MCL: Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Venetoclax plus Ibrutinib

Patienten mit einem Mantelzelllymphom (MCL), die mit einer Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax behandelt wurden, erreichten eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, wie eine Primäranalyse der Phase-III-Studie SYMPATICO ergab.

Der einmal täglich zu applizierende orale Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor Ibrutinib (Ibr) und der orale BCL2-Inhibitor Venetoclax (Ven) nutzen komplementäre Wirkmechanismen. Aufgrund vielversprechender Beobachtungen in präklinischen Studien wurde in der Phase-III-Studie SYMPATICO die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Ibr/Ven im Vergleich zu Ibr/Plazebo (Pbo) bei Patienten mit rezidiviertem/ refraktärem MCL untersucht.

In der multinationalen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einem rezidivierten/refraktären metastasierten Lymphom und einer bis fünf vorhergehenden Therapien 1:1 randomisiert. Sie erhielten über zwei Jahre hinweg einmal täglich oral Ibr/Ven (Ibr 1x 560 mg/Ven aufdosiert über 5 Wochen bis zu 400 mg; n = 134; durchschnittliches Alter 69 Jahre) oder IBr/Pbo (Ibr 1x 560 mg; n = 133; durchschnittliches Alter 67 Jahre). Im Anschluss wurde Ibrutinib als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit gegeben.

Als primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Beurteilung durch den Prüfarzt definiert. Dieses wurde durch die Zugabe von Venetoclax gegenüber der Kombination mit Plazebo signifikant verbessert. Bei einer medianen Studiendauer von 51,2 Monaten lag das mediane PFS in der Kombinationsgruppe bei 31,9 versus 22 Monaten in der Plazebogruppe (Hazard Ratio [HR]: 0,65; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,47–0,88; P=0,0052). Auch die Rate des kompletten Ansprechens wurde mit Venetoclax gegenüber der Plazebogruppe signifikant verbessert (54 vs. 32%). Das Gesamtüberleben (OS) war zum Zeitpunkt dieser Zwischenanalyse nur numerisch besser, und bei der Ansprechrate ergab sich kein signifikanter Unterschied (82 vs. 74%).

Die mediane Behandlungsdauer lag unter Ibr/Ven bei 22,2 im Vergleich zu 17,7 Monaten unter Ibr/Pbo; zum Zeitpunkt der Auswertung erhielten noch knapp ein Drittel respektive ein Fünftel der Patienten Ibrutinib als Monotherapie (30 vs. 20%). Das mediane OS lag mit IBr/Ven bei 44,9 Monaten und unter Ibr/Pbo bei 38,6 Monaten (HR: 0,85; 95%-KI: 0,62–1,19). Zu unerwünschten Ereignissen vom Grad ≥ 3 kam es bei 84% der Patienten unter Ibr/Ven versus 76% unter Ibr/Pbo, zu Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei 31 versus 36% der Patienten. Der Vorteil im progressionsfreien Überleben durch die zusätzliche Gabe von Venetoclax war im Allgemeinen in den zuvor definierten Subgruppen konsistent. Das Sicherheitsprofil der Kombination mit Venetoclax entsprach den bekannten Nebenwirkungen der beiden Substanzen. Die Kombination von Ibrutinib und Venetoclax stellt damit gemäss den Autoren für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL eine Therapieoption mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil dar. ■

Mü

Quelle: Wang M et al.: Ibrutinib combined with venetoclax in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Primary analysis results from the randomized phase 3 SYMPATICO study. ASH 2023, Abstr. #LBA-2.