

26. September 2019

---

## rrMM: Real-World-Daten bestätigen Effektivität und Verträglichkeit der oralen Triplett-Therapie Ixazomib+Rd

**Beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom (rrMM) stehen Patienten heute vielfältige Behandlungsoptionen zur Verfügung. In Klinik und Praxis bewährt hat sich die orale Triplett-Therapie Ixazomib+Rd: Ergebnisse zu Effektivität und Verträglichkeit aus der Zulassungsstudie TOURMALINE-MM1 konnten mittels Real-World-Daten bestätigt werden (1-3). Letzteren müsse nach Einschätzung von Experten eine hohe Bedeutung beigemessen werden.**

Patienten mit einem Multiplen Myelom sind keine homogene Gruppe. Einige erkranken bereits im Alter von unter 50 Jahren, andere sind bei Krankheitsbeginn schon 85 Jahre alt (4). Auch die Symptome können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. „Darüber hinaus treten bei 80% der Patienten mit einem Multiplen Myelom verschiedene zytogenetische Aberrationen auf“, erklärte Prof. Dr. Sebastian Theurich, München. „Die große inter- und intra-individuelle Heterogenität dieser Erkrankung, die a priori besteht, sich aber auch durch Selektionsmechanismen unter der Therapie entwickeln kann, ist eine der größten Herausforderungen für die aktuelle Myelomforschung. Gleichzeitig stehen heute beim Multiplen Myelom, insbesondere in der rezidierten Situation, zahlreiche Wirkstoffe zur Verfügung, die eine patientenindividuelle Therapie ermöglichen“, so Theurich weiter.

### **Ixazomib+Rd: Wirksam und sicher**

Eine wichtige Rolle in der Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms nehmen hier Proteasom-Inhibitoren wie Ixazomib ein. Über die Hemmung des Proteasoms kommt es unter diesen Substanzen in der Zelle zur Akkumulation von nicht mehr benötigten Proteinen, was die Apoptose vorantreibt (5).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib+Rd unterstrich Prof. Dr. Christina Rieger, München, anhand der multizentrischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten TOURMALINE-MM1-Studie mit 722 erwachsenen Patienten, die an einem rezidierten/refraktären Multiplen Myelom litten (1, 2). Die vorbehandelten Patienten erhielten Ixazomib bzw. Placebo einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus zusätzlich zu Rd (1, 2). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,7 Monaten war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) unter Ixazomib+Rd um rund 6 Monate länger als unter Placebo+Rd. Das Hazard-Ratio zugunsten von Ixazomib+Rd betrug 0,74 (95%-KI: 0,59-0,94; p=0,01) (2).

### **Ausgleich der zytogenetischen Hochrisikokonstellation**

Ein Trend zur PFS-Verlängerung zeigte sich in allen präspezifizierten Subgruppen mit Ixazomib+Rd vs. Placebo+Rd (2). „Insbesondere konnte Ixazomib die schlechte Prognose von Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik im Vergleich zu Placebo+Rd überwinden“, erklärte Rieger. So war in der TOURMALINE-MM1-Studie das progressionsfreie Überleben unter Ixazomib+Rd bei Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko und Patienten mit Standardrisiko vergleichbar gut (6). Zudem zeigte sich, dass mit zunehmender Therapiedauer das Ansprechen der Patienten tiefer wurde und die Anzahl an Patienten mit einem partiellen bzw. kompletten Ansprechen stieg (7).

### **Komorbiditäten und vorangegangene therapieassoziierte Toxizitäten berücksichtigen**

Wichtige Faktoren der Entscheidungsfindung für ein Therapieregime in der Praxis sind Rieger zufolge das Patientenalter, die Komorbiditäten des Patienten sowie vorausgegangene Toxizitäten.

In Hinblick auf die Ergebnisse der TOURMALINE-MM1-Studie hob Rieger die Verträglichkeit der Therapie hervor – im Vergleich zu Placebo+Rd waren die zusätzlichen Nebenwirkungen unter Ixazomib+Rd begrenzt. So kam es nicht zu einer Erhöhung der Raten an kardialen, nephrologischen oder nicht-infektiösen pulmonalen Toxizitäten, betonte Rieger diesen Aspekt in Hinblick auf das oftmals hohe Alter der Patienten und die damit verbundenen Komorbiditäten. Im Vergleich zu Placebo+Rd traten unter Ixazomib+Rd darüber hinaus kaum zusätzliche periphere Neuropathien auf (2).

