

## Multipl. Myelom und andere hämatologische Malignome

# Bortezomib öffnet eine neue Tür zum Behandlungserfolg

**NEW ORLEANS – Auf der Überholspur kam Bortezomib\* im letzten Jahr zu seiner Zulassung durch die amerikanische Food and Drug Administration. Dieser erste Proteasominhibitor ist damit der Prototyp einer neuen Klasse zielgerichtet wirkender Onkologika. Erste, am 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in New Orleans gelüftete Ergebnisse einer Phase-III-Studie bestätigen, dass therapierefraktäre multiple Myelome durch Bortezomib zu einem hohen Prozentsatz wieder ansprechen.**

Dr. Paul G. Richardson, Dana-Farber Cancer Institute in Boston, leitete die erste grosse randomisierte Multicenter-Phase-III-Studie zu Bortezomib, deren Interimsergebnisse nun vorliegen<sup>1</sup>.

Die Studie nahm 669 Patienten auf, die einen Relaps eines multiplen Myeloms erlitten hatten oder resistent gegenüber der Standardtherapie geworden waren. Randomisiert erhielten sie Bortezomib\* (Velcade®) oder Dexamethason. Der primäre Studienendpunkt war die Zeit bis zur Krankheitsprogression. Die mediane Nachbeobachtung betrug acht Monate.

Unter Bortezomib progredierte das Myelom hochsignifikant verzögert, im Median nach 5,7 Monaten, in der Dexamethasongruppe dagegen nach 3,6 Monaten ( $p < 0,0001$ , Log-Rank Test). Nach einem Jahr lebten noch 89 % Probanden in der Bortezomibgruppe gegenüber 65 % in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,038$ )<sup>2</sup>.

Zur Zulassung von Bortezomib hatte die SUMMIT<sup>+</sup>-Studie geführt, der „Phase-II-Vorläufer“ der am ASCO vorgestellten Phase-III-Studie<sup>3</sup>. In SUMMIT wurde unter 202 Patienten mit rezidiviertem und (standard-)therapierefraktärem multiple Myelom in 35 % der Patienten ein Ansprechen erreicht, zudem auch eine Schmerzlinderung und ein besseres Befinden. Derzeit liegt die mediane Überlebenszeit der in dieser Studie aufgenommenen Patienten bei 17,5 Monaten, und positive Ergebnisse wurden unabhängig von Zahl und Art der Vortherapien erzielt.

Bortezomib wirkt jedoch nicht nur beim multiplen Myelom, sondern auch bei weiteren Malignomen des Immunsystems. Bereits letztes Jahr hatte eine offene Phase-II-Studie von Dr. Owen A. O'Connor, Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York, recht hohe Ansprechraten unter Bortezomib

bei verschiedenen Non-Hodgkin- und anderen Lymphomen erbracht<sup>4</sup>. Am diesjährigen Kongress zeigten und bestätigten zwei weitere Studien die Wirksamkeit u.a. bei follikulärem, Mantel- und Marginalzell-NHL (Tabelle)<sup>5,6</sup>.

\* In der Schweiz ist die Zulassung im fast track Verfahren beantragt. Produktname: Velcade®  
+ Study of Uncontrolled Multiple Myeloma managed with proteasom Inhibition

### Referenzen:

- Richardson P et al: Bortezomib vs. dexamethasone in relapsed multiple myeloma: A phase III randomized study. Abstract #6511, ASCO New Orleans, June 6 2004
- Mitteilung des National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/results/bortezomib0604>
- Richardson et al: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. NEJM 2003 348(26); 2609–17
- O'Connor OA: Phase II clinical experience with the proteasome inhibitor bortezomib (formerly PS-341) in patients with indolent lymphomas. Abstract #2277, ASCO 2003
- O'Connor OA et al.: Marked clinical activity of the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed follicular (RL) and mantle cell lymphoma (MCL). Abstract # 6582, ASCO New Orleans, June 2004
- Goy A, et al.: Update on a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent or aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Abstract # 6581, ASCO New Orleans, June 2004

### Ansprechraten auf Bortezomib bei verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Ansprechen	Follikuläre NHL (n=9) <sup>5</sup>	Mantel-Zell NHL (n=10) <sup>5</sup>	Mantel-Zell NHL (n=21) <sup>6</sup>	Marginalzonen (n=2) <sup>5</sup>
Insgesamt	67 % (6)	50 % (5)	52 % (11)	100 % (2)
Vollremission (inkl. noch nicht gesicherter VR)	11 % (1)	–	19 % (4)	–
Teilremission	56 % (5)	50 % (5)	33 % (7)	100 % (2)

Nach O'Connor<sup>5</sup> und Goy<sup>6</sup>, ASCO 2004. Absolute Ansprechraten in Klammern.

