

Non-Hodgkin-Lymphome

Anti-CD-20-Antikörper und Kinasehemmer im Fokus

Im Rahmen des diesjährigen EHA-Jahreskongresses wurden mehrere neue Wege vorgestellt, die in der Behandlung von Patienten insbesondere mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) in Zukunft eingeschlagen werden könnten. Dabei ging es vor allem auch um weitere Optionen für die Gruppe der bereits stark vorbehandelten Patienten.

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit Rituximab-refraktären (Rit-ref) indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL) sind nach wie vor limitiert. Bendamustin (Ribomustin®) hat sich hier zwar als aktiv erwiesen, führte jedoch nur zu einem relativ kurzen progressionsfreien Überleben (PFS) von 7 bis 9 Monaten (1, 2). Präklinische Studien haben gezeigt, dass der Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Kombination mit Bendamustin eine höhere Anti-Tumor-Aktivität aufweist als die Kombination aus Rituximab (MabThera®) und Bendamustin (3).

iNHL: GADOLIN-Studie mit Obinutuzumab

In der offenen Phase-III-Studie GADOLIN wurde nun bei Patienten mit Rit-ref iNHL die Kombination Obinutuzumab plus Bendamustin mit einer Bendamustin-Monotherapie verglichen (4). Die Patienten im Bendamustin-Monotherapiearm erhielten 120 mg/m² (Tag 1 und 2, Zyklen 1 bis 6). Im Vergleichsarm wurden die Patienten mit 90 mg/m² Bendamustin (Tag 1 und 2, Zyklen 1 bis 6) plus 1000 mg Obinutuzumab (Tage 1, 8 und 15 des 1. Zyklus, Tag 1 der Zyklen 2 bis 6) behandelt. Patienten des Kombinationstherapiearms ohne Progression nach Abschluss der bis zu sechs 28-tägigen Zyklen erhielten in Anschluss für einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren alle zwei Monate eine Obinutuzumab-Monotherapie. Der primäre Endpunkt war das PFS, unabhängig radiologisch geprüft (IRF = «independent radiology facility»-assessed).

Erste Resultate: signifikant verbessertes PFS

In die vorgestellte geplante Interimsanalyse wurden die Daten von insgesamt

396 Patienten im medianen Alter von 63 Jahren eingeschlossen. Die mittlere Beobachtungszeit lag im Monotherapiearm bei 20 Monaten, für die Patienten mit der Kombinationstherapie bei 22 Monaten. Die Kombination aus Obinutuzumab plus Bendamustin führte zu einer signifikanten Verbesserung des PFS (Abbildung). Bezüglich der Gesamtansprechraten (ORR) beziehungsweise der Raten eines kompletten Ansprechens (CR) nach Abschluss der Induktionsbehandlung konnte trotz der höheren Bendamustindosierung im Monotherapiearm kein signifikanter Unterschied entdeckt werden. Auch beim Gesamtüberleben (OS) zeigte sich zum Zeitpunkt der Interimsanalyse keine signifikante Differenz zwischen den Therapiearmen.

Während der Behandlungsphase traten im Bendamustin-Monotherapiearm weniger Neutropenien und infusionsassoziierte Reaktionen vom Grad 3 oder höher auf, dafür mehr > Grad-3-Thrombozytopenien, Anämien und Pneumonien. Die

in der Interimsanalyse festgestellte, klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS stellt die erste Evidenz aus einer randomisierten Studie zum Nutzen eines neuen Anti-CD20-Antikörpers bei Rituximab-refraktären iNHL dar.

Folikuläres Lymphom: Post-hoc-Analyse zu Idelalisib

Zinzani und Kollegen präsentierten eine Post-hoc-Subgruppenanalyse der Phase-II-Daten zu Idelalisib (Zydelig®) bei rezidierten NHL und konzentrierten sich dabei auf die Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL; n = 72) (5, 6). Das mediane Alter der Patienten betrug 62 Jahre. Die mediane Anzahl Vortherapien lag bei 4, 86% der Patienten hatten sich gegenüber ihrer letzten Therapie als refraktär erwiesen. Nach einem medianen Follow-up von 19,4 Monaten (Cut-off im Juni 2014) betrug die ORR 55,6% (erste Analyse mit Cut-off im Juni 2013: 54,2%). Bei den Patienten mit einem FL-Grad 3a (n = 12) lag die ORR bei 66,7%. Das mediane PFS erwies sich mit 11 Monaten als annähernd doppelt so lange wie mit der direkt vorangegangenen Therapie. Das mediane OS wurde «nicht erreicht». Die Nebenwirkungen erwiesen sich als kontrollierbar. Am häufigsten

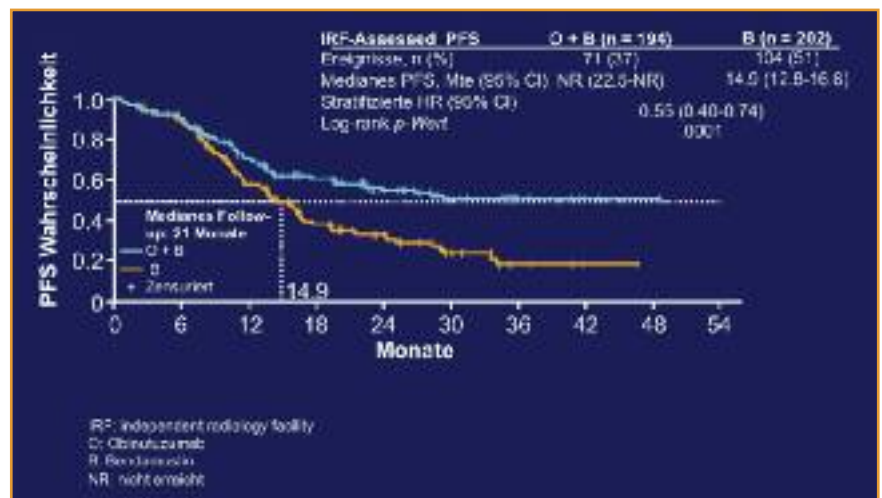


Abbildung: GADOLIN-Studie bei Non-Hodgkin-Lymphomen: Die Kombination aus Obinutuzumab plus Bendamustin, danach eine Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab, führte bei Patienten mit Rituximab-refraktären indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zu einer signifikanten Verbesserung des PFS (4).

Tabelle:

Nivolumab bei Lymphompatienten: Tabellarische Zusammenstellung der Ansprechraten und -dauer (8)

(In der Tabelle nicht aufgeführt sind 27 Patienten mit einem Multiplen Myelom und 1 Patient mit einer chronischen myeloischen Leukämie)

Tumor	objektives Ansprechen	komplettes Ansprechen	partiell es Ansprechen	stabile Erkrankung	median e Anzahl (Bereich)	mit anhaltendem Ansprechen
cHL:						
Klassische Hodgkin-Lymphome	20 (87)	4 (17)	16(70)	3 (13)	NR (2-76+)	10 (50)
B-NHL:						
B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome	8 (26)	3 (10)	5 (16)	16 (52)	NR (6+-81)	4 (50)
Diffus grosszellige B-Zell-Lymphome	4 (36)	2 (18)	2 (18)	3 (27)	22,1 (6-73)	1 (25)
Follikuläre B-Zell-Lymphome	4 (40)	1 (10)	3 (30)	6 (60)	NR (23+-81+)	3 (75)
Andere B-Zell-Lymphome	0	0	0	7 (70)	-	-
T-NHL:						
T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome	4 (17)	0	4 (17)	10 (43)	NR (11-63)	3 (75)
Kutane T-Zell-Lymphome						
Mycosis fungoides	2 (15)	0	2 (15)	9 (69)	NR (24+-36+)	2 (100)
Periphere T-Zell-Lymphome	2 (40)	0	2 (40)	0	NR (11-63+)	2 (100)
Andere kutane T-Zell-Lymphome	0	0	0	0	-	-
Andere nicht kutane T-Zell-Lymphome	0	0	0	1 (50)	-	-
NR: nicht erreicht						

wurden Durchfall (51% alle Grade; 14% bei > Grad 3), Husten (32/0), Pyrexie (29/4), Fatigue (28/0) und Übelkeit (28/3) registriert. Die Lebensqualität der mit Idelalisib-behandelten Patienten blieb erhalten oder verbesserte sich sogar. Die Autoren kamen so zum Schluss, dass der selektive, orale PI3Kδ-Inhibitor Idelalisib für diese stark vorbehandelten, rezidivierten/refraktären Patienten eine wirkungsvolle, chemotherapiefreie Behandlungsoption darstellt.

Mantelzell-Lymphom: Rituximab-Erhaltungstherapie nach ASCT

Dr. Stephen Le Gouill stellte die Interimsanalyse der LYMA-Studie vor (7). In dieser Untersuchung der Phase III wurde der potenzielle Nutzen einer Rituximab®-Erhaltungstherapie nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) bei jungen (< 66 Jahren), bisher unbehandelten Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL) untersucht.

Alle Patienten erhielten 4 Zyklen der Chemotherapie R-DHAP, danach eine ASCT. Patienten, die nach R-DHAP nicht mindestens ein partielles Ansprechen erreichten, bekamen 4 zusätzliche Zyklen R-CHOP. Als Konditionierung wurde Rituximab (500 mg/m²) plus BEAM-Therapie eingesetzt. Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach ASCT wurden 1:1 zu einer drei-

jährigen Rituximab-Erhaltungstherapie (375 mg/m², 1x alle zwei Monate) oder Watch-and-Wait-(WW)-Strategie randomisiert. Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben vier Jahre nach Randomisierung (Ereignis = Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression, schwere Infektion oder schwere allergische Reaktion auf Rituximab). PFS und OS gehörten zu den sekundären Endpunkten.

Resultate: Erhaltungstherapie verbessert EFS und PFS

Insgesamt wurden 299 Patienten mit einem medianen Alter von 57 Jahren zum Zeitpunkt der Registrierung eingeschlossen. Bei 257 Patienten wurde eine ASCT durchgeführt. Die CR/CRu-Raten vor respektive nach der ASCT betragen 81,4% und 92,7%. Bei einem medianen kalkulierten Follow-up von 40,6 Monaten seit Studieneinschluss lag das geschätzte 3-Jahres-PFS bei 75%, das OS bei 83,4%.

Insgesamt 238 Patienten wurden nach der ASCT 1:1 zu einer Rituximab-Erhaltungstherapie oder Watch-and-Wait-(WW)-Strategie randomisiert. Das mittlere kalkulierte Follow-up bei der Präsentation der Daten beträgt 34,3 Monate. Das 3-Jahres-EFS liegt bei 88,1% im Rituximab-Erhaltungstherapiearm gegenüber 73,4% unter WW (p = 0,0057). Die Rituximab-Erhaltungstherapie führte auch nach zwei Jahren zu einem signifi-

kant besseren PFS im Vergleich zur reinen Beobachtungsstrategie.

Der Referent kam zum Schluss, dass das verwendete Chemotherapieprotokolle mit R-DHAB und R-BEAM hohe Ansprechraten vor und nach der autologen Transplantation bewirkte. Die anschließende Rituximab-Erhaltungstherapie führte im Vergleich zur Beobachtungsstrategie gemäss der Interimsanalyse zu einem verbesserten ereignis- und progressionsfreien Überleben (EFS; PFS). Im OS zeigte sich kein Unterschied.

Lymphoide und Hodgkin-Lymphom: mit Nivolumab

Armand präsentierte ein Update zur Sicherheit und Wirksamkeit des PD-1-blockierenden, monoklonalen Antikörpers Nivolumab (8). Die Patienten der laufenden, offenen Phase-I-Studie erhalten über einen Zeitraum von zwei Jahren alle zwei Wochen steigende Nivolumab-Dosierungen (1 und 3 mg/kg). Insgesamt konnten 105 stark vorbehandelte Patienten in die aktuelle Auswertung eingeschlossen werden. Bei einem medianen Follow-up von 62 Wochen (Cut-off im Januar 2015) liessen sich die in der Tabelle zusammengefassten Ergebnisse verzeichnen.

