

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von

H.-C. Diener

R. Gugler

K. Kochsiek

F. Lammert

E. Mutschler

C. Unger

Multiples Myelom

**Überlebensvorteil mit Bortezomib in der
Erstlinientherapie bestätigt**

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Sonderdruck aus Arzneimitteltherapie 2012;30:67-8

2

Multiples Myelom

Überlebensvorteil mit Bortezomib in der Erstlinientherapie bestätigt

Follow-up-Auswertungen der für die Zulassungserweiterung von Bortezomib für die Erstlinientherapie bei nicht transplantationsfähigen Patienten mit multiplem Myelom relevanten VISTA-Studie ergaben, dass Patienten, die eine Kombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) erhalten hatten, einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten aufwiesen, die nur mit Melphalan und Prednison (MP) therapiert worden waren. Die Daten wurden bei einem von Millenium Takeda und Janssen-Cilag veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) im Oktober 2011 in Basel bzw. auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2011 in San Diego vorgestellt.

Das multiple Myelom ist eine lymphoproliferative Erkrankung des B-Zellsystems und befallt insbesondere das Knochenmark. Pro Jahr werden etwa 3500 Neuerkrankungen in Deutschland diagnostiziert. Leitsymptome sind Knochenläsionen und Knochenschmerzen, Hyperkalzämie mit entsprechenden Symptomen, Anämie, Serumeiweißveränderungen (Gesamteiweiß erhöht, monoklonale Gammopathie), Proteinurie mit Leichtkettenausscheidung (Bence-Jones-Proteinurie) und extrem beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG). Ein primäres Therapieziel der unheilbaren Erkrankung ist eine maximale Lebensverlängerung bei möglichst guter Lebensqualität. Deshalb ist die Überlebensrate Endpunkt verschiedener Studien. Derzeitiger Therapiestandard ist bei entsprechend geeigneten Patienten die autologe Stammzelltransplantation nach Induktionstherapie. Daran schließen sich eine Konsolidierungs- und eventuell Erhaltungstherapie an, für die verschiedene Therapeutika zur Verfügung stehen. Besonders bei älteren Patienten ist aber eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Transplantation meist nicht möglich. Mehr als 40 Jahre lang galt für nicht transplantationsfähige Patienten die Kombination aus Melphalan und Prednison (MP) als Therapiestandard. Eine zusätzliche Kombination mit Thalidomid (Thal/MP) oder Bortezomib (VMP) führt aber im Vergleich zu Melphalan/Prednison allein zu einer signifikanten Verlänge-

rung des progressionsfreien (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS).

Längeres Überleben mit Bortezomib

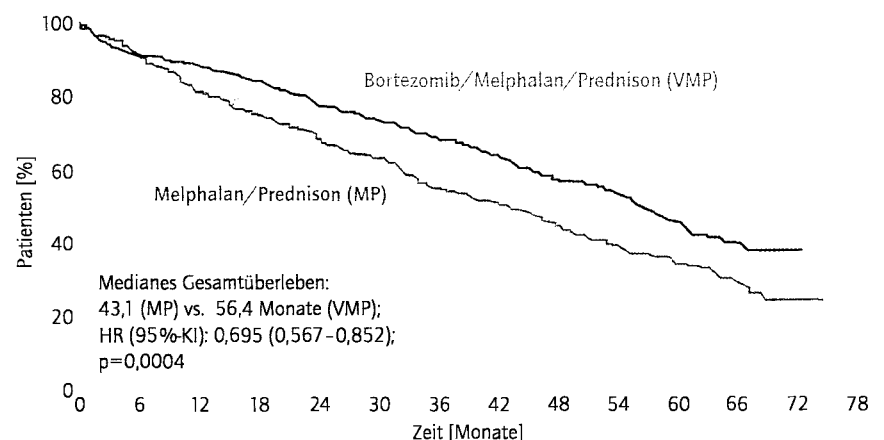
Bortezomib (Velcade®) ist der erste zugelassene Vertreter der Proteasom-Inhibitoren. Das Proteasom ist ein Multiproteasekomplex, der Ubiquitin-gebundene Proteine abbaut. Der durch Markierung mit Ubiquitin ausgelöste Abbau bestimmter Proteine spielt eine zentrale Rolle für die Homöostase innerhalb der Zellen. Bortezomib hemmt reversibel das Proteasom und löst dadurch verschiedene Signalkas-

kaden aus, die letztlich zum Absterben der Myelomzellen führen.

