

04. August 2016

---

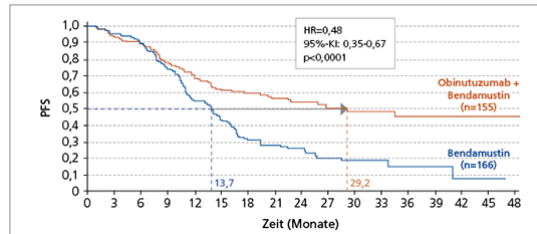
## Follikuläres Lymphom: Obinutuzumab verlängert PFS und erhält EU-Zulassung

**In der multizentrischen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie GADOLIN verdoppelte eine Kombinationstherapie aus Obinutuzumab und Bendamustin das progressionsfreie Überleben (PFS) von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) und zeigte einen Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie mit Bendamustin. Am 13. Juni 2016 wurde Obinutuzumab EU-weit zur Therapie vorbehandelter FL-Patienten zugelassen.**

Das FL gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL) und wird bei den meisten Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Entscheidend ist, dass Therapien in der Lage sind, die Erkrankung gut zu kontrollieren und dabei gleichzeitig die Lebensqualität zu erhalten, erläuterte Prof. Dr. Christian Buske, Ulm.

Der monoklonale, glykomodifizierte Typ-II-Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>) tötet Lymphomzellen direkt oder indirekt über die Aktivierung von Immunzellen des Patienten. In der Phase-III-Studie GADOLIN mit Rituximab-refraktären iNHL-Patienten (n=396; medianes Alter 63 Jahre; 81% davon FL-Patienten) wurde eine Kombinationstherapie aus Obinutuzumab + Bendamustin versus Bendamustin allein getestet. Bei der Kombinationstherapie wurde Bendamustin dosisreduziert eingesetzt. Die Patienten ohne Progress im Obinutuzumab + Bendamustin-Arm erhielten eine Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab für 2 Jahre. Der primäre Endpunkt war das PFS. Sekundäre Endpunkte waren die Sicherheit, das Gesamtüberleben, die minimale Resterkrankung (MRD) und das Ansprechen. Die Ansprechraten beider Therapiegruppen unterschieden sich nicht, jedoch die Qualität des Ansprechens. Patienten unter Obinutuzumab + Bendamustin gingen in eine tiefere molekulare Remission und dies übersetzte sich in ein längeres PFS, erklärte Buske. Eine Analyse der FL-Patienten (81%; n=321) der GADOLIN-Studie bestätigte die Effizienz und das gute Verträglichkeitsprofil von Obinutuzumab + Bendamustin in der Induktions- und anschließenden Erhaltungstherapie. Hier zeigte die Auswertung ebenfalls ein mehr als doppelt so langes PFS unter der Chemoimmuntherapie im Vergleich zu Bendamustin alleine (29,2 vs. 13,7 Monate; HR=0,48) (Abb. 1) sowie einen Überlebensvorteil (HR=0,62; 95%-KI: 0,39-0,98; p=0,04) (1, 2).

Abb. 1: In der GADOLIN-Studie blieben die FL-Patienten unter Obinutuzumab + Bendamustin mehr als doppelt so lange progressionsfrei wie unter Bendamustin alleine (nach (2)).



Die Kombinationstherapie senkt das PFS-Risiko bei den iNHL-Patienten gegenüber einer Bendamustin-Monotherapie um 45% (HR=0,55; 95%-KI: 0,40-0,74; p=0,0001). Das PFS von Patienten unter Obinutuzumab verlängerte sich um mehr als das Doppelte im Vergleich zu Bendamustin alleine (29,2 vs. 14,0 Monate). Dieser Unterschied war ebenfalls hochsignifikant (HR=0,52; 95%-KI: 0,39-0,70; p=0,0001).

Gleichzeitig wurde ein gutes Verträglichkeitsprofil von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin beobachtet. Das Auftreten von Nebenwirkungen war in beiden Therapiearmen ähnlich, und es lag keine erhöhte Toxizität vor. Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) waren im Kombinationsarm erhöht, seien jedoch nach Buske nicht als Toxizitätssignal zu sehen und klinisch kontrollierbar.

Die MRD als sensitiver Marker für die Effektivität der Behandlung stand im Mittelpunkt der Ausführungen von Prof. Dr. Clemens-Martin Wendtner, München. Die GADOLIN-Studie stärkte den negativen MRD-Status als Prognosefaktor. Ein nahezu doppelt so großer Anteil an Patienten im Obinutuzumab-Studienarm erreichte MRD-Negativität zum Ende der Induktionstherapie im Vergleich zu Bendamustin (82% vs. 43%, p<0,0001) (3). Die Kombinationstherapie induzierte eine signifikant tiefere Remission beim rezidivierten/refraktären FL. Die Krankheitsaktivität unterhalb der Nachweisgrenze korrelierte dabei mit einem verlängerten PFS. Die GALLIUM-Studie, eine Phase-III-Studie zum Einsatz von Obinutuzumab in der Erstlinientherapie läuft derzeit.

Zusammenfassend betonte Buske, dass die Zulassung von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, basierend auf den Daten der GADOLIN-Studie, die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit rezidiviertem FL deutlich verbessert und unter einer dosisreduzierten Chemotherapie trotzdem zu einer besseren MRD und einem signifikant längerem PFS führt.

ma

Quelle: Pressegespräch „Neue Zulassung Gazyvaro®: Fortschritt für vorbehandelte FL-Patienten“, 28.06.2016, Berlin; Veranstalter: Roche

#### Literatur:

- (1) Pott C et al. ASH 2015, Abstract 3978.
- (2) Trnety M et al. EHA 2016, Abstract S440.
- (3) Sehn LH et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl) Abstract LBA8502.