

Myelofibrose

Pelabresib plus Ruxolitinib bei JAK-Inhibitor-naiven Patienten

Bei JAK-Inhibitor-naiven Patienten mit Myelofibrose führte die kombinierte Therapie mit Pelabresib und Ruxolitinib zu einer signifikant verbesserten Splenomegalie im Vergleich zur alleinigen Gabe von Ruxolitinib. Der Anteil an Patienten mit SVR35- und TSS50-Ansprechen wurde mehr als verdoppelt, so die beim ASCO-Kongress 2024 präsentierten Ergebnisse der MANIFEST-2-Studie.

Pelabresib ist ein oraler BET-Protein-Inhibitor, der die bei der Myelofibrose-Pathogenese erhöhte BET-vermittelte Genexpression reduziert. In der MANIFEST-2-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Pelabresib in Kombination mit dem JAK-Inhibitor (JAKi)

Ruxolitinib (Jakavi®) bei JAKi-naiven Patienten mit Myelofibrose untersucht. In die randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-III-Studie wurden 430 Patienten eingeschlossen. Primärer Studienendpunkt war das SVR35-Ansprechen in Woche 24.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Nach 24 Wochen zeigten 65,9 versus 35,2% der Patienten ein SVR35-Ansprechen ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Abnahme des Milzvolumens lag bei 50,6% im Pelabresib/Ruxolitinib- versus 30,6% im Plazebo/Ruxolitinib-Arm. Ein Ansprechen wurde in beiden Armen gleich schnell erreicht und war bei 86,6 versus 72,2% lang anhaltend. Ein TSS50-Ansprechen in Woche 24 wurde bei 52,3 versus 46% der Patienten beobachtet ($p = 0,216$).

In beiden Studienarmen wurde eine Verbesserung in allen Symptombereichen festgestellt, im Fall der Fatigue auf ein vergleichbares Niveau mit der Normalbevölkerung. Wurde die Fatigue aus der Bewertung herausgenommen, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (mTSS: $p = 0,035$).

Ein duales Ansprechen bezüglich SVR35 und TSS50 in Woche 24 wiesen 40,2 versus 18,5% der Patienten auf. Unter der Kombinationstherapie wurden häufiger tiefe hämatologische Ansprechen beobachtet. Patienten benötigten seltener Transfusionen und es wurden seltener Anämien als Nebenwirkung berichtet. Das Sicherheitsprofil von Pelabresib und Ruxolitinib war im Wesentlichen ähnlich. Es traten weniger häufig Grad ≥ 3 -Ereignisse im experimentellen Arm auf. ■

Ine Schmale

Referenz:

1. Rampal R et al. :Updated safety and efficacy data from the phase 3 MANIFEST-2 study of pelabresib in combination with ruxolitinib for JAK inhibitor treatment-naïve patients with myelofibrosis. ASCO 2024, Abstr. #6502.

Auf einen Blick

- Die Kombination von Pelabresib und Ruxolitinib reduzierte die Splenomegalie signifikant versus der alleinigen Ruxolitinib-Therapie. Mit verbesserten Ergebnissen auch für den Symptomscore, Anämie und die Knochenmarkumgebung wurden mit der zusätzlichen Gabe von Pelabresib alle vier Bereiche (hallmarks) der Myelofibrose positiv beeinflusst.