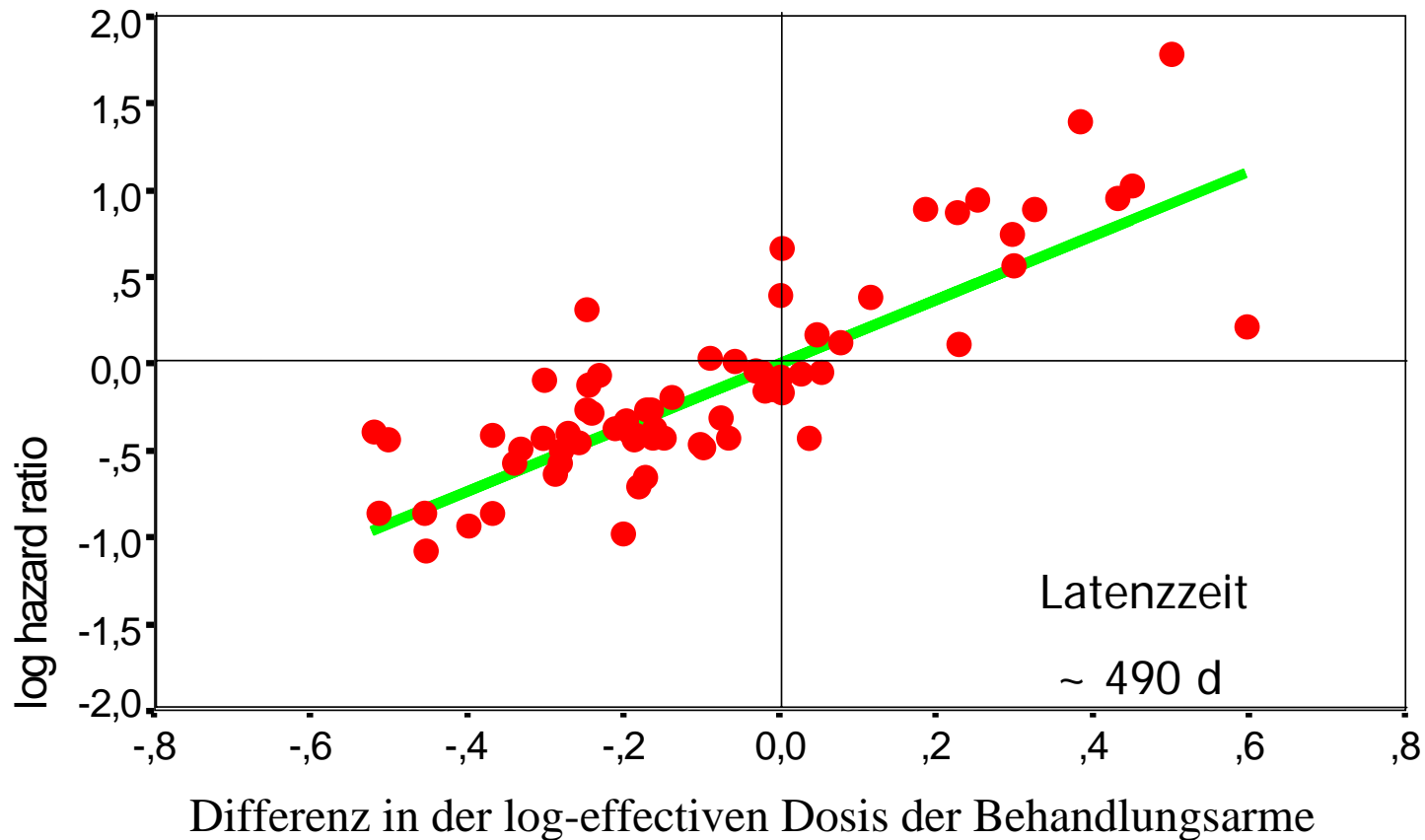


Modellbasierte Studienplanung zur Chemotherapie von Lymphomen - Anwendungen und Studienresultate

