EBMT-Kriterien), zur Dauer des Ansprechens und zu Nebenwirkungen ausgewertet werden.

Tabelle 1:

#### Ergebnisse der APEX-Studie: Vergleich Bortezomib versus Dexamethason beim rezidivierenden multiplen Myelom

Endpunkt	Resultat für Patienten unter Bortezomib (n = 315)
Mittlere TTP	6,2 Monate
1-Jahres-Überleben	80%
Mittleres Gesamtüberleben	25,4 Monate
Mittlere TTR	1,4 Monate
Mittlere DOR	7,8 Monate
bei CR/nCR	9,9/11,5 Monate
bei PR	7,6 Monate

TTP: Zeit bis zur Krankheitsprogression  
DOR: Responsedauer  
CR/nCR: Kompletter/fast kompletter Response  
PR: Partieller Response

## Neue Therapien

Ausgewählte Präsentationen des 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology – Atlanta, 10.–13. Dezember 2005

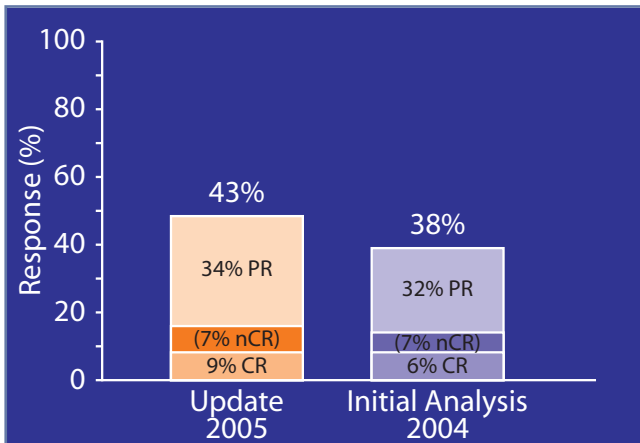


Abbildung 1: Ansprechraten 2004 und 2005

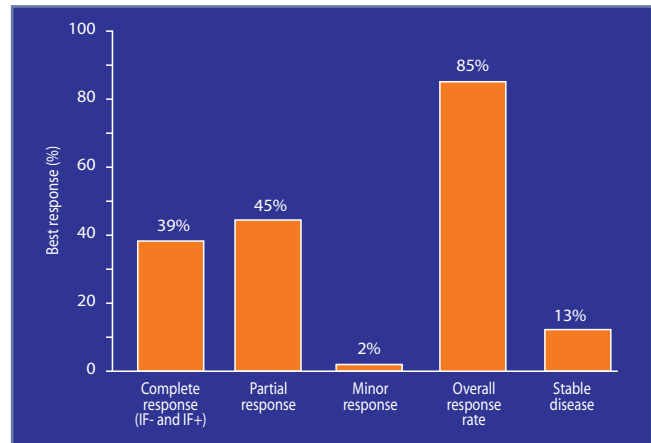


Abbildung 2: Ansprechrate nach 3 Zyklen

Tabelle 2:

### Ansprechraten von 14 Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz

Endpunkt	Ansprechrate (n = 14)
CR	14% (2)
Near CR (nCR)	7% (1)
PR	14% (2)
Overall Response	36% (5)

Das mittlere Alter der 15 bisher evaluierten Patienten betrug 59 Jahre; 60 Prozent waren Männer. Im Durchschnitt hatten die Patienten bis zum Beginn mit Bortezomib zwei vorangehende Therapien. 11 der 15 Patienten waren dialysepflichtig. Bei einem Patienten konnte das Ansprechen nicht beurteilt werden. Die Ansprechraten der anderen 14 Teilnehmer sind in *Tabelle 2* zusammengefasst. Die zwei Patienten mit einer CR sprachen über mehr als 12 beziehungsweise über mehr als 17 Monate auf die Behandlung mit Bortezomib an, der Patient mit der nCR während gut 9 Monaten und die beiden Patienten mit der PR während 2 und etwa 12 Monaten. Die Verträglichkeit war gut. Ein Patient hatte eine schnelle Krankheitsprogression und verstarb. Unter neuropathischen Schmerzen litt ein Patient, unter einer peripheren Neuropathie litten zwei. Ein für die Dialyse geplanter Patient erreichte eine CR mit Normalisierung der Nierenfunktion. Diese Analyse, obwohl an einer kleinen Patientenzahl vorgenommen, spricht für eine effektive und verträgliche Anwendung von Bortezomib bei MM-Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

### Bortezomib versus Thalidomid

Die Autoren dieser systematischen Review durchsuchten die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library sowie Referenzlisten und verschiedene Abstracts. Eingeschlossen wurden prospektive Studien, welche den Effekt von Bortezomib oder Thalidomid an mindestens 30 Patienten untersuchten. Studien, bei denen zusätzlich Dexamethason bei Patienten ohne Response gegeben wurde, wurden ausgeschlossen. Die Studienresultate wurden gepoolt und nach dem Intention-to-treat-Prinzip analysiert. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate, definiert als M-Proteinreduktion um mehr als 50 Prozent (A) oder nach EBMT-Kriterien (B). Sekundäre Endpunkte waren Gesamt- und progressionsfreies Überleben.

