Subkutane Gabe von Velcade führt zu ähnlichen Ansprechraten, aber weniger Nebenwirkungen im Vergleich zur i.v.-Gabe bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom

Vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock
vom 20. April 2015

Erste Ergebnisse einer deutschen klinischen Studie bestätigen bisherige Ergebnisse, dass subkutane (unter die Haut gegebene) Injektionen von Velcade für die Myelombehandlung zu weniger Nebenwirkungen - aber ähnlichen Gesamtansprechraten – verglichen mit intravenösen (i.v.) Infusionen des Medikamentes führen.

Die Studienergebnisse zeigen jedoch auch, dass die i.v.-Gabe von Velcade zu tieferen Remissionen führen kann, wenn Patienten das Medikament für eine begrenzte Zahl an Therapiezyklen nehmen.

Die deutsche Studie ist nicht nur bemerkenswert, weil sie die größte Studie bisher ist, die die subkutane und intravenöse Velcadeapplikation direkt verglichen hat. Es ist auch die erste Studie ihrer Art, die bei neu diagnostizierten Myelompatienten durchgeführt wurde. Eine frühere Studie, die die beiden Applikationsmethoden verglichen hat, wurde mit rezidierten Myelompatienten durchgeführt.

Außerdem hat die deutsche Studie subkutanes und i.v. Velcade als Teil von zwei verschiedenen Behandlungen mit mehreren Medikamenten verglichen. Eine dieser Therapien ist die häufig verwendete Kombination von Velcade, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD, CyBorD).

In der vorhergehenden, vergleichenden Studie mit rezidierten Patienten bestand die initiale Therapie aus Velcade als Einzelsubstanz. Dexamethason konnte zu Velcade hinzugefügt werden, wenn die Patienten nach vier anfänglichen Therapiezyklen keine komplette Remission erreichten.

Die Ergebnisse der deutschen Studie zeigen auch, dass das Ansprechen auf die Behandlung mit subkutanem und intravenösem Velcade in drei Patientenuntergruppen, die die Forscher regelmäßig während ihrer Studie analysierten, ähnlich war: Patienten mit chromosomalen Abnormitäten mit höherem Risiko, Patienten mit reduzierter Nierenfunktion und Patienten mit Krankheitsstadium III bei Diagnose.

Die neuen Studienergebnisse sind jedoch kein eindeutiger Sieg für das subkutane Velcade. Obwohl die Ansprechraten für das subkutane und i.v. Velcade in der Studie ähnlich waren, war der Anteil an Patienten, die tiefere Remissionen erreichten, bei den mit i.v.-Velcade behandelten Patienten höher.

Zum Beispiel erreichten unter den Patienten in der Studie, die VCD erhielten, 42 Prozent derjenigen, die Velcade intravenös erhielten, mindestens eine sehr gute teilweise Remission im Vergleich zu 29 Prozent der Patienten, die subkutanes Velcade erhielten.

Dieser Unterschied im Ansprechen wurde in der früheren vergleichenden Studie mit rezidierten Patienten nicht gesehen. In dieser Studie war die Tiefe des Ansprechens bei subkutanen und i.v.-Patienten fast genau dieselbe.

Es ist möglich, dass der Unterschied im Ansprechen in der deutschen Studie darin bestand, dass Patienten in der Studie nur drei Zyklen von jeder der geprüften Therapien erhielten. Hätten die Patienten zusätzliche Therapiezyklen erhalten, wäre der Unterschied in der Tiefe des Ansprechens vielleicht nicht mehr so groß gewesen, bemerken die deutschen Forscher.

In der früheren, vergleichenden Studie konnten die rezidierten Patienten, die an der Studie teilnahmen, bis zu 10 Therapiezyklen erhalten. Andere Studien haben ebenfalls die Wirkung und Verträglichkeit des subkutanen Velcade untersucht, obwohl sie keine Vergleichsgruppen mit i.v. Velcade behandelten Patienten einschlossen. Diese anderen Studien wurden auch mit mehr als drei Therapiezyklen durchgeführt und ihre Ergebnisse weisen nicht darauf hin, dass subkutanes Velcade ein weniger tiefes Ansprechen als i.v.-Velcade ergibt.

Bedeutung der neuen Studie

“Die Ergebnisse der deutschen Studie bezüglich potenzieller Unterschiede im Ansprechen zwischen subkutaner und intravenöser Gabe von Bortezomib [Velcade] als einem Teil der Mehrfach-Kombinationstherapien sind wirklich ziemlich interessant,” sagte Dr. Paul Richardson vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston gegenüber Myeloma Beacon. “Die Ergebnisse können tatsächlich eine Bedeutung für die klinische Praxis haben.”

