

17. Juni 2019

Polycythaemia vera: Molekulares Ansprechen korreliert mit vermindertem Thrombose-Risiko und einer Reduktion von Thrombose- und PFS-Ereignissen

Der Januskinasen (JAK)-Inhibitor Ruxolitinib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera (PV) mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxycarbamid (Hydroxyurea/HU). Die britische offene Phase-II-Studie MAJIC PV verglich bei PV-Patienten mit HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit das molekulare Ansprechen, das binnen eines Jahres unter einer Behandlung mit Ruxolitinib (Rux) erreicht wurde, mit dem unter der besten verfügbaren Behandlung (BAT). In einem zweiten Schritt wurde mittels statistischer Methoden ermittelt, ob das molekulare Ansprechen in beiden Behandlungsarmen mit klinischen Endpunkten korrelierte. Dr. Natalia Curto-Garcia, Birmingham, UK, stellte die Daten der Studie beim EHA-Kongress 2019 in Amsterdam im Rahmen einer Oral Abstract Session vor.

Im Rahmen der MAJIC PV-Studie erhielten 190 Patienten mit PV entweder Rux (Jakavi[®]) oder BAT. Wie Curto-Garcia in Amsterdam berichtete, hatte eine frühere Analyse bereits ergeben, dass unter Rux mehr komplette und partielle Remissionen erreicht wurden als unter BAT ($p=0,0009$). Das Ansprechen trat zudem schneller auf und hielt länger an als im BAT-Vergleichsarm. Zudem hatte sich unter RUX ein Trend zu weniger Transformation gezeigt bei vergleichbarem Gesamtüberleben.

Für die beim EHA präsentierte Analyse wurden zu Studienbeginn und nach einem Jahr DNA-Proben aus dem Gesamtblut und aus der Granulozytenfraktion beider Behandlungsgruppen mittels qPCR auf ihre JAK2 V617F-Allellast untersucht und die Ergebnisse nach den Kriterien des European LeukemiaNet (ELN) definiert und eingeordnet. Durch eine statistische Analyse auf Basis der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurde ermittelt, ob das molekulare Ansprechen mit klinischen Endpunkten wie dem besten klinischen hämatologischen Ansprechen, der Transformation oder dem Auftreten hämorrhagischer oder thrombotischer Ereignisse korreliert ist. Die Auswertung, die Curto-Garcia in Amsterdam vorstellte, umfasste die Daten von 124 Patienten, davon 68 unter Rux und 56 unter BAT.

Entsprechend der ELN-Kriterien erreichten die Patienten im RUX-Arm 20 partielle Remissionen (PR, 29%) und in 48 Fällen ein Nicht-Ansprechen (NR, 71%), die Patienten im BAT-Arm entsprechend 10 PR (18%) und 46 NR (82%). Komplette Remissionen (CR) wurden in beiden Armen nicht dokumentiert. Wurden die Patienten, die auf die Behandlung nicht angesprochen hatten (NR), weiter kategorisiert nach dem Ausmaß ihrer Krankheitsprogression (Anstieg der JAK2 V617F-Allellast um 25-50% (PROG +) oder > 50% (PROG ++)), zeigten sich auch hier Vorteile für Rux gegenüber BAT. Von den 48 NR-Patienten unter Rux hatten 2 PROG+ und 6 PROG++, von den 46 NR-Patienten unter BAT hatten 5 PROG+ and 3 PROG++.

Wie Curto-Garcia berichtete, fanden sich keine signifikante Korrelation zwischen dem molekularen Ansprechen (CR/PR, NR) und dem besten klinischen hämatologischen Ansprechen innerhalb eines Jahres ($p=0,22$), der Transformation der Erkrankung ($p=0,63$) und dem Auftreten hämorrhagischer Ereignisse ($p=0,83$). Allerdings **korrelierte das molekulare Ansprechen nach einem Jahr signifikant mit dem Auftreten thrombotischer Ereignisse zu allen Studienzeitpunkten**. Bei keinem einzigen der 30 Patienten mit einem

Ansprechen (20 unter Rux und 10 unter BAT) wurde ein thrombotisches Ereignis dokumentiert, während bei 18 Patienten (19,1%) mit NR mindestens ein thrombotisches Ereignis auftrat ($p=0,01$). Es zeigte sich ein **Trend zu einer Korrelation zwischen PROG +/+ und thrombotischen Ereignissen** ($p=0,07$) sowie zwischen dem molekularen Ansprechen und einem verbesserten progressionsfreien Überleben ($p=0,039$).

Curto-Garcia betonte, dass es mit dieser Untersuchung erstmals gelungen sei, eine Korrelation zwischen dem molekularen Ansprechen (CR/PR) und einem verminderten Thromboserisiko und einer Reduktion vom thrombotischen Ereignissen und PFS-Ereignissen nachzuweisen. Curto-Garcia: „Die Ergebnisse haben das Potenzial, zukünftig sowohl das therapeutische Paradigma als auch das Monitoring der PV durch Einsatz eines molekularen Response-Assessments zu verändern.“

CS

Quelle: EHA 2019

Literatur:

Curto-Garcia N et al. Molecular analysis in MAJIC PV – correlation with clinical endpoints. Oral Presentation im Rahmen des 24. Kongresses der European Hematology Association, 16. Juni 2019; Abstract S1607.