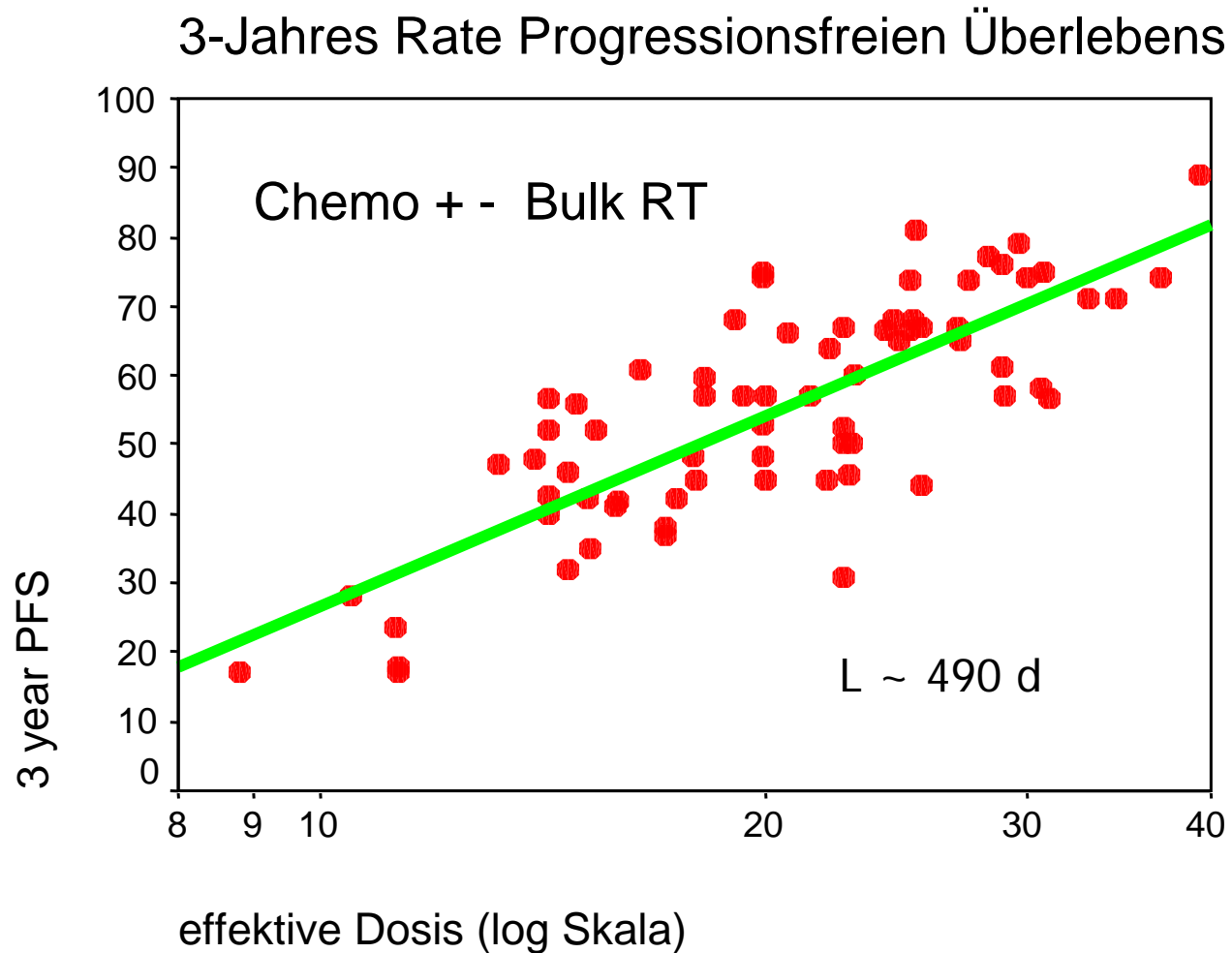
Markus Loeffler, Dirk Hasenclever
IMISE, Leipzig