“Es ist bekannt, dass die i.v.-Gabe von Bortezomib zu höheren Maximalkonzentrationen im Blut eines Patienten führt als die subkutane Gabe,” erklärte Dr. Richardson weiter. “Die höhere Konzentration hat zu einer wirksameren Behandlung des Plasmazytoms in vorklinischen Modellen geführt, und das kann die größere Wirkung der i.v.-Gabe, im Gegensatz zur subkutanen Bortezomib-Gabe, erklären, die manchmal bei Patienten mit fortgeschrittenem Myelom und extramedullären Plasmazytomen gesehen wird.”

“i.v. Bortezomib kann deshalb in ausgesuchten Patienten wichtig sein,” fügte Dr. Richardson hinzu, “die initial nicht von der subkutanen Gabe profitieren - besonders diejenigen mit refraktärer, umfangreicher Erkrankung, die eine Kombinationsbehandlung verlangt.”

Dr. Richardson stimmte auch mit den Autoren der deutschen Studie überein, die anmerkten, dass die subkutane Velcadedgabe deutlich weniger ernste Nebenwirkungen hat als die i.v.-Gabe, was es ermöglichen würde, Velcade den Patienten für eine größere Zahl von Behandlungszyklen zu geben. Das wiederum könnte über die längere Applikationszeit zu tieferen Remissionen führen als diejenigen, die in der neuen Studie gesehen wurden, in der die anfängliche Behandlung auf drei Behandlungszyklen begrenzt war.

Hintergrund

Velcade (Bortezomib) wurde zuerst 2003 von der US-amerikanischen Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln als Behandlung für das multiple Myelom zugelassen. Bei der Zulassung gab es die Empfehlung, das Medikament über intravenöse Infusion zu verabreichen und das war auch der Standard, wie Velcade viele Jahre lang verabreicht wurde.

Das Interesse an der subkutanen Velcade-Applikation, die komfortabler als die i.v.-Gabe ist, führte 2006 zu der Durchführung einer kleinen Studie in Frankreich, die die beiden Applikationsmethoden miteinander verglich.

Die ermutigenden Ergebnisse dieser kleinen Studie führten dazu, dass eine größere, vergleichende Phase 3-Studie in mehreren europäischen Ländern durchgeführt wurde. Diese Studie, die mit rezidierten Myelompatienten durchgeführt wurde, zeigte, dass die subkutane und i.v.-Gabe von Velcade zu ähnlichen Ansprechraten führen, aber dass die subkutane Gabe weniger schwere Nebenwirkungen verursacht.

Die Ergebnisse der europäischen Studie veranlassten die FDA, die Arzneimittelinformationen von Velcade 2012 zu aktualisieren, mit der Angabe, dass das Medikament entweder subkutan oder intravenös gegeben werden kann (siehe verwandte [Nachrichten](#) von Myeloma Beacon; auf Englisch).

Die Ergebnisse der europäischen Studie haben auch zu einer Änderung im Design einer laufenden deutschen klinischen Studie geführt, die zwei Velcade-Therapien miteinander vergleicht, die neu diagnostizierte Myelompatienten vor einer Stammzelltransplantation erhalten. Die zwei Behandlungen waren:

- Velcade, Cyclophosphamid und Dexamethason - generell entweder als VCD oder CyBorD bezeichnet und
- Velcade, Doxorubicin und Dexamethason - generell als PAd bezeichnet

Zunächst wurde Velcade den für die deutsche Studie rekrutierten Patienten intravenös verabreicht. Nachdem die Ergebnisse der europäischen Studie, die die intravenöse und subkutane Gabe von Velcade verglich, verfügbar waren, wechselten die Organisatoren der deutschen Studie zur subkutanen Gabe von Velcade für alle restlichen in die Studie aufgenommenen Patienten.

Diese willkürliche Änderung im Studiendesign ermöglichte es den deutschen Forschern, zum ersten Mal die Wirkung und Sicherheit der subkutanen und i.v.-Applikation von Velcade bei neu diagnostizierten Myelompatienten direkt zu vergleichen.

Studiendesign

Zwischen Juli 2010 und November 2013 rekrutierten die Forscher 604 neu diagnostizierte, transplantationsgeeignete Myelompatienten an mehr als 100 Transplantations- und Behandlungszentren in Deutschland. Patienten mit AL Amyloidose oder mäßiger bis schwerer Neuropathie konnten nicht an der Studie teilnehmen.

Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens der VCD- und der PAd-Therapie vor einer Stammzelltransplantation.

Die Patienten wurden auf drei Zyklen einer der folgenden Behandlungen randomisiert:

· VCD - 1.3 mg/m² Velcade an den Tagen 1, 4, 8 und 11; 900 mg/m² Cyclophosphamid am Tag 1; und 40 mg oral gegebenes Dexamethason an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 in einem 21-tägigen Behandlungszyklus; oder

· PAd - 1.3 mg/m² Velcade an den Tagen 1, 4, 8 und 11; 9 mg/m² Doxorubicin an den Tagen 1-4; und 20 mg oral gegebenes Dexamethason an den Tagen 1-4, 9-12, und 17-20 in einem 28-tägigen Behandlungszyklus.

