

Non-Hodgkin-Lymphome

Positive Studienresultate mit neuen und etablierten Therapien

Auf dem Gebiet der Lymphome dreht sich derzeit vieles um neue Behandlungsoptionen, darunter die CAR-T-Zellen sowie die SYK/JAK-Hemmung. Am EHA-Kongress wurden zudem neue Resultate zu etablierten Optionen präsentiert und diskutiert, beispielsweise zur Rituximab-Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom.

Mantelzell-Lymphom: Rituximab-Erhaltungstherapie nach ASCT

Catherine Thieblemont, Paris, präsentierte (stellvertretend für Steven Le Gouill) die Endresultate der LyMa-Studie (1). In dieser Phase-III-Studie mit bisher unbehandelten, weniger als 66 Jahre alten Patienten mit Mantelzell-Lymphom wurde untersucht, welchen Einfluss eine Rituximab-Erhaltungstherapie, die im Anschluss an eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) durchgeführt wird, auf die Ansprechdauer hat.

Nach vier Zyklen einer Induktionstherapie mit RDHAB (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin und ein Platinderivat) und einer ASCT wurden 240 Patienten entweder zu einer Rituximab-Erhaltungstherapie (375 mg/m² alle 2 Monate für 3 Jahre) oder zu einer reinen Beobachtung randomisiert. 4 Jahre nach der Randomisierung wiesen die Patienten mit Erhaltungstherapie ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben (EFS) auf als die Patienten des Beobachtungsarms (78,9% vs. 61,4%; p = 0,0012). Gleiches galt auch für das progressionsfreie Überleben (PFS, 82,2% vs. 64,6%; p = 0,0005) und das Gesamtüberleben (OS, 88,7% vs. 81,4%; p = 0,0413). Damit zeigte die Studie erstmals, dass diese Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom sowohl das EFS als auch das PFS und OS zu verbessern vermag. «Daher sollte jüngeren Mantelzell-Lymphom-Patienten standardmässig eine Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen werden», meinte Dr. Thieblemont zum Schluss ihrer Präsentation.

Grosszelliges B-Zell-Lymphom: subkutanes versus intravenöses Rituximab

Die Kombination aus Rituximab plus CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) stellt bei Patienten mit einem diffus grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) die Standarderstlinientherapie dar (2). Die MabEase-Studie verglich nun die Sicherheit, Wirksamkeit und Patientenzufriedenheit der subkutan applizierbaren Formulierung von Rituximab (R-SC) mit der intravenösen (R-IV) (3). Dazu wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 entweder zu R-SC (1. Zyklus: 375 mg/m² i.v., 2. bis 8. Zyklus: 1400 mg s.c.) oder R-IV (1. bis 8. Zyklus: 375 mg/m² i.v.) plus CHOP alle 14 oder 21 Tage randomisiert. Insgesamt 572 Patienten erhielten eine Behandlung, 470 schlossen diese auch ab (311 R-SC, 159 R-IV).

Die Endresultate der Studie wurden von Pieterella Lugtenburg, Rotterdam/Niederlande, vorgestellt: Beide Rituximab-Formulierungen führten zum Ende der Induktionstherapie zu vergleichbar hohen Raten eines kompletten Ansprechens (CR) und zu einer vergleichbaren Gesamtansprechrate (ORR) von 82,2% unter R-SC und 78,0% unter R-IV. Nach einem medianen Follow-up von 35 Monaten war das mediane EFS, das mediane PFS und das mediane OS in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich. Bei Patienten mit R-SC lag die Inzidenz einer febrilen Neutropenie aber höher als bei R-IV (12,5% vs. 6,9%; p = 0,058). Mit der Verabreichung assoziierte Ereignisse (welche innerhalb

von 24 Stunden nach Verabreichung auftraten) kamen in beiden Therapiegruppen ebenfalls vergleichbar häufig vor (alle Grade: 20,9% mit R-SC und 21,3% mit R-IV).

Die Zufriedenheit der Patienten wurde im 3. und 7. Zyklus mithilfe eines Fragebogens (Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire, RASQ) erhoben. Die Behandlung R-SC erreichte dabei in verschiedenen Bereichen (bequeme Anwendung, Zufriedenheit, Einfluss auf Aktivitäten des täglichen Lebens) einen besseren durchschnittlichen Wert als R-IV. Insgesamt 90,8% der Patienten aus der R-SC-Gruppe gaben bei der Befragung denn auch an, sie würden diese Formulierung der intravenösen vorziehen. Dies ist verständlich: Die mediane Verabreichungszeit für R-SC war mit 6 Minuten im Vergleich zu 2,6 bis 3 Stunden für R-IV deutlich kürzer. Dr. Lugtenburg fasste zusammen: «Diese Resultate unterstützen den Einsatz der subkutanen Formulierung von Rituximab (Mabthera®) in der Erstlinientherapie von Patienten mit DLBCL.»

CAR-T-Zellen bei rezidierten/refraktären DLBCL

«Wir alle wissen, dass Patienten mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL eine schlechte Prognose aufweisen», sagte Prof. Gilles Salles, Lyon/Frankreich. «Sind sie chemotherapie-refraktär, oder kommt es innerhalb von einem Jahr nach einer autologen Stammzelltransplantation zu einem Rezidiv, liegt die Rate des Ansprechens auf eine nachfolgende Therapie etwa im Bereich von 26%, wobei nur einzelne Patienten ein komplettes Ansprechen erreichen.»

In JULIET, einer multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-II-Studie wurden rezidierte/refraktäre (r/r) DLBCL-Patienten mit CTL019 behandelt (4). Die Teilnehmenden hatten bereits mindestens zwei Vortherapien erhalten. Bei dem Medikament CTL019 handelt es sich um gentechnologisch hergestellte autologe, gegen CD19 gerichtete T-Zellen, die an

Tabelle 1:

Nebenwirkungen von besonderem Interesse nach der Infusion von CLT019 (4)

Nebenwirkungen von besonderem Interesse ^a	Patienten (n = 85)		
	Alle Grade (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^b	57	17	9
Infektionen	27	12	1
Zytopenien (länger als bis Tag 28)	26	13	8
Neurologische Ereignisse	21	9	4
Febrile Neutropenie	14	13	1
Tumor-Lyse-Syndrom	1	1	0

^a Auftreten innerhalb von 8 Wochen nach CTL019-Infusion.

^b Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde mittels Penn-Skala bestimmt. Das Management erfolgte basierend auf einem im Protokoll festgelegten Algorithmus.

ihrer Oberfläche einen chimären Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor, CAR) exprimieren. Die Herstellung der CAR-T-Zellen erfolgte erstmals zentralisiert, unter Verwendung kryokonservierter Produkte einer Leukapherese. Seit Juli 2015 konnten insgesamt 85 Patienten mit CTL019 behandelt werden (mediane Dosis 3,1 x 10⁸ Zellen). Cut-off für die präsentierten Daten war Dezember 2016.

Von 51 Patienten mit einem Follow-up > 3 Monaten oder einem früheren Studienabbruch erreichten 43% ein komplettes und 16% ein partielles Ansprechen (ORR: 59%). Alle nach 3 Monaten registrierten Responses bestanden zum Zeitpunkt des Cut-offs weiterhin. «Das geschätzte rezidivfreie Überleben nach 6 Monaten liegt bei 79%», so Salles. Die mediane Ansprechdauer und das mediane Gesamtüberleben wurden bisher «nicht erreicht».

In die Sicherheitsanalyse wurden alle 85 bisher behandelten Patienten eingeschlossen. Zu den Nebenwirkungen von besonderem Interesse zählte das Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS), das bei 57% der Patienten vorkam (Tabelle). «Alle Fälle traten innerhalb der ersten 8 Tage nach Infusion auf», erläuterte Salles. Es wurden in JULIET aber keine CRS-assoziierten

Todesfälle und keine Fälle eines Hirnödems registriert. «Alle Nebenwirkungen waren reversibel und konnten von entsprechend geschultem Studienpersonal wirkungsvoll behandelt werden», betonte der Redner. «Damit bestätigt die Studie JULIET die guten Resultate, die mit CTL019 in einer früheren, an einem einzelnen Zentrum durchgeführten Phase-II-Studie bei rezidivierten/refraktären DLBCL-Patienten erreicht wurden.»

Duale SYK/JAK-Hemmung erreicht rasches Ansprechen

Eine weitere neue Option, die derzeit in der Lymphomtherapie untersucht wird, stellt der duale SYK/JAK-Hemmer Cerdulatinib dar. Die Substanz greift über SYK (Spleen-Tyrosinkinase) am B-Zell-Rezeptor-Pfad und via JAK (Januskinase) an zentralen Zytokinrezeptoren an. Diese zwei Mechanismen fördern bei bestimmten hämatologischen Neoplasien das Wachstum der Tumorzellen.

In einer laufenden offenen, multizentrischen Phase-II-Studie wird nun Cerdulatinib bei Patienten mit r/r Non-Hodgkin-Lymphomen untersucht (5). Eingeschlossen werden Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie/kleinzelligem

lymphozytischem Lymphom (CLL/SLL), mit folliculären Lymphomen (FL) und peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). In 28-tägigen Zyklen erhalten die Patienten zweimal täglich 30 mg Cerdulatinib per os bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten.

Paul Hamlin, New York, stellte die vorläufigen Resultate dieser Studie vor. Bisher konnte bei 12 von 18 eingeschlossenen Patienten (67%) mit r/r CLL/SLL ein partielles Ansprechen (PR) festgestellt werden. Von 9 Patienten mit r/r FL erreichten bisher 5 (56%) ein PR. Fälle eines PR wurden dabei auch bei stark vorbehandelten Patienten beobachtet, darunter bei 1 Patienten mit einem FL und einem Rezidiv unter Ibrutinib sowie bei 1 SLL-Patienten mit einem Rezidiv unter Venetoclax. Bei beiden Patienten wird die Behandlung bereits über mehr als 10 Monate weitergeführt. Ein Ansprechen zeigte sich im Schnitt nach zwei Zyklen und verbesserte sich im Laufe der Zeit noch weiter.

Die bisherige Auswertung der Studie ergab im Weiteren, dass 30 mg Cerdulatinib zweimal täglich gut verträglich war. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall und reduzierte Zellzahlen im Blut. Die Studie wird weitergeführt. ■

Therese Schwender

Referenzen:

1. Le Gouill S et al.: Rituximab maintenance after autologous stem cell transplantation prolongs survival in younger patients with mantle cell lymphoma: final results of the LYMA trial of the LYSA/GOELAMS group. EHA Annual Meeting 2017, Abstract # S105.
2. Tilly H et al.: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26, Suppl 5: v116-125.
3. Lugtenburg P et al.: Rituximab sc and iv plus CHOP show similar efficacy and safety in the randomized MABEASE study in first-line DLBCL. EHA Annual Meeting 2017, Abstract #S107.
4. Schuster SJ et al.: Global pivotal phase 2 trial of the CD19-targeted therapy CTL019 in adult patients with relapsed or refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – an interim analysis. EHA Annual Meeting 2017, Abstract #LB2604.
5. Hamlin PA et al.: The dual SYK/JAK inhibitor cerdulatinib demonstrates complete inhibition of SYK and JAK and rapid tumor responses in a phase 2 study in patients with relapsed/refractory B cell malignancies. EHA Annual Meeting 2017, S773.