Hodgkin Lymphom Erstbehandlung

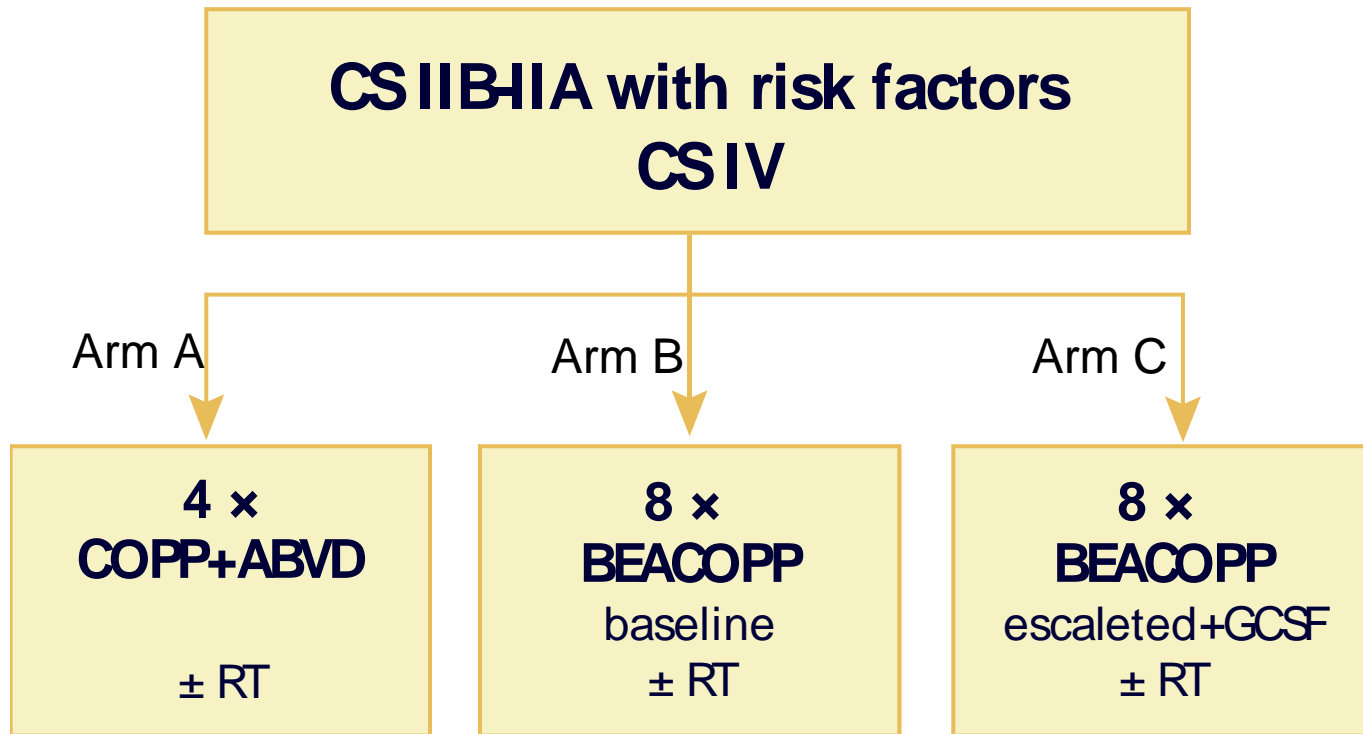
Metaanalyse von 68 randomisierten Studien bei Hodgkin Lymphom



Beziehung zwischen log-effektiver Dosis und - Krankheitsfreiheit



HD9 Studiendesign der GHSG



Geschätzte effektive Dosen ausgewählter Chemotherapien beim Hodgkin Lymphom

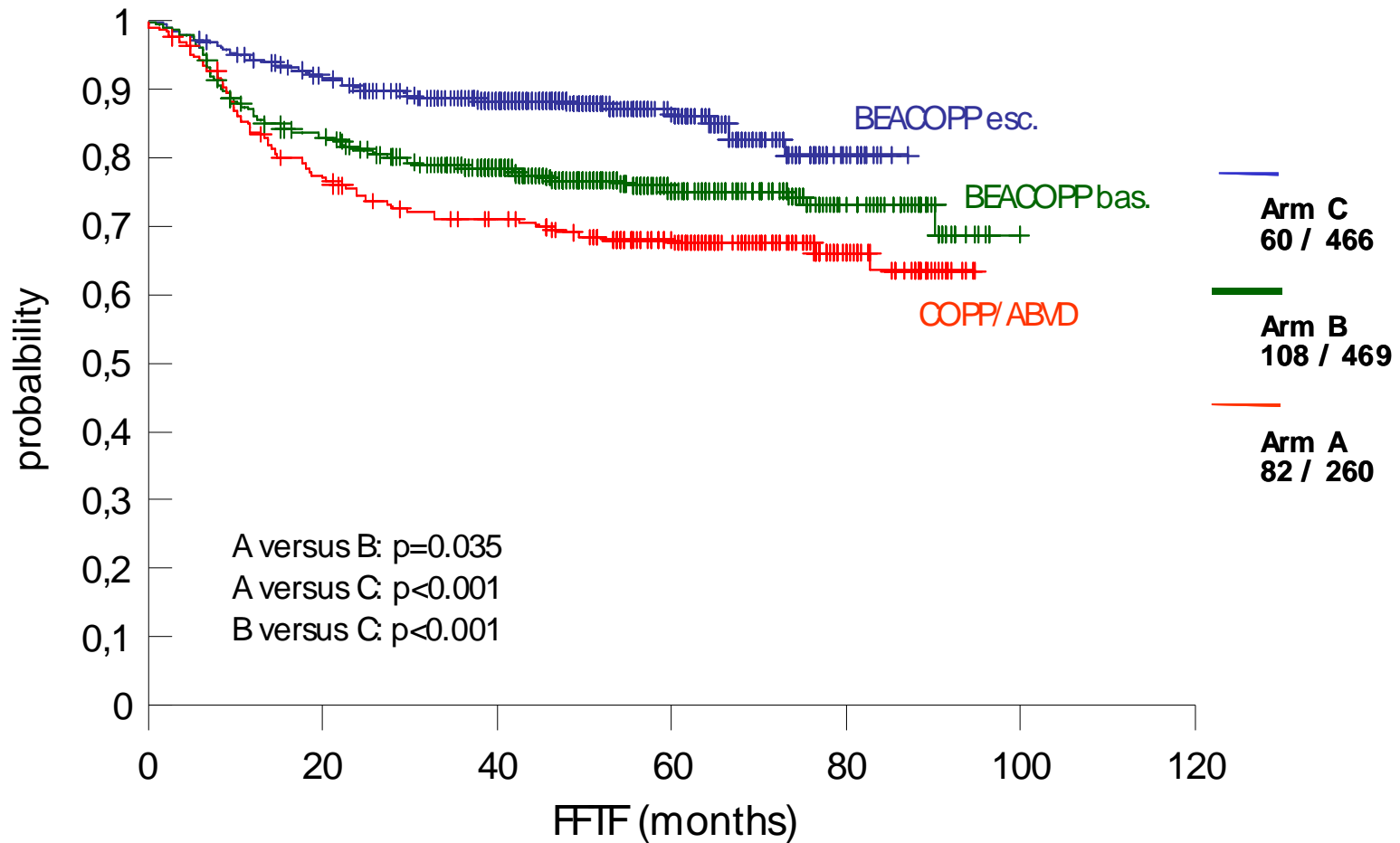
	Gesamtdosen	Effektive Dosen
■ 4 (COPP-ABVD)	32	22,0
■ BEACOPP-baseline	37	27,5
■ BEACOPP-escalated	47	37