Etwas weniger als die Hälfte der Patienten in der Studie (49 Prozent) erhielten während ihrer Behandlung subkutanes Velcade. Die restlichen Patienten erhielten Velcade intravenös.

Studienergebnisse - Wirkung

Die Studienergebnisse zeigen, dass es keine bedeutenden Unterschiede in der Gesamtansprechrate bei den Patienten gab, die subkutanes oder intravenöses Velcade erhielten.

In der VCD Behandlungsgruppe erreichten 78 Prozent der Patienten, die i.v. Velcade erhielten, mindestens eine teilweise Remission, im Vergleich zu 82 Prozent der Patienten, die subkutanes Velcade erhielten. In der PAd-Behandlungsgruppe war der Unterschied noch kleiner; 73 Prozent der Patienten, die intravenöses Velcade erhielten, sprachen auf die Behandlung an, im Vergleich zu 71 Prozent der Patienten, die subkutanes Velcade erhielten.

Eine weitere Analyse zeigte, dass die Gesamtansprechraten auch für i.v. und subkutanes Velcade in den drei Patientenuntergruppen ähnlich waren, die die Forscher in ihrer Studie untersuchten: Patienten mit chromosomalen Abnormitäten mit erhöhtem Risiko; Patienten mit reduzierter Nierenfunktion und Patienten mit einem Krankheitsstadium Grad III bei Diagnose.

Jedoch führte die i.v.-Gabe zu tieferen Remissionen. Zum Beispiel erreichten mehr Patienten, die i.v.-Velcade während der VCD Behandlung erhielten, eine sehr gute teilweise Remission oder besser im Vergleich zu denjenigen, die mit derselben Therapie behandelt wurden, aber subkutanes Velcade erhielten (42 Prozent gegenüber 29 Prozent).

Gleichermaßen erreichten 27 Prozent der VCD Patienten, die i.v.- Velcade erhielten, eine nahezu oder komplette Remission, im Vergleich zu 14 Prozent der VCD Patienten, die subkutanes Velcade erhielten.

Dieses Muster, dass die i.v.-Velcade-Gabe zu tieferen Remissionen als subkutanes Velcade führt, wurde auch bei Patienten beobachtet, die mit der PAd-Therapie behandelt wurden, jedoch nicht in einem so bedeutenden Ausmaß.

Außerdem wurde dieses Ergebnis in jeder der drei Patientenuntergruppen, die oben aufgeführt sind, beobachtet. In den meisten Fällen waren diese Unterschiede jedoch statistisch nicht signifikant.

Daten über das progressionsfreie und Gesamtüberleben wurden in der aktuellen Studie nicht berichtet. Die Forscher weisen darauf hin, dass eine längere Nachbeobachtungszeit notwendig ist, um aussagekräftige Schätzungen der Ergebnisse zur Verfügung zu stellen.

Studienergebnisse - Sicherheit & Verträglichkeit

Die Studienautoren stellten auch fest, dass Patienten, die subkutanes Velcade (55 Prozent) erhielten, weniger schwere Nebenwirkungen hatten, als Patienten, die intravenöses Velcade (65 Prozent) erhielten.

Insbesondere hatten Patienten mit subkutanem Velcade weniger Infektionen (19 Prozent gegenüber 25 Prozent bei Patienten, die intravenöses Velcade erhielten), gastrointestinale Nebenwirkungen (4 Prozent gegenüber 10 Prozent) und Stoffwechsel- und Ernährungsprobleme (5 Prozent gegenüber 13 Prozent).

Der Anteil an Patienten, die eine gemäßigte bis schwere periphere Neuropathie (Schmerzen und Missempfindungen in den Extremitäten) entwickelte, war ebenfalls bei Patienten niedriger, die Velcade subkutan erhielten, im Vergleich zu denjenigen, die es intravenös erhielten (8 Prozent gegenüber 12 Prozent).

Es gab jedoch keinen Unterschied zwischen den zwei Applikationsformen von Velcade in der Häufigkeit von besonders schweren Nebenwirkungen. Solche Nebenwirkungen kamen bei 28 Prozent der Patienten vor, die subkutanes Velcade erhielten, und bei 29 Prozent der Patienten mit i.v.- Velcade.

Für weitere Informationen, siehe bitte die Studie von Merz, M u. a. "Subcutaneous versus intravenous bortezomib in two different induction therapies for newly diagnosed multiple myeloma: interim analysis from the prospective GMMG-MM5 trial", in *Haematologica*, 3. April 2015 (Volltext [PDF](#)).

Englisches Original: [Subcutaneous Velcade Leads To Similar Response Rates, But Fewer Side Effects, Compared To IV Velcade In Newly Diagnosed Multiple Myeloma](#)

© 2015 Light Knowledge Resources