

13. Dezember 2017

Interimsanalyse der MURANO-Studie: Venetoclax+Rituximab ist Bendamustin+Rituximab bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL überlegen

Venetoclax (V), ein oral verabreichter, selektiver BCL-2-Inhibitor, ruft hohe Gesamtansprechraten (ORR) hervor, wenn er als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer chronisch lymphatischer Leukämie (r/rCLL) gegeben wird, auch bei Hochrisiko-Gruppen wie z.B. bei del(17p). V wird auch in Kombination mit Rituximab (R) gut toleriert und erzielt bessere komplette Remissionsraten (CR) und weniger minimale Resterkrankung (MRD-). Die MURANO-Studie, die erste Phase-III-Studie zu Venetoclax bei Patienten mit r/rCLL, untersucht Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax+Rituximab (VR) im Vergleich zur Standard-Chemoimmuntherapie mit Bendamustin+Rituximab (BR).

In die offene, randomisierte Phase-III-Studie wurden Patienten mit r/rCLL eingeschlossen, die nach den iwCLL-Richtlinien eine Therapie benötigten, 1-3 vorherige Therapien hatten (einschließlich ≥ 1 Chemotherapie-haltige) und ECOG PS ≤ 1 . Eine Bendamustin-Vorbehandlung war erlaubt, wenn die Ansprechdauer 24 Monate überschritt. Patienten wurden 1:1 randomisiert (VR oder BR). Stratifikationsfaktoren waren del(17p), vorheriges Therapieansprechen und die geographische Region. Um das Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) zu reduzieren, wurde im VR-Arm die tägliche Dosis an V von 20-400 mg innerhalb von 4-5 Wochen gesteigert. In Woche 6 wurde R dann monatlich für 6 28-Tage Zyklen (erste Dosis 375 mg/m² iv, dann 500 mg/m²) in Kombination mit täglichem V gegeben. Die V-Einnahme (400 mg) erfolgte für max. 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression. Im BR-Arm erhielten die Patienten B (iv 70 mg/m²) an Tag 1 und 2 für 6 28-Tage Zyklen in Kombination mit R nach dem gleichen Dosierungsplan wie bei V. MRD wurde zentral mittels ASO-PCR und/oder Durchflusszytometrie in peripherem Blut untersucht nach 4 und 9 Monaten und 3-monatigen Follow-up-Untersuchungen.

Nach einem medianen Follow-up von 23,8 Monaten (Range: 0,0-37,4) war das PFS (Prüfarztbeurteilung) bei VR besser im Vergleich zu BR (HR=0,17; 95%-KI: 0,11-0,25; p<0,0001; Median nicht erreicht bzw. 17,0 Monate). Das geschätzte 2-Jahres-PFS betrug 84,9% vs. 36,3%. Mit einer HR von 0,19 (95%-KI: 0,13-0,28; p<0,0001) zeigte das durch ein unabhängiges review committee beurteilte PFS einen ähnlich hohen Benefit. Auch beim Gesamtüberleben (OS) zeigte sich eine Verbesserung für VR im Vergleich zu BR (HR=0,48; 95%-KI: 0,25-0,90). Für VR betrug die ORR 93,3% vs. 67,7% mit BR ($\Delta=25,6\%$, 95%-KI: 17,9-33,3%); eine komplette Remission (CR/CRi) wurde bei 26,8% der Patienten im VR-Arm bzw. bei 8,2% im BR-Arm erzielt. Höhere MRD-Negativitätsraten im peripheren Blut wurden bei VR im Vergleich zu BR durch ITT-Analysen gefunden (83,5% vs. 23,1%; $\Delta=60,4\%$; 95%-KI: 52,3-68,6%) und die MRD-Negativität hielt im VR-Arm länger an. Entsprechend den bekannten Sicherheitsprofilen der Regime trat Grad 3/4 Neutropenie im VR-Arm häufiger auf, aber es gab keine Zunahme an febrilen Neutropenien oder Grad 3-4 Infektionen. Es wurde von 6 bzw. 2 Grad ≥ 3 Tumorlyse-Syndromen bei VR bzw. BR berichtet. Eine Richter-Transformation wurde in 6 bzw. 5 Patienten unter VR- bzw. BR-Behandlung bestätigt. Unerwünschte Wirkungen führten bei 5,2% bzw. 5,9% der Patienten zum Tod. Die mediane relative Dosisintensität für V betrug 97%.

Im Vergleich zur Standard-Chemoimmuntherapie mit Bendamustin+Rituximab zeigte Venetoclax+Rituximab bei

Patienten mit r/rCLL Verbesserungen im PFS, OS, ORR und CR. Die Rate der peripheren Blut MRD-Negativität überstieg die der zuvor in der Behandlung der r/rCLL erreichten Rate. Diese gesteigerte Krankheitskontrolle wurde mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil erzielt, ohne signifikante TLS, was zeigt, dass die Behandlung mit Venetoclax+Rituximab zu besseren Outcomes als die Behandlung mit Bendamustin+Rituximab führt.

(übers. von um)

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/ Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia - Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. Late-Breaking Abstract Session, LBA-2, 12.12.2017

Quelle: ASH 2017