In der multizentrischen VISTA-Studie (VISTA: Velcade as initial standard therapy in multiple myeloma: assessment with melphalan and prednisone) [2] erhielten 682 zuvor unbehandelte, nicht transplantationsfähige Patienten mit multiplem Myelom randomisiert für bis zu neun sechswöchige Zyklen entweder

- Bortezomib (1,3 mg/m²/d, in den ersten 4 Zyklen an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32, in den nachfolgenden 5 Zyklen an den Tagen 1, 8, 22 und 29) in Kombination mit Melphalan und Prednison (9 bzw. 60 mg/m²/d an den Tagen 1 bis 4 in allen 9 Zyklen) (VMP; n=344) oder
- Melphalan/Prednison allein (MP; n=338).

Das 3-Jahres-Überleben betrug im VMP-Arm 68,5% gegenüber 54,0% im MP-Arm. Bemerkenswert ist, dass die Hälfte der mit Melphalan/Prednison allein behandelten Patienten nachfolgend noch eine Bortezomib-Therapie erhalten hatte, der Überlebensvorteil einer primären Bortezomib-Therapie durch eine spätere Gabe jedoch nicht mehr aufgeholt werden konnte [1, 2]. Das mediane Gesamtüberleben unter Melphalan/Prednison allein betrug 43,1 Monate, unter Bortezomib/Melphalan/Prednison war das mediane Gesamtüberleben nach einer medianen



Patienten unter Risiko

MP	338	301	262	240	216	196	168	153	133	112	61	24	3
VMP	344	300	288	270	246	232	216	199	176	158	78	34	1

Abb. 1. Endauswertung der VISTA-Studie (nach [3])

Nicht transplantationsfähige Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplem Myelom hatten unter der Kombination Bortezomib/Melphalan/Prednison ein signifikant längeres Gesamtüberleben als unter Melphalan/Prednison allein. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 46,0% im Bortezomib-Arm im Vergleich zu 34,4% in der Kontrollgruppe.

Beobachtungsdauer von 36,7 Monaten noch nicht erreicht ($p=0,0008$) [2]. Die Endauswertung der Studie ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 46,0% im Bortezomib-Arm im Vergleich zu 34,4% in der Kontrollgruppe. Das mediane Gesamtüberleben betrug unter der Dreifachkombination 56,4 Monate ($p=0,0004$ vs. Kontrolle; Abb. 1) [3]. Die Raten an Nebenwirkungen waren in den ersten vier Zyklen im VMP-Arm höher als im MP-Arm, in den darauf folgenden Zyklen, in denen Bortezomib nur noch an den Tagen 1, 8, 22 und 29 gegeben wurde, jedoch vergleichbar.

Nebenwirkungsprofil und Möglichkeiten der Beeinflussung

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen unter der Bortezomib-Therapie gehörten hämatologische Nebenwirkungen und periphere Neuropathien. Periphere Neuropathien vom Grad 3 waren in der VISTA-Studie im Bortezomib-Arm mit 13% deutlich häufiger als unter Melphalan/Prednison

(0%). 79% der unter VMP aufgetretenen peripheren Neuropathien hatten sich innerhalb von median 1,9 Monaten gebessert oder zurückgebildet, 60% waren innerhalb von median 5,7 Monaten vollständig abgeklungen [2].

Im Allgemeinen begegnet man intolerablen Nebenwirkungen mit geeigneten supportiven Maßnahmen oder Dosisreduktionen.

Eine weitere Möglichkeit, die Toxizität von Bortezomib zu verringern und dadurch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, könnte die subkutane anstelle der intravenösen Applikation sein. In einer auf Nichtunterlegenheit ausgelegten Studie wurde bei Myelom-Patienten mit Relaps die subkutane mit der intravenösen Gabe verglichen. Bei vergleichbarer Wirksamkeit waren Toxizitäten im Magen-Darm-Trakt und Infektionen bei subkutaner Gabe seltener als bei intravenöser Applikation. Periphere Neuropathien \geq Grad 3 kamen bei subkutaner Gabe statistisch signifikant seltener vor (6% vs. 16%; $p=0,026$) [4].

Quellen

1. Priv.-Doz. Dr. med. Martin Kropff, Münster; Prof. Dr. med. Mathias Rummel, Gießen; Dr. med. Hans Salwender, Hamburg; Satelliten-symposium „Aktuelles zur Therapie des multiplen Myeloms und des Non-Hodgkin-Lymphoms“, veranstaltet von Millenium Takeda und Janssen-Cilag im Rahmen der Jahrestagung der DGHO 2011, Basel, 2. Oktober 2011.
2. Mateos M-V, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259–66.
3. San Miguel, et al. Continued overall survival benefit after 5 years follow-up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated multiple myeloma, and no risk of second primary malignancies: final results of the phase 3 VISTA trial. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Abstract 476 (<http://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper37551.html>; Zugriff am 18.01.2012).
4. Moreau P, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431–40.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen