

Maligne Lymphome

Neue, vielversprechende Ergebnisse in der NHL- und CLL-Therapie

Frankfurt am Main, 12. Januar 2012 – Bei älteren Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und schlechter Prognose kann ein pharmakokinetisches Therapie-schema des Anti-CD20 Antikörpers Rituximab das Überleben verlängern¹. Diese und weitere aktuelle Daten zur Behandlung maligner Lymphome wurden auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH), präsentiert, die Ende 2011 in San Diego stattfand. Vorgestellt wurden dort auch erste Daten zu einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) sowie zur Behandlung mit dem neuen Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (GA101). Von diesem erhofft man sich bei Non Hodgkin-Lymphomen und der CLL weitere klinische Vorteile für die Patienten.

In einer Phase-II-Studie der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), führte die Pharmakokinetik-basierte Gabe von Rituximab (MabThera®) bei älteren Patienten mit DLBCL und schlechter Prognose zu längerem Überleben¹. Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung des DLBCL bei älteren Patienten ist die Kombination aus acht Dosen Rituximab und sechs Zyklen einer CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)².

Um die Heilungsraten mit MabThera® bei diesen Patienten noch weiter zu verbessern, wendet die DSHNHL ein pharmakokinetisches Modell zur Dosierung von Rituximab an, durch das eine höhere Serumkonzentration erreicht werden kann: In der Phase-II-Studie SMARTE-R-CHOP-14 erhielten 190 Patienten im Alter von über 60 Jahren mit neu diagnostiziertem DLBCL sechs Zyklen CHOP-14 und acht Applikationen Rituximab (375 mg/m²) an den Tagen -4, -1, 10, 29, 57, 99, 155 und 239. Sie wurden mit einer historischen Kohorte von 306 Patienten aus der RICOVER-60-Studie verglichen, die das konventionelle R-CHOP-14-Regime erhalten hatten¹.

Wie Prof. Michael Pfreundschuh, Homburg/Saar beim ASH-Kongress berichtete, zeigt die pharmakokinetische Analyse, dass unter diesem Regime früher hohe Rituximab-Serumtiter entstehen und diese erheblich länger anhalten als unter dem konventionellen Behandlungsprotokoll. Die SMARTE-R-CHOP-14-Patienten wiesen häufiger höhere IPI-Scores, also eine schlechtere Prognose auf als die Patienten aus der RICOVER-60-Studie. Trotzdem waren Ansprechen, ereignisfreies und progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach median drei Jahren Nachbeobachtungszeit unter dem Pharmakokinetik-basierten Protokoll vergleichbar gut.

Patienten mit einem IPI von > 2 schnitten sogar signifikant besser ab als die entsprechende Subgruppe in der RICOVER-60-Studie: Mit 81 % vs. 68 % kompletten Remissionen (p = 0,035), einer ereignisfreien Überlebensrate nach drei Jahren von 67 % vs. 54 % (p = 0,030) und sogar einer signifikant höheren Gesamtüberlebensrate von 80 % vs. 67 % (p = 0,034).

Für Patienten mit schlechter Prognose, so Prof. Pfreundschuh, bringt die Pharmakokinetik-basierte Dosierung der acht Rituximab-Dosen ein besseres Behandlungsergebnis nach drei Jahren bis hin zu einem längeren Gesamtüberleben. Dies sind die besten Ergebnisse, die für ältere Patienten mit DLBCL und schlechter Prognose bislang überhaupt erzielt werden konnten. Sie werden nun in der sechsten gestarteten Phase-III-Studie OPTIMAL>60 überprüft.

CLL: Erhaltungstherapie mit Rituximab?

Basierend auf den Daten der CLL8-Studie ist Rituximab zur Therapie der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) in Kombination mit jeder Chemotherapie in allen Therapielinien zugelassen. Die Daten der CLL8-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe zeigten erstmals, dass sechs Zyklen Fludarabin/Cyclophosphamid (FC) plus Rituximab (R-FC) bei körperlich fitten Patienten mit wenig Komorbiditäten, in der Erstlinie das Gesamtüberleben signifikant verlängern können³. Ein Paradigmenwechsel in der CLL-Therapie. Beim diesjährigen ASH-Kongress stellte Dr. Francesc Bosch, Barcelona, Leiter der spanischen CLL-Studiengruppe GELLC (Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica) nun erste erfolversprechende Ergebnisse zur Erhaltungstherapie bei der CLL vor⁴.

In der multizentrischen Phase-II-Studie wurde Rituximab sowohl in der Induktionstherapie mit einer Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (FCM) als auch als anschließende Erhaltungstherapie alle drei Monate über zwei Jahre gegeben. Die Erhaltungstherapie, so Dr. Bosch,

konnte bei einigen Patienten das Ansprechen auf die Induktionstherapie noch weiter verbessern, von einer partiellen zu einer kompletten bzw. von einer MRD-positiven zu einer MRD-negativen kompletten Remission.

CLL-11-Protokoll – Immunchemotherapie auch bei komorbiden CLL-Patienten?

Eine der größten derzeit laufenden Studien zur CLL ist die Phase-III-Studie CLL11 der Deutschen CLL Studiengruppe. Diese Studie will nunmehr klären, ob auch Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten eindeutig von der Antikörpertherapie profitieren und damit eine wesentliche Lücke der Daten zur CLL-Behandlung schließen⁵. Sie soll insgesamt 786 Patienten mit neu diagnostizierter CLL und Komorbiditäten randomisiert im Verhältnis 1:2:2 in drei Arme einschließen: Chlorambucil alleine sowie eine Kombination aus Chlorambucil und Rituximab bzw. mit dem neuen Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (GA101). Die Rekrutierung von Patienten hat im April 2010 begonnen und soll drei Jahre dauern, die erste Auswertung für progressionsfreies Überleben ist fünf Jahre nach Einschluss des letzten Patienten geplant.

Vielversprechende Resultate mit neuem Anti-CD20-Antikörper GA101

Obinutuzumab ist ein durch „Glykoengineering“ modifizierter humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der derzeit in klinischen Studien bei Non-Hodgkin-Lymphomen und CLL geprüft wird. Die internationale GAUSS-Studie, deren erste vorläufige Ergebnisse Dr. Laurie Sehn, Vancouver, präsentierte, ist der erste direkte Vergleich von Obinutuzumab und Rituximab bei Patienten mit rezidivierten indolenten NHL⁶.

In vier Dosen als Induktion und im Anschluss über zwei Jahre alle zwei Monate als Erhaltungstherapie war Obinutuzumab beim primären Endpunkt, der Ansprechrate nach Ende der Induktionstherapie, mit 44,6 % versus Rituximab mit 26,7 % signifikant überlegen ($p = 0,01$). Obinutuzumab war gut verträglich; es traten etwas mehr Infektionen auf als unter Rituximab, die aber nicht zu mehr Therapieabbrüchen führten.

Die Phase-I-Studie GAUDI untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Obinutuzumab mit einer Chemotherapie aus FC oder CHOP bei rezidivierten/refraktären follikulären Lymphomen. Bisher, so Dr. John Radford, Manchester, zeigt sich neben hohen Ansprechraten von über 90 % (davon 39-50 % komplette Remissionen), dass die Kombination des neuen Antikörpers mit diesen Chemotherapien sicher möglich ist⁷.

Weitere Phase-III-Studien mit Obinutuzumab sind geplant: So werden in der GALLIUM-Studie indolente NHL mit Obinutuzumab und CHOP, CVP oder Bendamustin, in der GOYA-Studie diffus großzellige B-Zell-Lymphome mit Obinutuzumab und CHOP behandelt, Vergleichs-Regime wird in beiden Studien R-CHOP sein. Ziel dieser und anderer Studien zur Erstlinien-Therapie ist der Nachweis weiterer klinischer Vorteile des neuen Antikörpers für Patienten bei NHL und CLL.

Referenzen:

- ¹ Pfreundschuh M et al. Blood 2011; 118:272-273 (ASH 2011, Abstract #592).
- ² Pfreundschuh M et al. Lancet Oncol 2008; 9:105-116.
- ³ Hallek M et al. Lancet 2010; 376:1164-1174.
- ⁴ Bosch F et al. Blood 2011; 118:136-137 (ASH 2011, Abstract #293).
- ⁵ <http://www.dcllsg.de/studie/cll11/index.php>
- ⁶ Sehn L et al. Blood 2011; 118:124 (ASH 2011, Abstract #269).
- ⁷ Radford J et al. Blood 2011; 118:124-125 (ASH 2011, Abstract #270).

Quelle:

Pressekonferenz ASH 2011: „Neue Entwicklungen in der Therapie maligner Lymphome: Rituximab als zentraler Baustein in der Therapie des FL, der CLL und des DLBCL“.

Frankfurt, 12. Januar 2012 - Veranstalter: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen