

## Auf einen Blick

### **Janssen-Cilag engagiert sich in der geriatrischen Hämatologie und Onkologie**

#### Warum unterstützt Ortho Biotech (Division Janssen-Cilag GmbH) die Initiative IN-GHO?

- Ziel von IN-GHO (gemeinnützige Initiative Geriatrische Hämatologie und Onkologie): Über schlechte Behandlungssituationen geriatrischer Patienten aufzuklären und ihre Therapie zu optimieren.
- Ortho Biotech will mit dieser Unterstützung somit einen Beitrag für eine verbesserte geriatrisch onkologische Gesundheitsversorgung leisten.
- Wichtigste Produkte des Unternehmens im onkologischen Bereich:
  - Der Proteasom-Inhibitor Velcade<sup>®</sup> (Bortezomib) zur Behandlung des rezidierten multiplen Myeloms
  - Erypo<sup>®</sup> (Epoetin alfa / rekombinantes humanes Erythropoietin), ein gentechnisch hergestelltes Hormon, zur Behandlung tumor- oder therapiebedingter Anämie.

#### Velcade<sup>®</sup> (Bortezomib) – Innovation in der Behandlung des multiplen Myeloms

- Das multiple Myelom, der zweithäufigste Blutkrebs, ist nicht heilbar.
- Verschiedene Behandlungsansätze können zu einer vorübergehenden Remission führen.
- Velcade<sup>®</sup> (Bortezomib) erweitert das therapeutische Spektrum: Die Substanz kann die Krankheitsprogression bei vorthera-pierten Patienten verlangsamen, aufhalten oder zurückbilden.<sup>1,2</sup>
- Therapieprinzip „Proteasom-Inhibition“:
  - Das Proteasom degradiert mit Ubiquitin markierte Proteine und spielt damit eine zentrale Rolle in der Regulation des Stoffwechsels von Proteinen, die Zellwachstum und Zelltod kontrollieren.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Richardson P. et al. N Engl J Med. 2005; 352:2487-2498.

<sup>2</sup> Richardson P. et al. N Engl J Med 2003; 348:2609-2617.

<sup>3</sup> Adams J. Cancer Treatment Reviews 2003; 29(Suppl. I):3-9.

- Entdeckung der Mechanismen beim gezielten Abbau von Proteinen (ausgezeichnet mit dem Nobelpreis für Chemie 2004) ermöglichte die Entwicklung von Bortezomib.
- Dieser inhibiert reversibel den Proteasom-Komplex und damit den Proteinabbau in der Zelle.
- Der Wirkstoff stabilisiert so den Zellstoffwechsel (über verschiedene intrazelluläre Mechanismen führt dies zur Arretierung der Zelle mit daraus folgender induzierter Apoptose).<sup>4</sup>
- Auszeichnungen von Bortezomib:
  - 2004: Innovationspreis der Pharmazeutischen Zeitung für Bortezomib.
  - 2005: Auszeichnung mit dem deutschen Galenus-von-Pergamon-Preis als herausragendes Medikament im Bereich innovative pharmakologische Forschung.
- Indikation: Zugelassen in der Monotherapie für die Behandlung von progressivem, multiplem Myelom bei Patienten, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen und sich bereits einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben oder die sich für diese nicht eignen.
- Basis der Zulassungserweiterung im April 2005 von Bortezomib ist die Phase-III-Studie APEX<sup>1</sup>:
  - Überlegenheit von Bortezomib im Vergleich zu hoch dosiertem Dexamethason bei Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien.
  - Nachgewiesener Überlebensvorteil: 1-Jahres-Überleben unter Bortezomib signifikant höher als unter Dexamethason (80 vs. 66 Prozent,  $p=0,003$  – Reduktion des Mortalitätsrisikos um 41 Prozent).
  - Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) um 78 Prozent verlängert (6,2 Monate unter Bortezomib vs. 3,5 Monate unter Dexamethason)
  - Signifikant höhere Remissionsrate (CR+PR) im Bortezomib-Arm mit 38 vs. 18 Prozent bei den mit Dexamethason behandelten Patienten
  - Noch bessere Ergebnisse in der Subgruppenauswertung: Bortezomib bei Patienten mit nur einer Vortherapie:
    - Stärkste Monosubstanz in diesem Stadium der Erkrankung mit einer Ansprechrate bei 45 vs. 26 Prozent (CR+PR).

---

<sup>4</sup> Zavrski I. et al. Der Onkologe 2003; 9:1102-1107.

- Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 7,0 Monate (Bortezomib) vs. 5,6 Monate (Dexamethason).
- Studien zeigen darüber hinaus: Verbesserte Lebensqualität unter Bortezomib und Wirksamkeit unabhängig von der Zahl und Art der Vortherapien. Das Nebenwirkungsprofil ist vorhersehbar und gut beherrschbar.<sup>2, 5, 6</sup>

### Erypo® (Epoetin alfa / rekombinantes humanes Erythropoietin)

#### – Fortschritt in der Behandlung krebsbedingter Anämie

- Anämie wird durch einen Mangel an roten Blutkörperchen/Hämoglobin (HB) ausgelöst und führt zu einer Unterversorgung mit Sauerstoff.
  - Häufig sind Krebspatienten davon betroffen: Die Tumorthherapie (Chemo- bzw. Radiotherapie) oder die Erkrankung selbst beeinträchtigt die Produktion der Erythrozyten und führt zu weit reichenden Beschwerden (therapiebedürftiger Hb-Wert < 12 g/dl)<sup>7, 8, 9</sup>
  - Epoetin alfa ist gentechnisch hergestelltes Erythropoietin, das das körpereigene Hormon ersetzt, falls der Körper auf natürliche Weise nicht genügend Erythrozyten und damit auch Hämoglobin herstellen kann. (Stimuliert die Bildung roter Blutkörperchen und hebt Hb-Wert an; verhindert dessen Abfall.)
- Indikation im onkologischen Bereich:
  - Nach einer Zulassungserweiterung im Jahr 2000 darf Epoetin alfa begleitend bei jeglicher Art von Zytostatikum eingesetzt werden.
  - Der Wirkstoff ist zugelassen zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustands (z.B. kardiovaskulärer Status, vorher bestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) besteht.

<sup>5</sup> Sonneveld P. et al. 10th congress of EHA, Stockholm, 2.-5. Juni, Abstract # 0400.

<sup>6</sup> Lee S. J. et al. ASCO Annual Meeting, Orlando, 13.-17. Mai 2005, Abstract # 6535.

<sup>7</sup> Stone P. et al. Annals of Oncology 2000; 11:971-975.

<sup>8</sup> Mann J.F. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (suppl 2):80-84.

<sup>9</sup> Maschio G. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 (suppl 2):74-79.

- Basis der Zulassungserweiterung im Jahr 2000 sind Ergebnisse einer multizentrischen Phase-III-Studie mit 375 Patienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen unter nicht-platinhaltiger Chemotherapie (davon erhielten 251 Epoetin alfa; 124 Patienten erhielten ein Placebo)<sup>10</sup>:
  - Signifikanter Anstieg des Hb-Werts unter Epoetin alfa; auch während der Chemotherapie ( $p < 0,001$ ).
  - Steigerung des Hb-Wert auf 12 g/dl im Epoetin alfa-Arm ab der 10. Behandlungswoche – im Placebo-Arm blieb der Hb-Wert dagegen relativ konstant.
  - Anteil der Responder (=transfusionsunabhängiger Hb-Wert-Anstieg um  $\geq 2$  g/dl) lag unter Epoetin alfa bei 70,5 Prozent, im Placebo-Arm bei 19,1 Prozent ( $p < 0,001$ ).
  - Steigerung der Lebensqualität: Studiendaten zeigten signifikante Zunahme unter Epoetin alfa im Vergleich zur Kontrollgruppe.
  - Auch einarmige Studien belegen positive Auswirkungen eines durch Epoetin alfa gesteigerten Hb-Werts auf die Lebensqualität.<sup>11, 12</sup>
  - Bessere Lebensqualität auch im Vergleich zum Behandlungsstandard (Standard of Care = SOC).<sup>13</sup>

#### Ausblick: Krebsforschung bei Ortho Biotech

- Die Wirksamkeit von Bortezomib wird bei weiteren Tumorentitäten geprüft; Zulassungsantrag für das rezidivierende und refraktäre Mantelzell-Lymphom in den USA bereits im „Fast track“-Status.
- Derzeit verschiedene Studien zur Wirksamkeit bei Mamma- und Prostatakarzinom; eine Zulassungsstudie zum Bronchialkarzinom ist geplant.
- Für Epoetin alfa zeigen sich ebenfalls neue interessante Einsatzgebiete: Chirurgie und Intensivmedizin, HIV-Therapie und zentrales Nervensystem.
- Ein weiterer Wirkstoff – zurzeit in der klinischen Prüfung – in der Gruppe selektiver Medikamente ist ein Farnesyltransferase-Inhibitor (Tipifarnib):

<sup>10</sup> Littlewood T. et al. J Clin Oncol 2001; 19:2865-2874.

<sup>11</sup> Gabrilove J.L. et al. J Clin Oncol 2001; 19:2875-2882.

<sup>12</sup> Shasha D. et al. Cancer 2003; 98:1072-1079.

<sup>13</sup> Chang J. et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2597-2605.

- Hemmt die Farnesylierung von bestimmten Molekülen (v.a. von Ras-Proteinen) die in der Signaltransduktion und in anderen biochemischen Vorgängen der Zelle eine wichtige Rolle spielen. Damit können sich diese nicht in der zellulären Membran verankern und Signale weitergeben.
- Phase-II-Studien geben Hinweise auf die Wirksamkeit von Tipifarnib als Erst- bzw. als Rezidivtherapie bei der akuten myeloischen Leukämie (AML), bei der akuten lymphatische Leukämie (ALL), bei der chronischen lymphatische Leukämie (CLL) sowie beim Plasmozytom.