

31. Juli 2013

Ruxolitinib verlängert das Überleben und verringert die Knochenmarkfibrose bei Myelofibrose-Patienten

Nachdem die Daten bereits Themen auf den diesjährigen ASCO- und EHA-Kongressen waren, wurden sie im Rahmen einer Presseveranstaltung noch einmal von Experten erläutert: Anhand des 3-Jahres-Follow-ups der COMFORT-II-Studie konnten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ruxolitinib sowie der sich zuvor bereits abzeichnende Überlebensvorteil bei Patienten mit Myelofibrose (MF) bestätigt werden (1). Des Weiteren konnte erstmals mit Hilfe exploratorischer Analysen von Knochenmarksbiopsien bei Patienten einer Phase-I/II-Studie gezeigt werden, dass Ruxolitinib in der Langzeittherapie über 4 Jahre den Grad der Knochenmarkfibrose in relevantem Umfang stabilisiert bzw. verbessert (2).

In der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie COMFORT-II wurde Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) bei 219 MF-Patienten verglichen (3, 4). Wie Prof. Oliver Ottmann, Frankfurt, berichtete, belegte das 3-Jahres-Follow-up die Überlegenheit von Ruxolitinib gegenüber BAT bei den klinischen Symptomen sowie die gute Verträglichkeit. Bei 51,4% der Patienten hielt die signifikante Verringerung der Splenomegalie um $\geq 35\%$ langfristig an, womit der mediane Wert noch nicht erreicht wurde (1). Hinsichtlich der Verträglichkeit gab es im Vergleich zu früheren Auswertungen keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse. Bei etwa der Hälfte der Patienten kam es unter Ruxolitinib zu einer Anämie bzw. Thrombozytopenie, die durch Dosisanpassungen gut kontrollierbar waren (1). Des Weiteren zeigte sich erneut, dass ein Abfallen des Hämoglobin(Hb)-Wertes bei Ruxolitinib-Patienten transient war und sich nach 3 Monaten dem Baseline-Wert wieder annähert.

Die Tendenz zu einem verlängerten Gesamtüberleben (OS) konnte in der 3-Jahres-Auswertung erneut bestätigt werden: Die Behandlung mit Ruxolitinib verringerte im Vergleich zu BAT die Mortalität um 52% (HR=0,48; 95% KI 0,28-0,85; $p=0,009$) (Abb. 1) (1). Da das mediane OS noch nicht erreicht ist, bleiben die Endergebnisse abzuwarten. Nach 144 Wochen betrug das OS unter Ruxolitinib 81%, gegenüber 61% bei BAT (1). Für die jetzt laufende Extensions-Phase der Studie konnten die Patienten im BAT-Arm zu Ruxolitinib wechseln.

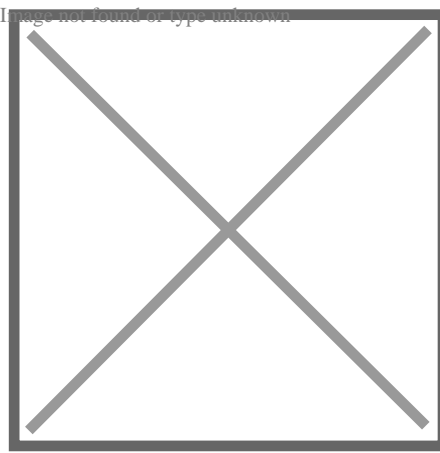


Abb. 1: Gesamtüberleben unter Ruxolitinib vs. bester verfügbarer Therapie (BAT).

Prof. Hans M. Kvasnicka, Frankfurt, zeigte anhand von Mikroskopiebildern typische Ausprägungen einer MF im Knochenmark. "Die Diagnose von myeloproliferativen Neoplasien ist gerade in frühen Stadien für einen Pathologen nicht einfach", so Kvasnicka. Daher wurde nun für einheitliche Diagnosestellungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz ein Referenznetzwerk von Pathologen gegründet (www.refpatho-mpn.net), wie Kvasnicka erklärte.

Er stellte die Ergebnisse einer eigenen exploratorischen Analyse einer Phase-I/II-Studie (5) zu Ruxolitinib vor (2, 6), in der der Einfluss der Langzeittherapie von Ruxolitinib auf die Knochenmarkfibrose untersucht wurde. Bei 68 MF-Patienten erfolgten zu Beginn und nach 24 Monaten Ruxolitinib-Therapie Knochenmarkbiopsien. Bei 18 dieser Patienten erfolgte eine weitere Biopsie nach 48 Monaten. Als historische Vergleichsgruppe diente eine multizentrische MF-Kohorte von 139 Patienten, die bis zu 48 Monate lang mit BAT (47% Hydroxyurea, 7% Interferon-a, 25% sequenzielle Therapien) behandelt wurden (2). Zu Beginn zeigten in der Ruxolitinib-Studie 21% der Patienten eine Fibrose WHO-Grad 1, 53% WHO-Grad 2 und 26% WHO-Grad 3. Nach 48 Monaten Therapie mit Ruxolitinib war der WHO-Fibrose-Grad bei 56% der Patienten stabil, und bei 22% hatte er sich verbessert. Diese Quoten liegen deutlich höher als in der hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vergleichbaren historischen BAT-Kohorte, bei der eine Stabilisierung der Fibrose nach 48 Monaten BAT nur bei 44% der Patienten und eine histologische Verbesserung bei keinem BAT-Patienten beobachtet werden konnte (2, 6). "Diese Analyse deutet darauf hin, dass eine Langzeittherapie mit Ruxolitinib das Fortschreiten der Knochenmarkfibrose relevant verzögern könnte", so Kvasnicka.

sk

**Presse-Vernissage "Perspektivenwechsel: Aktuelles zu Myelofibrose aus zwei Blickwinkeln",
26.06.2013, Frankfurt am Main; Veranstalter: Novartis Pharma GmbH**

Literaturhinweise:

- (1) Vannucchi AM, et al. EHA 2013, Abstr. #S1111.
- (2) Kvasnicka HM, et al. EHA 2013, Abstr. #S591.
- (3) Harrison C, et al. N Engl J Med 2012; 366: 787-798.
- (4) Harrison C, et al. ASCO 2012, Abstr. #6625.
- (5) Verstovsek S, et al. New Eng J Med 2010; 363(12):1117-1127.

(6) Kvasnicka HM, et al. ASCO 2013, Abstr. #7030.