

Indolente und aggressive Non-Hodgkin-Lymphome Signifikante Lebensverlängerung mit Rituximab plus Chemotherapie

ATHEN – Der monoklonale CD20-Antikörper Rituximab hat eine revolutionäre Entwicklung in der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) eingeleitet. Inzwischen hat sich Rituximab in Verbindung mit diversen Chemotherapie-schemata zum Therapiestandard entwickelt. Sowohl bei den indolenten wie auch bei den aggressiven NHL konnten mit dieser Immunchemotherapie überlegene Resultate hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens erzielt werden.

An einem von Roche unterstützten Satelliten-Symposium im Rahmen des 3rd European Congress on Hematological Malignancies (ECHM) verwies Chairman **Professor Dr. Philippe Solal-Céligny**, Le Mans, einleitend auf die signifikanten Verbesserungen durch Rituximab. Sowohl Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie wie auch jene mit NHL profitieren von der kombinierten Immunchemotherapie, indem das progressionsfreie Überleben ebenso wie das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant verlängert wird.

Bei den NHL muss man zwei grosse Gruppen unterscheiden, die indolenten (niedrig malignen) mit

einem Anteil von etwa 70 % und die aggressiven (hoch malignen) mit rund 30 %. Für die Patienten ist es von ausschlaggebender Bedeutung, dass zum frühestmöglichen Zeitpunkt eine korrekte diagnostische Zuordnung erfolgt. Patienten mit aggressiven NHL müssen sofort einer intensiven Immunchemotherapie zugeführt werden, da ein verspäteter Therapiebeginn eine drastische Abnahme der Überlebenschancen zur Folge hat.

8x Rituximab bei aggressiven NHL – Heilungschancen erneut gestiegen

Bei älteren Patienten mit aggressiven NHL hat sich die Behandlung mit Rituximab (= R, MabThera®) + Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison = CHOP) als Standard etabliert. **Professor Dr. Norbert Schmitz**, Hamburg, referierte am 3rd ECHM die aktuellen Studiendaten, wobei in zwei Studien ältere Patienten > 60 Jahre (GELA LNH 98-5¹,

Tab. 2: R-CVP bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem FL

Resultate im Überblick (Nachbeobachtung: 53 Monate)	CVP	R-CVP	p-Wert
overall response rate	57 %	81 %	<0,0001
complete response	10 %	41 %	<0,0001
median time to treatment failure (TTF)	7 Mo.	27 Mo.	<0,0001
median time to progression (TTP)	15 Mo.	34 Mo.	<0,0001
median time to next lymphoma treatment (TTNLT)	12 Mo.	49 Mo.	<0,0001
median response duration	14 Mo.	38 Mo.	<0,0001
median disease free survival (DFS)	21 Mo.	nr*	0,0001
median overall survival	nr*	nr*	0,0290

(nach Solal-Céligny, 2007) *not reached

RICOVER-60²) und in einer Studie jüngere Patienten < 60 Jahre (MInT-Studie³) behandelt wurden.

Resultate der GELA-Studie: An der randomisierten Studie nahmen 399 bislang unbehandelte Patienten (60 bis 80 Jahre alt) mit diffus grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) teil; sie wurden entweder mit 8x R-CHOP oder 8x CHOP behandelt. Nach einem medianen Follow-up von momentan 5 Jahren waren ereignisfreies Überleben (EFS), progressionsfreies Überleben (PFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS)

bei den mit 8x R-CHOP behandelten Patienten signifikant verlängert. In der R-CHOP-Gruppe betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 58 %, verglichen mit 45 % bei der CHOP-Gruppe (p<0,0073). Der Prozentsatz für das PFS lag bei 54 % mit vs. 30 % ohne Rituximab (p<0,00001).

Patienten mit aggressiven Lymphomen, die über 5 Jahre progressionsfrei bleiben, sind geheilt. Mit 8x R-CHOP-Regime konnte demnach über die Hälfte der Patienten geheilt werden.

Resultate der RICOVER-60-Studie: Im Unterschied zur GELA-Studie wurde bei der RICOVER-60 Studie das Intervall zwischen den Chemotherapiezyklen von 21 auf 14 Tage verkürzt. Weiterhin hat man geprüft, wie sich die Verringerung der CHOP-Zyklen von 8 auf 6 auf das Therapieergebnis auswirkt. Nach 3 Jahren wurde mit 8x R + 6x CHOP ein EFS von 66,5 % erreicht, vs. 47,2 % unter CHOP (p<0,001) – und 78 % der Patienten waren nach 3 Jahren noch am Leben vs. 67,7 % im CHOP-Arm (p<0,001). Aufgrund des überlegenen Gesamtüberlebens (Tab.1) dürfte künftig bei älteren DLBCL-Patienten 8x R + 6x CHOP-14 als Therapie der Wahl in Frage kommen, so Prof. Schmitz.

Resultate der MInT-Studie: Bei diesem Patientenkollektiv (Alter < 60 Jahre, DLBCL mit günstiger Prognose, IPI 0-1) wurde 6x R-CHOP-like Chemo mit 6x CHOP-like Chemo verglichen. Nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten wurde ein EFS von 84 % mit vs. 79 % ohne Rituximab berechnet, womit MabThera® + CHOP-like Chemo auch für solche Patienten eine effiziente Option darstellt.

Rituximab bei folliculären NHL – signifikanter Gesamtüberlebensvorteil

Die beachtlichen Therapieerfolge der Immunchemotherapie beim folliculären (indolenten) NHL sind in

vier grossen, randomisierten Phase-III Studien⁴⁻⁷ dokumentiert, wobei Prof. Solal-Céligny insbesondere auf die Daten von Marcus et al.⁴ einging.

Die herkömmliche Standardtherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit folliculärem Lymphom (FL) bestand aus Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (CVP). In der Annahme, dass Rituximab die Wirksamkeit optimieren könnte, wurden Patienten mit 8x R-CVP vs. 8x CVP behandelt. Die Resultate sind in der Tab. 2 zusammengefasst.

Es ist besonders hervorzuheben, dass das 4-Jahres-Gesamtüberleben bei 83 % vs. 77 % signifikant (p=0,029) zu Gunsten von Rituximab ausgefallen ist. Dies ist sowohl statistisch wie auch klinisch von grosser Bedeutung, betonten Marcus et al..

Fazit von Prof. Solal-Céligny: Die Kombination von Rituximab mit CVP verbesserte alle klinischen Studienendpunkte signifikant (siehe Tab. 2). Daher sollten 8 Zyklen R-CVP bei nicht vorbehandelten FL-Patienten künftig als Standard gelten.

Referenzen:

- Feugier, P. et al., Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the groupe d'études des lymphomas de l'adulte. J Clin Oncol 2005; 23: 4117-4126
- Pfreundschuh, M. et al., Six vs. eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without Rituximab for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results of the completed RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL). Abstract 205; ASH 2006
- Pfreundschuh, M. et al., CHOP-like chemotherapy plus Rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncology 2006; 7(5): 379-391
- Marcus, R. et al., MabThera (Rituximab) plus Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone (CVP) chemotherapy improves survival in previously untreated patients with advanced follicular Non-Hodgkins Lymphoma (NHL). Abstract 481; ASH 2006
- Herold, M. et al., Addition of Rituximab to first-line MCP (Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednisone) chemotherapy prolongs survival in advanced follicular lymphoma – 4 year follow-up results of a phase III trial of the East German Study Group Hematology and Oncology OSHO#39). Abstract 484; ASH 2006
- Hidemann, W. et al., Frontline therapy with Rituximab added to the combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005; 106 (12): 3725-3732
- Foussard, C. et al., Update of the FL2000 randomized trial combining Rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients. Abstract 7508; ASCO 2006
- Maturi, B. et al., Maintenance therapy with Rituximab for follicular lymphoma is cost-effective – a Canadian perspective. Blood, 2006; 108(11):106a
- Van Oers, M. et al., Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular Non-Hodgkin-Lymphoma in patients both with and without Rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. Blood, 2006; 108(10): 3295-3301

Tab. 1: RICOVER-60: EFS und OS in den vier Behandlungsarmen

Therapie	EFS nach 36 Monaten	OS nach 36 Monaten
6x CHOP-14	47,2 %	67,7 %
8x CHOP-14	53,0 %	66,0 %
8x R + 6x CHOP-14	66,5 %	78,1 %
8x R + 8x CHOP-14	63,1 %	72,5 %

(nach Schmitz, 2007)

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome Braucht jeder Patient eine Erhaltungstherapie?

ATHEN – Professor Dr. David Maloney, Seattle, ging beim 3rd ECHM auf die Rolle der Erhaltungstherapie mit MabThera® ein. Studien haben inzwischen nicht nur den therapeutischen Nutzen, sondern auch die Kosteneffizienz belegt⁸.

Als Meilenstein-Studie gilt eine grosse, randomisierte multizentrische Untersuchung (EORTC 20981), an der therapierefraktäre FL-Patienten sowie solche mit Rezidiv teilgenommen haben⁹. Nach einer Induktionstherapie mit CHOP oder R-CHOP erfolgte eine erneute Randomisierung; sie wurden danach entweder nur beobachtet oder sie erhielten eine Rituximab-Erhaltungstherapie bestehend aus einer Infusion alle drei Monate während 2 Jahren.

Resultate:

- Das Gesamtüberleben nach drei Jahren war mit Erhaltungstherapie 85,1 % vs. 77,1 % (Beobachtung). Dieser Unterschied war mit p=0,011 sowohl statistisch wie auch klinisch signifikant.
- Das PFS war signifikant verlängert: 51,5 Mo. vs. 14,9 Mo (p<0,0001).

Fazit: Die Patienten mit Rituximab-Erhaltungstherapie profitieren doppelt:

- Ihr krankheitsfreies Überleben wird um zusätzliche 3 Jahre verlängert.
- Patienten mit Erhaltungstherapie leben länger als Patienten ohne Erhaltungstherapie.

Es ist zu erwarten, dass auch bei der Erstbehandlung von FL-Patienten die Rituximab-Erhaltungstherapie einen klaren Nutzen bringen wird. Dies wird gegenwärtig in der noch



Professor Dr. David Maloney

laufenden PRIMA Studie untersucht.

Professor Dr. Joseph Mikhael, Toronto, äusserte sich zu den Kosten-Nutzen-Überlegungen⁸. Diese Studie bestätigte die Erhaltungstherapie mit Rituximab als kosteneffiziente Strategie bei Patienten mit rezidiviertem FL. Sie profitierten von fast einem zusätzlichen „quality adjusted life year“, verglichen mit jenen, die nur beobachtet wurden (Gesamtüberleben: 5,6 Jahre vs. 4,7 Jahre).

Rituximab (MabThera®): Monoklonaler chimärer Antikörper gegen das Antigen CD20. **Ind.:** Behandlung von vorgängig unbehandelten Patienten mit CD20⁺ foll. NHL (Stadien III-IV) in Kombination mit einer Standard-CVP-Chemotherapie (8 Zyklen Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison). Behandlung von Patienten mit CD20⁺ foll. NHL (Stadien III-IV), bei Rezidiv nach oder Nichtansprechen auf Chemotherapie. Behandlung von Patienten mit einem CD20⁺ diffusen grosszelligem B-Zell-NHL (DLBCL) in Kombination mit Standard-CHOP (8 Zyklen von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison). Erhaltungstherapie von Patienten mit CD20⁺ rezidiviertem oder refraktärem foll. NHL (Stadien III-IV), die auf eine Induktionstherapie mit CHOP (6 Zyklen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP angesprochen haben. **D:** MabThera® 375 mg/m² Körperoberfläche, als i.v. Infusion, Infusionslösung darf nicht als i.v. Injektion oder Bolusinjektion appliziert werden. Ein schmerz lindernendes Mittel und ein Antihistaminikum 60 Minuten vor Infusionsbeginn wird empfohlen. **KI:** bekannte Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Arzneimittels oder gegen Maus-Proteine. **VM.:** Bei vorbestehender respiratorischer Insuffizienz, Herzerkrankungen, Allergien, Neutrophilenzahlen < 1,5x10⁹/l und/oder Thrombozytenzahlen < 75x10⁹/l, bei > 25000 malignen Zellen pro mm³, Schwangerschaftskategorie C. **IA:** Keine Daten. **UAW:** Infusionsbedingte Symptome (Fieber und Frösteln/Schüttelfrost, Übelkeit, Urticaria, Müdigkeit, Kopfschmerzen), Bronchospasmus/Dyspnoe, Zungen- und Halsschwellung (Angioödem), reversible Hypotonie oder Arrhythmie, einzelne Fälle von bullösen Hautreaktionen, Neuropathien. **P:** 2 Amp. MabThera® zu 100 mg/10ml und 1 Amp. zu 500 mg/50ml Infus.konzentrat. Verkaufskategorie A. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Roche Pharma (Schweiz) AG
Redaktion: Dr. Renate Weber, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages