

24. Februar 2015

Leitlinienkonforme Prophylaxe Chemotherapie-induzierter Neutropenien: 1 Jahr Lonquex®

Umfangreiches Studienprogramm und Versorgungsforschung auf hohem Niveau

Das glycopegylierte G-CSF-Präparat Lipegfilgrastim (Lonquex®) ist zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Inzidenz febriler Neutropenien bei erwachsenen Patienten zugelassen, die wegen einer malignen Erkrankung (mit Ausnahme von CML und MDS) eine zytotoxische Chemotherapie erhalten (1). Dr. Norbert Marschner, Freiburg, gab einen Überblick zum umfangreichen Studienprogramm mit Lipegfilgrastim, und PD Dr. Christian Kurbacher stellte die vielversprechenden Interimsergebnisse aus der nicht interventionellen Studie (NIS) NADIR* zum Einsatz von Lipegfilgrastim in der klinischen Praxis vor.

"Das Lipegfilgrastim-Studienkonzept beinhaltet interventionelle und nicht interventionelle Studien, die ein breites Feld abdecken", berichtete Marschner, und stellte die einzelnen Studien vor:

In die Phase-IIIb-Studie AVOID sind ältere Patienten (≥ 65 Jahre) mit hochmalignen Lymphomen (aggressives B-Zell-NHL) unter R-CHOP-Therapie eingeschlossen. Es handelt sich um eine randomisierte Studie mit Lipegfilgrastim im Bereich Hämatologie. Verglichen wird in dieser Studie Pegfilgrastim mit Lipegfilgrastim. Marschner: "Hierbei handelt es sich um ein Höchststrisikokollektiv für eine Neutropenie, denn sowohl die maligne lymphatische Systemerkrankung per se als auch das Chemotherapie-Regime R-CHOP bergen ein erhebliches Neutropenierisiko. Zudem haben ältere Menschen bedingt durch die Schwächung des Immunsystems im Alter ein höheres Neutropenierisiko als jüngere".

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044276?term=AVOID+Lipegfilgrastim&rank=1> (Abrufdatum 04.12.2014)

Weitere 5 klinische Studien aus dem Bereich Mammakarzinom der Westdeutschen Studiengruppe, der GBG (German Breast Group) und der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Lipegfilgrastim.

Die Studie ADAPT TN, in die Patientinnen mit frühem triple-negativen Brustkrebs mit Lymphknotenbefall eingeschlossen werden, ist eine neoadjuvante, 2013 gestartete Substudie der seit 2012 laufenden Studie ADAPT. "Wichtigstes Ziel dieser Studie ist die Vernichtung der Mikrometastasen", hob Marschner hervor. Primärer Studienendpunkt ist das frühe Ansprechen (pathologische Komplettremission, pCR) auf nab-Paclitaxel/Carboplatin vs. nab-Paclitaxel/Gemcitabin und der Vergleich der pCR von Respondern und Non-Respondern. Bei diesen Chemotherapieschemata wird eine G-CSF-Prophylaxe nach AGO-Leitlinien empfohlen.

<http://www.wsg-online.com/cms/default.aspx?ID=387&LID=1610&CID=4> (Abrufdatum 04.12.2014)

Die Studie WSG PROTROCA der Westdeutschen Studiengruppe untersucht eine primäre und eine sekundäre Prophylaxe mit Lipegfilgrastim bei Mammakarzinom-Patientinnen unter dosisdichter Chemotherapie. "Entscheidend für die Heilungschancen ist die Einhaltung der Chemotherapie in geplanter Dosisintensität ohne Therapieunterbrechungen", betonte Marschner. Geplant sind zwei Studiengruppen. In die erste Gruppe werden 400 Patientinnen eingeschlossen, die eine primäre Prophylaxe mit Lipegfilgrastim erhalten, und in die zweite Gruppe 150 Patientinnen, die eine sekundäre Lipegfilgrastim-Prophylaxe erhalten, wenn im 1. Zyklus bzw. vorausgegangenen Zyklus eine hohe Hämatotoxizität mit Neutropenie Grad IV oder eine Infektion aufgetreten sind.

Die GBG hat mit GeparOcto eine Phase-III-Studie aufgelegt, in der neo-adjuvant zwei dosisdichte Regime (Epirubicin/Paclitaxel/Cyclophosphamid vs. Paclitaxel/liposomales Doxorubicin/Carboplatin) bei Patientinnen mit Mammakarzinom und hohem Neutropenierisiko geprüft werden. In dieser Studie ist eine primäre Prophylaxe mit G-CSF obligat. Die Rekrutierung hat noch nicht begonnen. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02125344> (Abrufdatum 04.12.2014)

Ältere Patientinnen (> 70 Jahre) werden in die neoadjuvante Phase-III-Studie ADAPT Elderly eingeschlossen. "Ältere Patienten haben ein weniger regenerationsfähiges Knochenmark", bemerkte Marschner. Dadurch treten längere Neutropeniephasen auf und das Risiko neutropener Infektionen steigt. Ein weiteres Risiko in dieser Gruppe sind die häufigen Komorbiditäten, sodass eine Neutropenieprophylaxe mit G-CSF nach Leitlinien dringend empfohlen wird. <http://www.wsg-online.com/cms/default.aspx?ID=387&LID=1614&CID=4&ca=20141017101825> (Abrufdatum 04.12.2014)

Ein innovatives Studienkonzept hat die Phase-III-Studie DETECT III, in die Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen sind. Im Blut wird nach zirkulierenden Tumorzellen (CTC) gefahndet, und ganz gezielt eine Chemotherapie eingesetzt. Je nach Aggressivität der Chemotherapie ist ein G-CSF-Support erforderlich. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01619111> (Abrufdatum 04.12.2014)

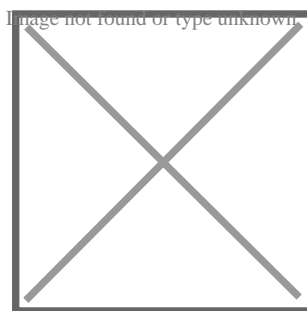


Abb. 1: Studienkonzept Teva Oncology Germany.

Versorgungsforschung auf hohem Niveau

Die NIS NADIR ist ein Projekt der Versorgungsforschung, in die 1.500 Patienten mit unterschiedlichen Entitäten eingeschlossen werden. Die Studie startete 12/2013 und ist mit mehr als 200 geplanten Studienzentren sehr breit gestreut. Zur Verbesserung der Datenqualität werden von jedem Patienten 20% aller einschlägigen Daten und elektronischen Patientenbögen persönlich durch ein Monitoring-Board überprüft. "Dies zeigt das sehr hohe Niveau dieses Projekts und entspricht dem Standard einer klinischen Studie", so Marschner. Erfasst werden

tumorrelevante demographische und anamnestische Daten, Tumorcharakteristika, Komorbiditäten, systemische Behandlungen sowie die Gabe von Lipegfilgrastim. Es gibt keine Therapievorgaben.

Erfasst wird, wann und in welchen Indikationen Lipegfilgrastim eingesetzt wird sowie die Häufigkeit der febrilen Neutropenie. Die Erfassung von Komorbiditäten ist eine der großen Stärken dieser Studie, sagte PD Christian Kurbacher, Bonn. Häufig würden in klinischen Studien die Komorbiditäten, die bei der Beurteilung des Neutropenierisikos immer noch unterschätzt werden, nicht oder nur unzureichend abgebildet. Ein weiterer Fokus liegt darauf, an welchem Tag der Chemotherapie Patienten mit G-CSF behandelt werden. Damit der Patient deswegen nicht erneut ins Zentrum kommen muss, besteht die Möglichkeit der Selbstinjektion von Lipegfilgrastim. Erfasst wird auch das Feedback der Patienten zur Selbstinjektion, wenn diese vorgenommen wurde.

Zwei Drittel der Hochrisiko-Patienten sind ausreichend versorgt

In der Interimsanalyse, über die PD Dr. Kurbacher berichtete, wurden 224 Patienten erfasst (1). Die Mehrzahl der Patienten hatte ein Mammakarzinom (46%), gefolgt von Lungenkrebs (12,6%) und NHL (10,7%). Der Rest verteilte sich auf andere Entitäten (Prostata-, Ovarial-, Pankreaskarzinom u.a.). Die meisten Patienten (67%) wiesen mindestens eine Komorbidität auf. 68,8% der Patienten mit einem > 20%igen Neutropenierisiko erhielten ebenfalls eine Primärprophylaxe. Genau so viele Patienten aus der mittleren Risikogruppe (69%) erhielten eine Primärprophylaxe. Das heißt gleichzeitig, dass knapp ein Drittel der Patienten mit hohem Neutropenierisiko keine Primärprophylaxe erhielten und nicht leitliniengerecht behandelt wurden. Nur 3 Patienten (1,3%) entwickelten eine febrile Neutropenie. "Dies ist ein interessantes Ergebnis", so Kurbacher, „da dieser geringe Anteil auch im Rahmen der Zulassungsstudien beobachtet wurde und bei diesem Patientenkollektiv im klinischen Alltag - mit höherem Anteil an alten und komorbiden Patienten - mehr Komplikationen zu erwarten gewesen wären. Da ein Großteil der Patienten aus dem klinischen Alltag in den klinischen Studien nicht erfasst sind, z.B. wegen Alter oder Komorbiditäten, würden noch viel mehr Beobachtungsstudien benötigt, die so hochwertig überwacht werden, damit diese auch in Leitlinien Berücksichtigung finden“, sagte er.

Häufigste Nebenwirkungen von G-CSF-Präparaten sind Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (Knochenschmerzen und Myalgie). Sie sind generell von leichter bis mittelstarker Ausprägung und reversibel. Die Intensität nimmt in der Regel in den ersten 3 Tagen zu. Bei den meisten Patienten können die Schmerzen mit Standard-Analgetika über 5-8 Tage beherrscht werden. Als wichtigste Ursache wird die Ausdehnung des Knochenmarks diskutiert.

PD Dr. Kurbacher betonte den großen Einfluss einer G-CSF-Prophylaxe auf die Prognose der Patienten: So leben Patienten mit malignen Erkrankungen im Frühstadium länger, wenn die Initialbehandlung mit der geplanten Dosisintensität und -dauer ohne Kompromisse durchgeführt werden kann. Nach den Ergebnissen von 61 randomisierten Vergleichsstudien mit Chemotherapie mit und ohne G-CSF ist bei Patienten mit G-CSF-unterstützter, insbesondere dosisdichter Chemotherapie die Gesamtmortalität reduziert. Der größte Einfluss wurde bei Patienten mit dosisdichten Regimen beobachtet, die Reduktion der Gesamtmortalität war bei Lymphompatienten und Lungenkrebspatienten am größten. Deshalb sollten die verschiedenen Ursachen, welche die Dosisintensität gefährden könnten, schon im Vorfeld verhindert werden, schloss Kurbacher.

**Teva-Pressegespräch: „Ein Jahr Lonquex® - Update“ im Rahmen der 11. AIO-Herbstkongress,
Hamburg, 15. November 2014**

Mit freundlicher Unterstützung der Teva GmbH

Literaturhinweise:

(1) Fachinformation Lonquex® 04/2014

(2) Kurbacher C et al. Oncol Res Treat 2014;37 (suppl 5):1-332 (DOI:10.1159/000368945).

** a non-interventional study on the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia using lipegfilgrastim*