Therapiebezogene Nebenwirkungen traten bei 67% der Patienten auf. Am häufigsten (> 5%) waren Fatigue, Rash, Durchfall und Pneumonie. Damit konn-

ten mit Nivolumab bei den verschiedenen Patientengruppen ermutigende und anhaltende Ansprechraten erreicht werden. Das Sicherheitsprofil des Antikörpers bei Lymphomen ist mit demjenigen bei soliden Tumoren vergleichbar, und die Autoren sprechen sich daher für weitere Analysen bei Patienten mit klassischen Hodgkin-Lymphomen (cHL) und ausgewählten B- und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen aus.

Alternative Herstellungsmöglichkeit für CAR-T-Zellen

Zu den neuen, vielversprechenden Therapieansätzen bei Lymphomen gehören im Weiteren auch gentechnisch veränderte autologe T-Zellen, die gegen spezifische Tumorantigene gerichtete, chimäre Antigenrezeptoren (CARs) exprimieren. Gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zellen haben bei Patienten mit fortgeschrittenen B-Zell-Lymphomen hohe und anhaltende Ansprechraten bei einem akzeptablen Toxizitätsprofil erreicht (9). Die CAR-T-Zellen müssen jedoch in einem aufwendigen Verfahren spezifisch für jeden Patienten hergestellt werden. Bei

stark vorbehandelten Patienten kann die Gewinnung von genügend funktionalen, autologen T-Zellen als Ausgangsmaterial für die Herstellung der CAR-T-Zellen jedoch schwierig sein.

Julianne Smith, Paris, präsentierte ein Verfahren, mit dessen Hilfe aus allogenen, von gesunden Spendern gewonnenen T-Zellen nun CAR-T-Zellen hergestellt werden können (10). Diese Verfahren würden eine Vorausproduktion von CAR-T-Zellen zur unmittelbaren Anwendung bei einer grossen Anzahl Patienten sowie eine entsprechende standardisierte Qualitätskontrolle erlauben. Die von der Gruppe um Dr. Smith hergestellten und UCART19 genannten Zellen zeigten in verschiedenen In-vitro-Assays und Mausmodellen eine mit den Standard-CAR-T-Zellen äquivalente Antitumoraktivität und führten in einem Xeno-GvHD (Graft-versus-Host-Disease)-Mausmodell zu keiner Alloreaktivität. Sie sollen nun in einer exploratorischen «First-in-human»-Studie vorerst einmal bei Patienten mit refraktären/rezidivierten CD19+ B-Zell-Leukämien untersucht werden. ■

Therese Schwender

Referenzen:

1. Friedberg JW et al.: Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 204–210.
2. Kahl BS et al.: Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010; 116: 106–114.
3. Herting F et al.: Enhanced anti-tumor activity of the glycoengineered type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) in combination with chemotherapy in xenograft models of human lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 2151–5160.
4. Sehn L et al.: GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma. *EHA 2015, Abstract # LB691*.
5. Gopal AK et al.: PI3K inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 1008–1018.
6. Zinzani P et al.: Idelalisib efficacy and safety in follicular lymphoma patients from a phase 2 study. *EHA 2015, Abstract #P689*.
7. Le Gouill S et al.: Rituximab maintenance versus WW after R-DHAP plus ASCT in untreated patients with MCL: interim analysis of the LYMA trial, a LYSA study. *EHA 2015, Abstract #E968*.
8. Armand P et al.: Nivolumab in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies and classical hodgkin lymphoma: updated safety and efficacy results of a phase 1 study (CA209-039). *EHA 2015, Abstract #808*.
9. Kochenderfer JN et al.: Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015; 33: 540–9.
10. Poirot L et al.: UCART19, an allogeneic «off-the-shelf» adoptive T-cell immunotherapy against CD19+ B-cell leukemias. *EHA 2015, Abstract #S470*.