Eine Studie mit Bortezomib (n = 333) und 15 Studien mit Thalidomid (n = 1007) erfüllten die Einschlusskriterien für den Review. 48 Prozent der mit Bortezomib therapierten Patienten waren bereits mit Thalidomid vorbehandelt worden. *Tabelle 3* zeigt die Ansprechraten und das Überleben unter den beiden Therapien im Vergleich. Gemäss dieser gepoolten

Analyse prospektiver Studien (3) haben Patienten mit einem rezidivierenden MM eine bessere Ansprechrate und ein längeres Überleben, wenn sie Bortezomib anstelle von Thalidomid erhalten.

### Bortezomib plus Melphalan/Prednison (V-MP) als Initialtherapie

In einer weiteren Studie (4) erhielten je sechs Patienten mit einem unbehandelten MM in einer ersten Studienphase – zur Dosisfindung – entweder 1,0 oder 1,3 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32, in Kombination mit 9 mg/m<sup>2</sup> Melphalan und 60 mg/m<sup>2</sup> Prednison an den Tagen 1 bis 4. Nach Festsetzen der optimalen Dosierung wurde die Kohorte auf 60 über 65-jährige Patienten ausgeweitet (Phase II). Sie erhielten vier sechswöchige Zyklen des V-PM-Regimes, gefolgt von 5 fünföchigen Zyklen. Endpunkte waren Ansprechrate, mit oder ohne Nachweis von M-Protein in der Immunfixation (IF+ bzw. IF-), und Toxizität.

Zur Zeit der Studienpräsentation lagen die Daten von 53 Patienten vor; im Durchschnitt waren drei Zyklen abgeschlossen. Die empfohlene Dosierung von Bortezomib für die Phase II der

Tabelle 3:

### Bortezomib versus Thalidomid beim multiplen Myelom in der ITT-Analyse (verschiedene klinische Studien [3]):

Endpunkt	Bortezomib	Thalidomid	p
Ansprechrate nach Kriterien A	53%	32%	p < 0,001
Ansprechrate nach Kriterien B	36%	22%	p < 0,001
1-Jahres-Überleben	81%	67%	p < 0,001

Studie betrug 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Das beste Ansprechen nach durchschnittlich drei Zyklen ist der *Abbildung 2* zu entnehmen.

Die Toxizität dieses Regimes war kontrollierbar. Hämatologische Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen beinhalteten Neutro-

penien in 39 Prozent und Thrombozytopenien in 46 Prozent der Fälle. Weitere unerwünschte Ereignisse waren Anämien (12%), Grad-3- oder -4-Infektionen (14%) und Grad-3- oder -4-periphere Neuropathien (15%). Gastrointestinal standen Diarrhö (15%) und Obstipation (8%) im Vordergrund. Nach sieben Monaten lebten noch 90 Prozent der Patienten. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die V-MP-Kombination in der Primärtherapie älterer MM-Patienten eine hohe Ansprechrate (85%) und kontrollierbare Toxizität zeigt. Die Zukunft wird zeigen, ob dieses Therapieregime zur Standardbehandlung in dieser Patientengruppe wird. ▲

Daniel Desalmand

Quellen:

1. Paul Richardson (Dana-Farber Cancer Inst; Univ. Hosp Rotterdam, Netherlands): Bortezomib

*Continues Demonstrates Superior Efficacy Compared with High-Dose Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma: Updated Results of the APEX Trial.* 47<sup>th</sup> ASH-Meeting, Abstract 2547.

2. Asher Alban Chanan-Khan et al. (Roswell Park Cancer Inst, NY, USA): *Safety and Efficacy of Bortezomib in Multiple Myeloma Patients with Renal Failure Requiring Dialysis.* 47<sup>th</sup> ASH-Meeting, Abstract 2550.

3. Prince Miles et al. (Cancer Centre, Melbourne, Australien): *Efficacy of Single-Agent Bortezomib Versus Thalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review.* 47<sup>th</sup> ASH-Meeting, Abstract 5160.

4. M.V. Mateos et al. (Grupo Español de MM, GEM/PETHEMA, Spanien): *A Phase I/II National, Multi-Center, Open-Label Study of Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone (V-MP) in Elderly Untreated Multiple Myeloma (MM) Patients.* 47<sup>th</sup> ASH-Meeting, 786.

Interessenkonflikte: Der Beitrag wurde von Janssen-Cilag Schweiz finanziell unterstützt.

### Konklusionen

- ▲ Die Auswertung der Langzeitdaten der APEX-Studie zeigt: Bortezomib als Einzeltherapie bringt Patienten mit rezidivierendem multiple Myelom (MM) einen überzeugenden klinischen Nutzen.
- ▲ Bortezomib ist auch bei Patienten an der Dialyse effektiv und gut verträglich einsetzbar.
- ▲ Gemäss ersten klinischen Studien scheint die Kombination von Bortezomib mit Melphalan und Prednison als Firstline-Therapie bei älteren Myelompatienten effektiver zu sein als die bisher angewandte Initialbehandlung mit MP alleine.