## Auch als First-Line-Behandlung bei Multiplem Myelom?

# Phase-II-Studie lässt hohe Ansprechraten erwarten

**NEW ORLEANS – Ein Medikament, das bei bis dato behandlungsrefraktären Patienten noch einen nennenswerten Erfolg zeigt, müsste auch als Erstbehandlung hohe Ansprechraten erzielen können. Deshalb untersuchten Dr. Sundar Jagannath, St. Vincent's Comprehensive Cancer Center, New York, in einer Phase-II-Studie Bortezomib als First-Line-Therapie für Multiples Myelom. Am ASCO konnte die Arbeitsgruppe erste Ergebnisse vorlegen.**

Bislang wurden in der noch laufenden Studie 19 Patienten aufgenommen, bei denen in den meisten Fällen eine IgG- (58%), aber auch eine IgA- (32%) oder Leichtketten-Krankheit diagnostiziert worden war. Über die Hälfte der Patienten befanden sich im Durie-Salmon Stadium III (55%). Bei insgesamt zwölf Patienten, die bisher die vorgesehenen sechs Zyklen durchliefen, konnte die Tumorantwort beurteilt werden. Vier (33%) hatten nahezu eine komplette Remission, fünf (42%) eine Teilremission, ein Patient eine minimale Remission, bei zwei (17%) schritt die Krankheit unter der Therapie fort. Ein Patient erhielt eine Stammzelltransplantation mit vollständiger hämatologischer Erholung.

Toxizität des Grades 4 wurde in keinem Fall beobachtet; Grad-3-Nebenwirkungen betrafen je einen Fall von Abdominalschmerzen, Durchfall, Schwindel, Dyspnoe, Fieber, Synkope. Bei einem Patienten war eine Dosisanpassung notwendig. Insgesamt wurden hier, wie auch in anderen Studien, die Nebenwirkungen als gut beherrschbar beschrieben.

Mit einem deutlichen Ansprechen, das bei 75 % der Patienten beobachtet wer-

den konnte, besteht hier die Aussicht, dass Bortezomib auch als Erstbehandlung für das Multiple Myelom in Frage kommt, wenn die weiteren Studiendaten diese Interimsergebnisse bestätigen.

#### Quelle:

Jagannath S: First-line therapy with bortezomib (formerly PS-341) in patients with multiple myeloma (MM). Abstract # 6551, ASCO New Orleans, June 2004

## Proteasominhibition: Was hat es damit auf sich?

Ein völlig neues Kapitel in der Tumorbehandlung wurde mit der Entwicklung der Proteasominhibitoren aufgeschlagen. Dessen erster Vertreter Bortezomib steht in der Schweiz vor der Zulassung.

Mit dem Begriff „Proteasom“ bezeichnet man einen Multiproteasenkomplex aus über 30 Eiweissen, der im Zytoplasma und im Kern der Zellen in grosser Menge anzutreffen ist. Dieser Komplex hat als Regulator des Proteinmetabolismus, des Zellwachstums und der Apoptose grosse Bedeutung.

Die Aufgabe des Proteasoms im Protein- und Zellmetabolismus besteht im Abbau von Eiweissen, die mit Ubiquitin markiert sind, sowie in der Aktivierung veränderter und regulativ wirksamer Proteine. Aber auch die Steuerung weiterer Zellebensvorgänge wie der Angiogenese, Regulierung des Zellzyklus und Interaktion mit der Umgebung werden durch Proteasome beeinflusst.

Dass Proteasome in malignen Zellen eine besondere Rolle spielen, zeigte sich an der Beobachtung, dass in maligne veränderten hämatopoetischen Zellen die Proteasomaktivität gesteigert ist.

Ein ganz spezielles Ziel der Proteasomhemmung ist der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B. Dieser Wachstumsfaktor steuert zur Proliferation maligner Zellen bei und schützt sie andererseits vor Apoptose. Wird dieser Faktor durch Proteasominhibition ausgeschaltet, kann nach Ausbremsen des Zellwachstums der programmierte Zelltod eintreten.

Der 2003 im beschleunigten Verfahren in den USA zugelassene Proteasominhibitor Bortezomib ist der erste Hemmstoff, der das Proteasom gezielt reversibel blockiert. Die Substanz unterdrückt die Proteasom- und damit indirekt auch die NF- $\kappa$ B-Aktivität. Weiterhin hemmt sie im Tiermodell die Angiogenese. Darüber hinaus steigert Bortezomib die Zellempfindlichkeit gegenüber anderen molekularbiologischen Wirkansätzen, gegenüber der Radiotherapie und der Zytostase.

Auch Patienten mit nichthämatologischen Tumoren könnten von Bortezomib profitieren, zum Beispiel solche mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom<sup>1</sup> oder mit Prostatakrebs<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Mortenson MM, et al. Effects of the 26S proteasome inhibitor, bortezomib, on BCL-2 in small cell lung cancer. Abstract #9560 ASCO New Orleans, June 2004

<sup>2</sup> Dreicer R: Phase – I/II trial of bortezomib plus docetaxel in patients with advanced androgenindependent prostate cancer. Abstract #4654 ASCO New Orleans, June 2004

#### Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Janssen-Cilag AG  
Redaktion: Dr. med. Ulrike Novotny, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Hunziker

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

KO 10/2004