### **Real-World-Daten sprechen für Ixazomib-haltige Therapie**

Real-World-Daten bestätigen die Effektivität und die Verträglichkeit von Ixazomib+Rd im Praxisalltag, erläuterte Rieger mit Verweis auf die Ergebnisse einer aktuellen gemeinsamen Auswertung der Beobachtungsstudie INSIGHT-MM sowie eines tschechischen Registers, die auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2018 vorgestellt wurden (3). INSIGHT-MM ist die bisher größte prospektive Beobachtungsstudie zum multiplen Myelom. Bisher wurden über 4.200 erwachsene MM-Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien aus Europa, USA, Asien und Lateinamerika eingeschlossen (3). Die aktuelle gepoolte Analyse schloss insgesamt 163 rrMM-Patienten ein – 50 aus INSIGHT-MM und 113 aus dem tschechischen Register. 80% der Patienten erhielten Ixazomib+Rd in der zweiten bzw. dritten Therapielinie. Die Analyse der Daten von Hájek et al. zeigt, dass die Wirksamkeit von Ixazomib+Rd im klinischen Alltag mit der in klinischen Studien (RCT) vergleichbar ist; das Gesamtansprechen lag in der Analyse von Hájek R. et al. bei 74% im Vergleich zu 78% in TOURMALINE-MM1. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 20,9 Monate bzw. 20,6 Monate (1-3). Vor dem Hintergrund, dass die Therapieadhärenz im Praxisalltag im Vergleich zu klinischen Studien mit großer Wahrscheinlichkeit abweicht und nicht gut zu kontrollieren sei, unterstrich Sebastian Theurich die hohe Relevanz der positiven Real-World-Daten für Ixazomib+Rd.

### **Individuelle Patientenwünsche berücksichtigen**

„In Hinblick auf die zahlreichen Therapieoptionen und die individuellen Patientencharakteristika ist eine enge Kooperation zwischen Klinik und Praxis essenziell, um ineinandergreifende Therapiekonzepte im Sinne einer patientenindividuellen Therapie einsetzen zu können“, erklärte Rieger. So stimmt sich Rieger, als niedergelassene Onkologin und Hämatologin, eng mit dem Klinikum Großhadern ab, an dem sie selbst zuvor als Oberärztin tätig war. Dadurch kann sowohl ambulant als auch stationär eine optimale Versorgungsstruktur für die Patienten gewährleistet werden. Darüber hinaus sei gerade im höhergradigen Rezidiv ein enger Patientenkontakt wichtig, ergänzte Rieger aus ihrer persönlichen Erfahrung. „Als Mediziner müssen wir hier serviceorientiert arbeiten und auf die individuellen Patientenwünsche eingehen.“ Im therapeutischen Alltag kommt dabei dem Parameter Zeit bis zur nächsten Therapie erhebliche Bedeutung zu, hob die niedergelassene Hämatologin und Onkologin hervor. Wichtige Aspekte seien hier neben der Effektivität und der Verträglichkeit eines Regimes auch der Komfort und die Machbarkeit der Behandlung (8). Beim Vergleich der Zeit bis zur nächsten Therapie in RCTs vs. therapeutischer Alltag zeigten sich unter verschiedenen Therapieregimen, darunter auch Proteasom-Inhibitor-basierte Triplett-Regimes, Vorteile für die vollständig orale Kombination gegenüber injizierbaren Regimes (8). „Gerade für Patienten, die im Berufsleben stehen oder wenig Zeit in der Klinik verbringen möchten, bieten sich hier orale Triplett-Therapien mit Ixazomib+Rd an“, so Riegers Fazit.

### **Pflegefachkräfte als wichtige Säule in der Patientenversorgung**

Die wichtige Rolle der Pflege im Rahmen einer integrierten Versorgung von Patienten mit Multiplen Myelom, unterstrich Tony Harmatha, Pflegefachkraft auf der onkologisch/hämatologischen Station am Klinikum der Universität München Großhadern. „Wir Pflegekräfte stehen in engem Kontakt mit den Patienten und sind im klinischen Bereich die ersten Ansprechpartner für ihre Sorgen und Nöte.“ Harmatha regte an, Pflegekräften hier aufgrund des engen Patientenkontakts zum Beispiel noch mehr Spielräume zur Initiierung von Supportivangeboten zu ermöglichen. Hierzu zähle insbesondere auch die psychoonkologische Betreuung. Leider bestünden bei vielen Patienten jedoch grundsätzlich Hemmungen, psychoonkologische Angebote in der Klinik in Anspruch zu nehmen, so Harmathas Erfahrung. Online-Programme, bei denen die Patienten auf Wunsch anonym bleiben können, wie etwa die Webinare von Takeda ([www.takeda-onkologie.de/psychoonkologie](http://www.takeda-onkologie.de/psychoonkologie)), seien hier eine mögliche Unterstützung für Patienten, die nicht vom Angebot der persönlichen psychoonkologischen Betreuung

an der Medizinischen Klinik III und dem CCCLMU Gebrauch machen wollen.

Quelle: Takeda

#### Literatur:

(1) NINLARO<sup>®</sup> Fachinformation, Stand September 2018.

(2) Moreau P, et al. *N Engl J Med* 2016; 374: 1621-34.

(3) Hájek R, et al. *ASH 2018*, Abstract #1971.

(4) *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2017. S.125.

(5) Yong K, et al. *Eur J Haematol* 2018; 101: 220-36.

(6) Avet-Loiseau H, et al. *Blood* 2017; 130: 2610-18.

(7) Moreau P, et al. *N Engl. Med* 2016; 374: 1621-34 Supplementary Appendix.

(8) Richardson PG, et al. *Blood Cancer J* 2018; 8:109.