

08. September 2017

Ixazomib: Wirksamkeit, Verträglichkeit und orale Applikation schaffen Voraussetzungen für eine längerfristige Therapie beim R/RMM

Erwachsene Patienten mit einem rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myelom (R/RMM) und mind. einer Vortherapie können von einer Therapie mit dem Proteasom-Inhibitor Ixazomib (Ninlaro®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason profitieren (1, 2). Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ixazomib (1, 2) sowie seine Verfügbarkeit als vollständig orales Regime schaffen gute Voraussetzungen für eine längerfristige Therapie, so der Tenor der Experten bei einem Symposium im Rahmen der Jahrestagung der European Hematology Association (EHA).

Die Wirksamkeit von Proteasom-Inhibitoren in Kombination mit Immunmodulatoren wie Lenalidomid in unterschiedlichen Therapiesituationen des Multiplen Myeloms wird laut Prof. Dr. Sagar Lonial, Atlanta, Georgia, USA, anhand mehrerer Studien deutlich (1, 3, 4). Eine langfristige kontinuierliche Therapie scheint dabei mit einem längeren progressionsfreien Überleben (PFS) und einem längeren Gesamtüberleben (OS) assoziiert zu sein als eine zeitlich begrenzte Therapie (5, 6). Unter klinischen Alltagsbedingungen sind die Therapie-Zeiten jedoch signifikant kürzer als in kontrollierten Studien (7). Als wichtige Voraussetzung für die Umsetzung einer längerfristigen Therapie nannte Lonial daher neben einer belegten Wirksamkeit eine gute Verträglichkeit ohne Langzeit-Toxizitäten und den Erhalt der Lebensqualität unter der Behandlung (8-10).

Ansprechtiefe unter Ixazomib nimmt mit Therapiedauer zu

Um die Belastung der Patienten zu reduzieren, werden Regime entwickelt, die mit einer reduzierten Toxizität bei vergleichbarer Wirksamkeit einhergehen (11). Mit wenigen zusätzlichen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo+Lenalidomid/Dexamethason (Rd) ist eine Behandlung mit Ixazomib+ Rd verbunden. Dies unterstrich Prof. Dr. Philippe Moreau, Nantes, Frankreich, anhand der Daten der multizentrischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie TOURMALINE-MM1, die 722 erwachsene Patienten mit R/RMM einschloss (1, 2). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,7 Monaten war das mediane PFS unter Ixazomib+Rd um rund 6 Monate länger als unter Placebo+Rd (HR=0,74; 95%-KI: 0,59-0,94; p=0,01) (1). Mehr als drei Viertel (78%) der Patienten sprachen insgesamt auf Ixazomib+Rd an (1). Moreau betonte, dass das kumulative beste Ansprechen dabei im Therapieverlauf immer weiter zunahm (Abb. 1) (12). Dies spreche dafür, einen vorzeitigen Abbruch der Therapie wegen „langsamen Ansprechens“ nach Möglichkeit zu vermeiden und die Patienten zu ermutigen, die Behandlung bis zum Krankheitsprogress fortzuführen. Ein wichtiges Argument für diese Vorgehensweise sei der Aspekt, dass die längere Behandlungsdauer nicht mit einer zusätzlichen Toxizität assoziiert

war (13). Die gute Verträglichkeit von Ixazomib+Rd unterstreicht auch eine beim EHA 2017 publizierte Analyse der TOURMALINE-MM1-Studie, die die nicht protokollgemäße Nutzung von Gesundheitseinrichtungen unter der Therapie evaluierte. Dabei ergab sich mit Blick auf Hospitalisationen und Ambulanzbesuche kein Unterschied zwischen Ixazomib+Rd und Placebo+Rd (14). Moderne orale Proteasom-Inhibitoren, wie Ixazomib+Rd als bisher einzige vollständig orale Triplett-Therapie, haben darüber hinaus das Potential, die Belastung von bestimmten Patienten im Vergleich zu nicht-oralen Therapien u.a. für die Anfahrt zur Klinik/Praxis zu reduzieren (15).

Abb. 1: Unter Ixazomib+Rd nimmt das kumulative beste Ansprechen im Therapieverlauf stetig zu (mod. nach 12).
CR=complete response; IRd=Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason; PR=partial response; Rd=Lenalidomid-Dexamethason; VGPR=very good partial response

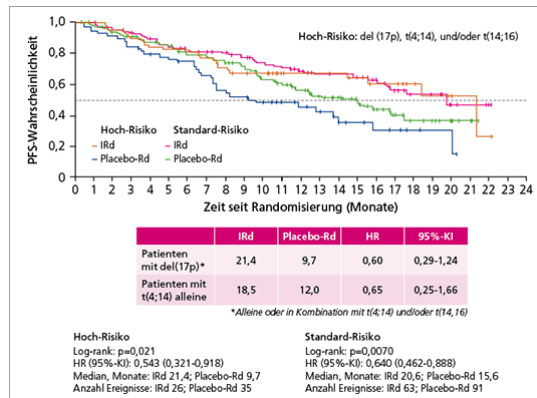
Abb. 1: Unter Ixazomib+Rd nimmt das kumulative beste Ansprechen im The

Image not found or type unknown

Ixazomib scheint zytogenetische Hochrisiko-Konstellationen auszugleichen

Eine weitere, von Prof. Dr. Thierry Facon, Lille, Frankreich, präsentierte Auswertung von TOURMALINE-MM1 legte nahe, dass Ixazomib+Rd die negative Prognose zytogenetischer Hochrisiko-Konstellationen mit Blick auf das PFS ausgleichen könnte: So betrug das PFS unter Ixazomib+Rd 21,4 Monate bei Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko vs. 20,6 bei Patienten mit Standard-Risiko (unter Placebo+Rd 9,7 vs. 15,6 Monate; Abb. 2) (16). Eine solche Aussage ließ sich Facon zufolge für vergleichbare Therapieregime wie Carfilzomib+Rd oder Daratumumab+Rd bei vergleichbaren Auswertungen der jeweiligen Studiendaten nicht ohne Weiteres ableiten (17, 18). Patienten mit einem hohen zytogenetischen Risiko – z.B. Translokation t(4;14) oder Deletion 17p – haben in der Regel eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem zytogenetischen Standard-Risiko (19).

Abb. 2: Ixazomib scheint den negativen Einfluss einer Hochrisiko-Zytogenetik auf das PFS auszugleichen (mod. nach 16).
KI=Konfidenzintervall; HR=hazard ratio; IRd=Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason; PFS=Progressionsfreies Überleben; Rd=Lenalidomid-Dexamethason



Erste Hinweise auf OS-Vorteil

In der TOURMALINE-MM1-Studie ist das mediane OS bisher in keinem der beiden Studien-Arme erreicht. Erste Hinweise auf ein mögliches verbessertes Gesamt-überleben unter Ixazomib+Rd vs. Placebo+Rd gibt die China Continuation Study (CSS). Die Studie (medianes Alter 61 Jahre), die ein mit TOURMALINE-MM1 (medianes Alter 66 Jahre) vergleichbares Design aufweist, schloss überwiegend Patienten in weiter fortgeschrittenen Stadien ein und zeigte eine 139%ige Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Ixazomib+Rd vs. Placebo+Rd. Die übrigen Outcomes der CSS-Studie waren Moreau zufolge denen von TOURMALINE-MM1 vergleichbar (20).

Einsatz von Ixazomib+Rd unter Alltagsbedingungen effektiv und sicher

Beim EHA 2017 wurden erstmals Daten zum Einsatz von Ixazomib+Rd beim rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myelom unter Real-World-Bedingungen vorgestellt. Sie unterstreichen die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Proteasom-Inhibitor-basierten vollständig oralen Triple-Kombination auch unter klinischen Alltagsbedingungen (21, 22). Die Auswertung einer griechischen Kohorte (Patienten aus dem Named Patient Program) durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Evangelos Terpos, Athen, Griechenland, zeigt dabei vergleichbar hohe Ansprech-Raten wie TOURMALINE-MM1. Und auch in dieser Untersuchung profitierten die Patienten von einem steigenden Ansprechen mit zunehmender Behandlungsdauer: Nach 6, 7 bzw. 8 Monaten lag die Gesamtansprechrate bei 70,8%, 76,5% bzw. 91,8% (21). Eine Kohorte aus dem Vereinigten Königreich erreichte ebenfalls mit TOURMALINE-MM1 vergleichbare Raten beim Ansprechen und dem progressionsfreien Überleben – obwohl die UK-Patienten im Median stärker vorbehandelt waren (TOURMALINE-MM1 im Median eine, UK-Kohorte im Median 2 Vortherapien) (22). Die retrospektiven Daten bestätigen auch das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Ixazomib+Rd (21, 22).

Monika Walter

Quelle: Sat.-Symposium: „Continuous Therapy in Multiple Myeloma: On Target with Proteasome Inhibition“ im Rahmen der Jahrestagung European Hematology Association (EHA), 22.06.2017, Madrid; Veranstalter: Takeda Oncology

Literatur:

- (1) Moreau P et al. *NEJM* 2016;374:1621-34.
- (2) Fachinformation NINLARO®, Stand 11/2016.
- (3) Durie BG et al. *Lancet* 2017;389:519-27.
- (4) Stewart AK et al. *NEJM* 2015;372:142-52.
- (5) Palumbo A et al. *J Clin Oncol* 2015;33: 3459-66.
- (6) Benbouker L et al. *N EJM* 2014;371:906-17.
- (7) Jagannath S et al. *Expert Rev Hematol* 2016;9:707-17.
- (8) Lipe B et al. *Blood Cancer*, 2016;6:e485.
- (9) Bahlis N. *Oncology Exchange* 2013;12:18-22.
- (10) Wildes TM et al. *J Clin Oncol* 2014;32:2531-40.
- (11) Moreau P et al. *Lancet Oncol* 2011;12:431-40.
- (12) Moreau P et al. *NEJM* 2016;374:1621-34 Supplementary Appendix.
- (13) Garderet L et al. Abstr. 2134, ASH 2016,
- (14) Hari P et al. P735, EHA 2017, Juni 2017.
- (15) Tatarczuch M et al. Abstr. E1457, EHA 2017, Juni 2017.
- (16) Avet-Loiseau H et al. *Haematologica* 2016, 101(S1):80.
- (17) Avet-Loiseau H et al. *Blood* 2016;128:1174-80.
- (18) Dimopoulos MA et al. *NEJM* 2016;375: 1319-31.
- (19) Leitlinie Multiples Myelom der DGHO, www.onkopedia.com (Stand: 9/ 2013).
- (20) Hou J et al. *J Hematol Oncol* 2017;10:137-49.
- (21) Terpos E et al. E1249, EHA 2017, Juni 2017.
- (22) Ziff M et al. PB1975, EHA 2017, Juni 2017.