

Ruxolitinib-resistente/-intolerante MF-Patienten profitieren im klinischen Alltag möglicherweise von einer Rechallenge

Der orale JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi[®]) hatte in den zulassungsrelevanten Phase-III-COMFORT-Studien bei Patienten mit Myelofibrose (MF) zu einer nachhaltigen Verbesserung der Splenomegalie und Verminderung der MF-assoziierten Symptome sowie zu einem Überlebensvorteil gegenüber Placebo bzw. der besten verfügbaren Vergleichstherapie geführt (1, 2). Patienten, die die Behandlung mit Ruxolitinib wegen Resistenz oder Intoleranz abbrechen, haben allerdings eine schlechte Prognose. Nun legen Real-world-Daten, die bei der virtuellen Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2020 vorgestellt wurden, nahe, dass betroffene Patienten in der Versorgungsroutine von einer Ruxolitinib-Rechallenge profitieren können (3).

Wenn Patienten mit MF resistent oder intolerant gegen Ruxolitinib werden, sind die Möglichkeiten der therapeutischen Intervention begrenzt (4). Nachdem eine retrospektive Fallserien-Studie bei 13 MF-Patienten erste Hinweise darauf ergeben hatte, dass in dieser Therapiesituation eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib im Sinne einer Rechallenge zu einem erneuten Milzansprechen und zur Symptomreduktion führen kann (4), wurde diese Fragestellung nun in einer internationalen Real-world-Studie näher evaluiert. Ziel der Studie war es, die Häufigkeit und die Gründe für eine Rechallenge im Real-world-Setting retrospektiv zu evaluieren und die therapeutischen Konsequenzen eines solchen Vorgehens zu untersuchen.

Wie Dr. Francesca Palandri, Bologna, Italien, und Kollegen beim ASH-Meeting 2020 berichteten, wurden die Daten von 219 MF-Patienten in der chronischen Phase in die Analyse eingeschlossen, die Ruxolitinib seit mind. 14 Tagen abgesetzt hatten und mind. 30 Tage nach dem Therapieabbruch noch am Leben waren. 60 Patienten (27,4%) erhielten ≥ 14 Tage nach dem Absetzen der Medikation eine Ruxolitinib-Rechallenge (RUX-erneut-Gruppe), die restlichen setzten Ruxolitinib dauerhaft ab (RUX-Stopp-Gruppe; n=159). Die Baseline-Patientencharakteristika in beiden Gruppen waren vergleichbar. Die mediane Zeit vom Ruxolitinib-Start bis zur Beendigung der Medikation betrug 16,5 Monate für RUX-erneut- und 12,3 Monate für RUX-Stopp-Patienten (p=0,41).

Die RUX-erneut-Patienten hatten die Behandlung mit Ruxolitinib vor allem wegen Toxizität abgebrochen (70%), seltener wegen unzureichender Wirksamkeit (30%). Bei den RUX-Stopp-Patienten war es umgekehrt: Hier stand der Behandlungsabbruch wegen fehlender Wirksamkeit mit 47,2% im Vordergrund, gefolgt von Toxizität (43,4%). Die mediane Dauer der zwischenzeitlichen Ruxolitinib-Unterbrechung bei den RUX-erneut-Patienten betrug im Median 2 Monate. In dieser Zeit erhielten sie häufiger keine Therapie als die RUX-Stopp-Patienten (50% vs. 34,5%), bei denen nach dem Absetzen von Ruxolitinib bevorzugt Steroide/Hydroxyurea zum Einsatz kamen (p=0,003).

Nach dem ersten Absetzen von Ruxolitinib kam es zu einem signifikanten Anstieg der Krankheitsaktivität, der sich u.a. in einer ausgeprägten Splenomegalie (p<0,001) und einer Verschlechterung der Symptomatik (0,001) äußerte (3). Bei den Patienten, die die RUX-Rechallenge erhielten (mediane Dauer 7,5 Monate), zeigte sich laut Palandri nach der erneuten Gabe des JAK-Inhibitors ein Trend hin zu einem erneuten Milzansprechen (44,6% Milzverkleinerung und 26,8% -vergrößerung; p=0,12). Bei 48,3% der Patienten verbesserten sich darüber hinaus die MF-assoziierten Symptome, was sich in einer signifikanten Reduktion des TSS-Symptom-Scores widerspiegelte

(p=0,01).

Die RUX-erneut-Patienten profitierten darüber hinaus von der erneuten Gabe von Ruxolitinib mit einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben gegenüber den RUX-Stopp-Patienten (median 41,1 vs. 23,7 Monate; p=0,004). Die Gründe, die dem initialen Absetzen von Ruxolitinib zugrunde lagen, hatten keinen Einfluss auf den Erfolg der Rechallenge, auch nicht auf das Überleben.

Die aktuellen Real-world-Daten zeigen laut Palandri, dass eine Ruxolitinib-Rechallenge in der Versorgungsroutine mit einer Häufigkeit von fast 30% viel häufiger vorkommt als erwartet, vor allem bei Patienten, die Ruxolitinib wegen Toxizität abgesetzt hatten. Die Therapieunterbrechung ging im Allgemeinen mit einem deutlichen Anstieg der Krankheitslast einher. „Nach der Rechallenge erreichten fast 50% der Patienten ein klinisches Ansprechen, unabhängig vom Grund des Therapieabbruchs“, betonte Palandri. Diese verbliebene Aktivität zur Krankheitskontrolle, die mit einem verbesserten Überleben korrelierte, sollte laut Palandri in dieser Therapiesituationen gegenüber anderen neuen Optionen abgewogen werden.

Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

Quelle: 62nd Annual Meeting and Exposition der American Society of Hematology (ASH) vom 5.-8. Dezember 2020

Literatur:

- (1) Harrison CN et al. AK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366:787-98.*
- (2) Verstovsek S et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol 2017;10:156.*
- (3) Palandri F et al. Ruxolitinib Rechallenge in Resistant/Intolerant MF Patients: Frequency, Therapeutic Effects, and Impact on Outcome. ASH 2020, [Abstract 2994](#) und Posterpräsentation.*
- (4) Palandri F et al. Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. Cancer 2020;126(6):1243-52.*
- (5) Gerds A et al. Ruxolitinib Rechallenge Can Improve Constitutional Symptoms and Splenomegaly in Patients With Myelofibrosis: A Case Series. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18(11):e463-e468.*