Vorhergesagter Unterschied: ca 15% in krankheitsfreiem Überleben

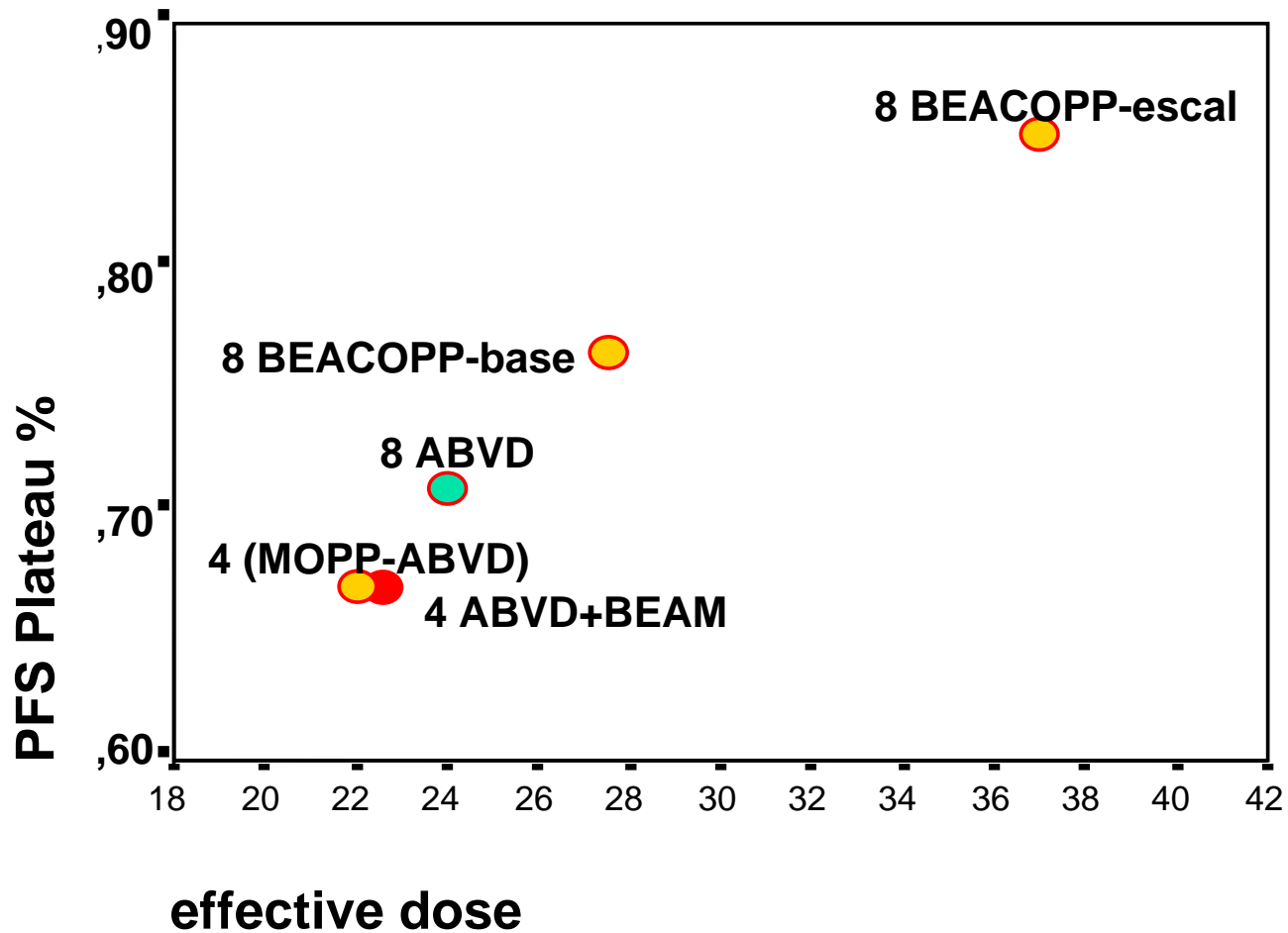
Fortgeschrittenes Hodgkin Lymphom

Event Free Survival

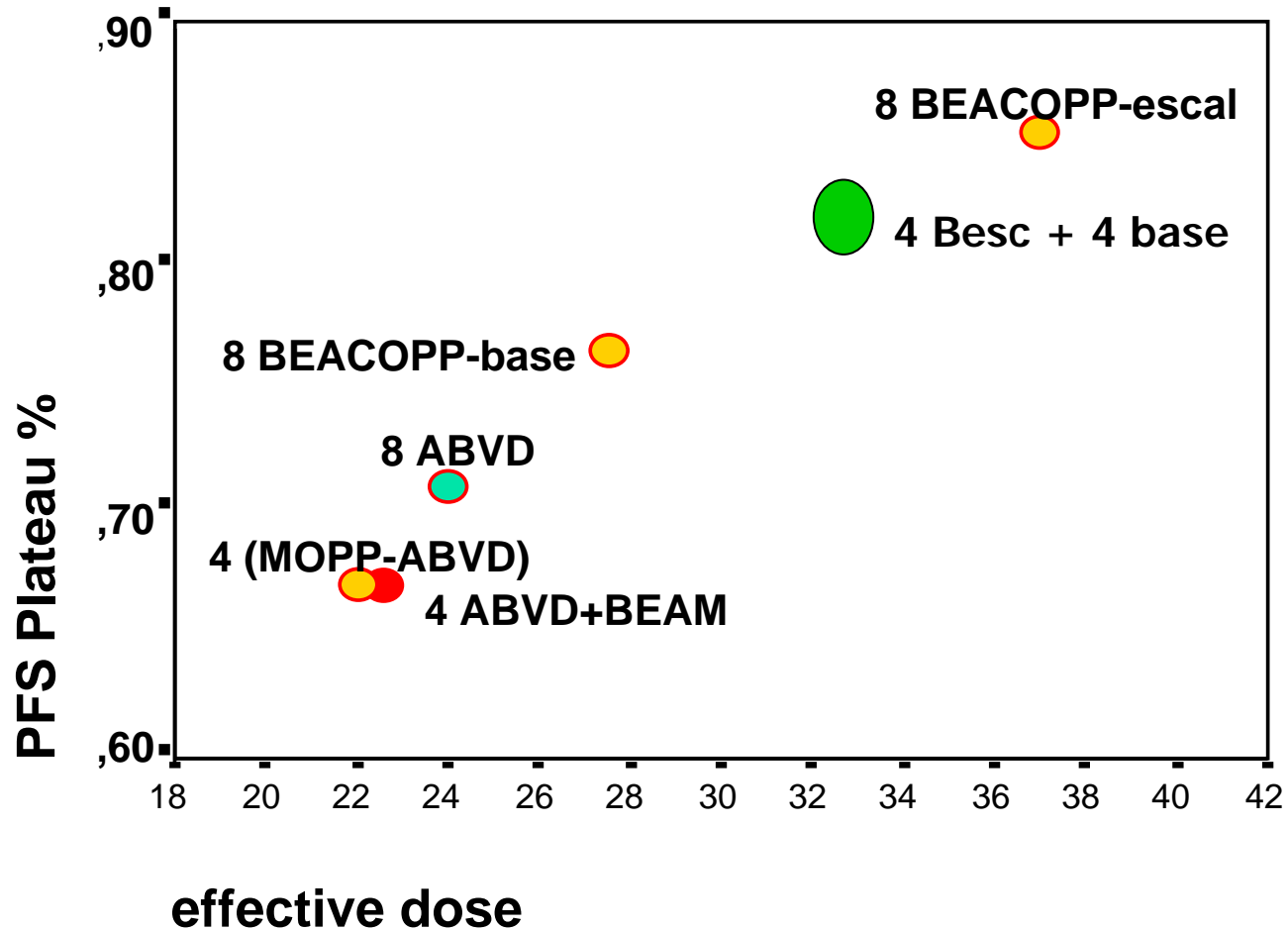
(Diehl, Loeffler et al NEJM 2003)



Dosis – Wirkungs - Beziehung



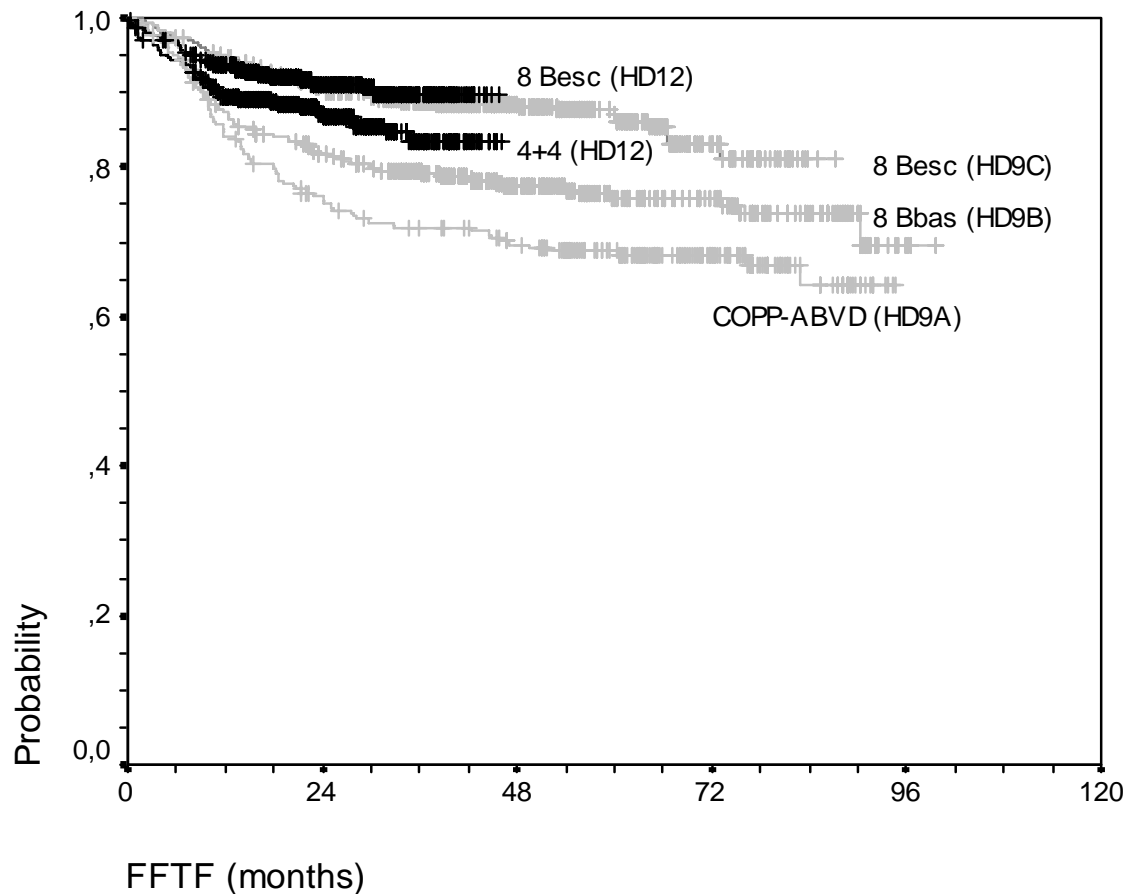
Vorhersagen



HD12 –Studie-GHSG

4 Zyklen eskaliert + 4 Zyklen basisdosiert

EFS-wie vorhergesagt !!

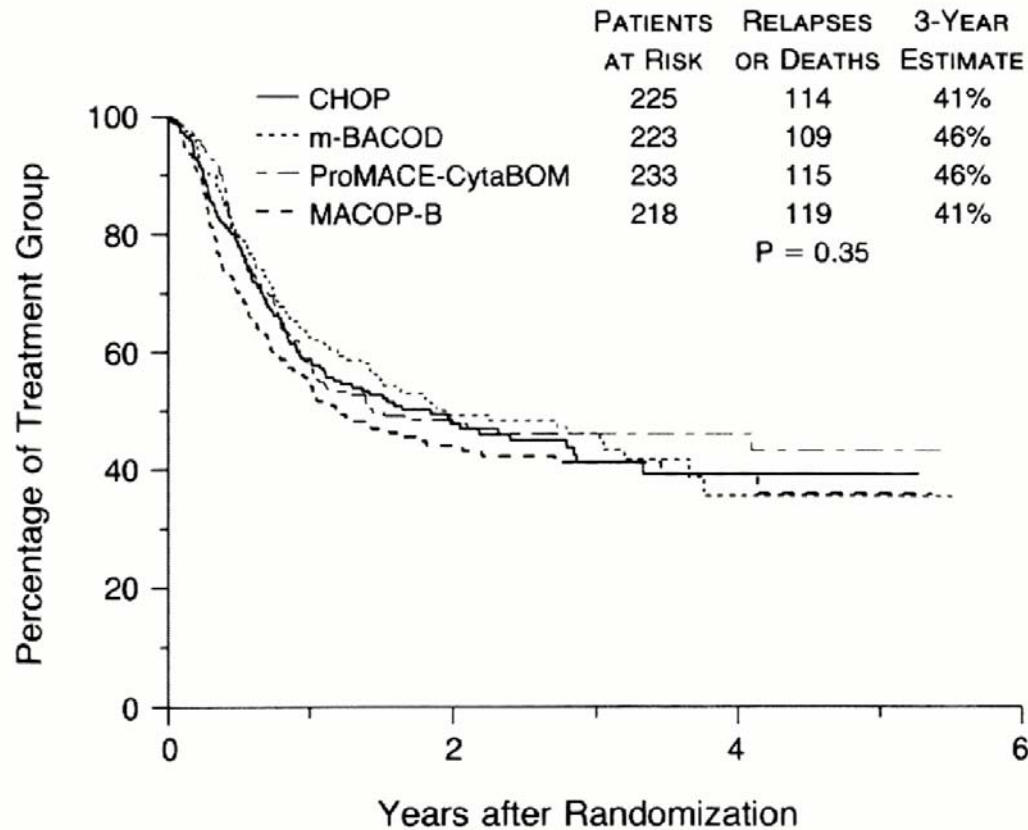


Schlussfolgerungen für Hodgkin Lymphome

- **Das effektive Dosismodell ist erfolgreich für HL**
- **Moderate Dosissteigerung konventioneller Chemotherapie ist wirksam**
- **Hochdosischemotherapie lässt keine zusätzlichen Vorteile erwarten**

Aggressive Non Hodgkin Lymphome

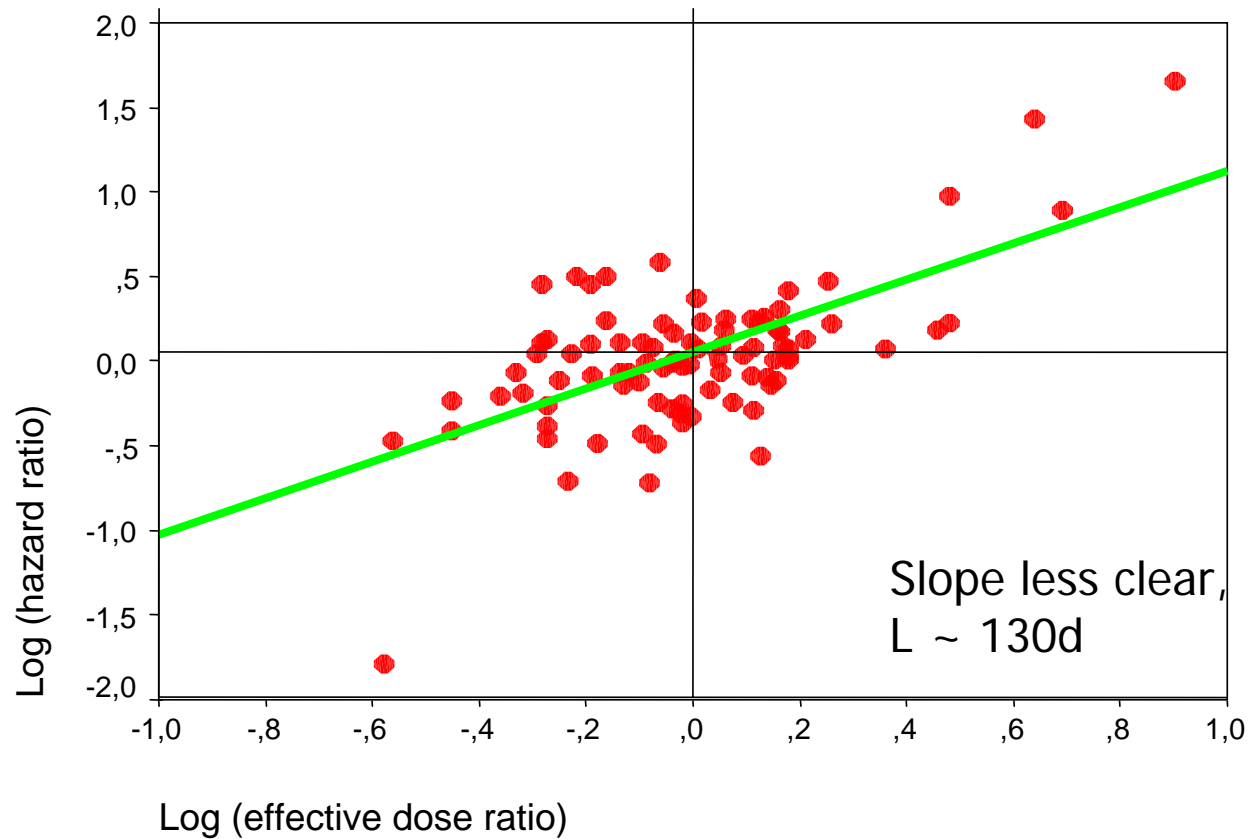
SWOG-Trial für aNHL Fisher et al (NEJM 1993)



CHOP-21
ist der Standard
In den 90ern

Unter 50%
Heilungsrate

Metaanalyse von 78 RCTs bei aNHL



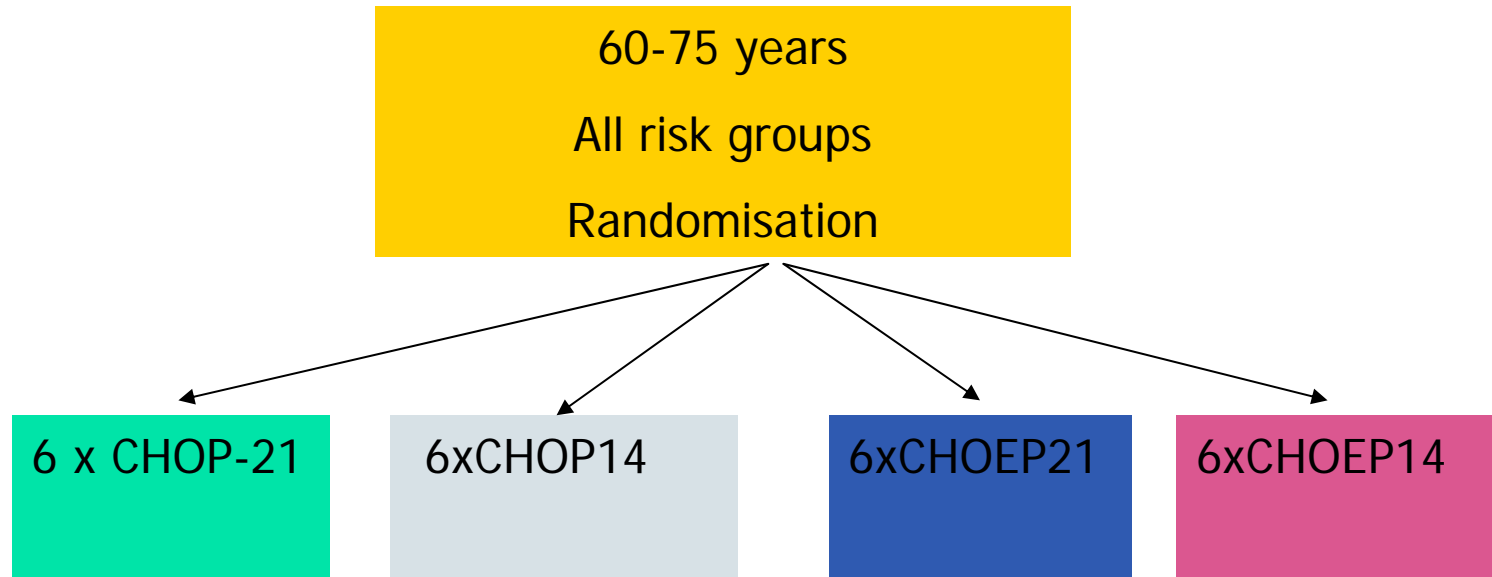
Schwierigkeiten bei der Metaanalyse der RCTs für aNHL

- Toxizität bei älteren Patienten kompromittiert die Chemotherapieeffekte
- Gewichtsschätzer bei vielen Substanzen ungenau
- aNHL ist keine homogene Krankheit

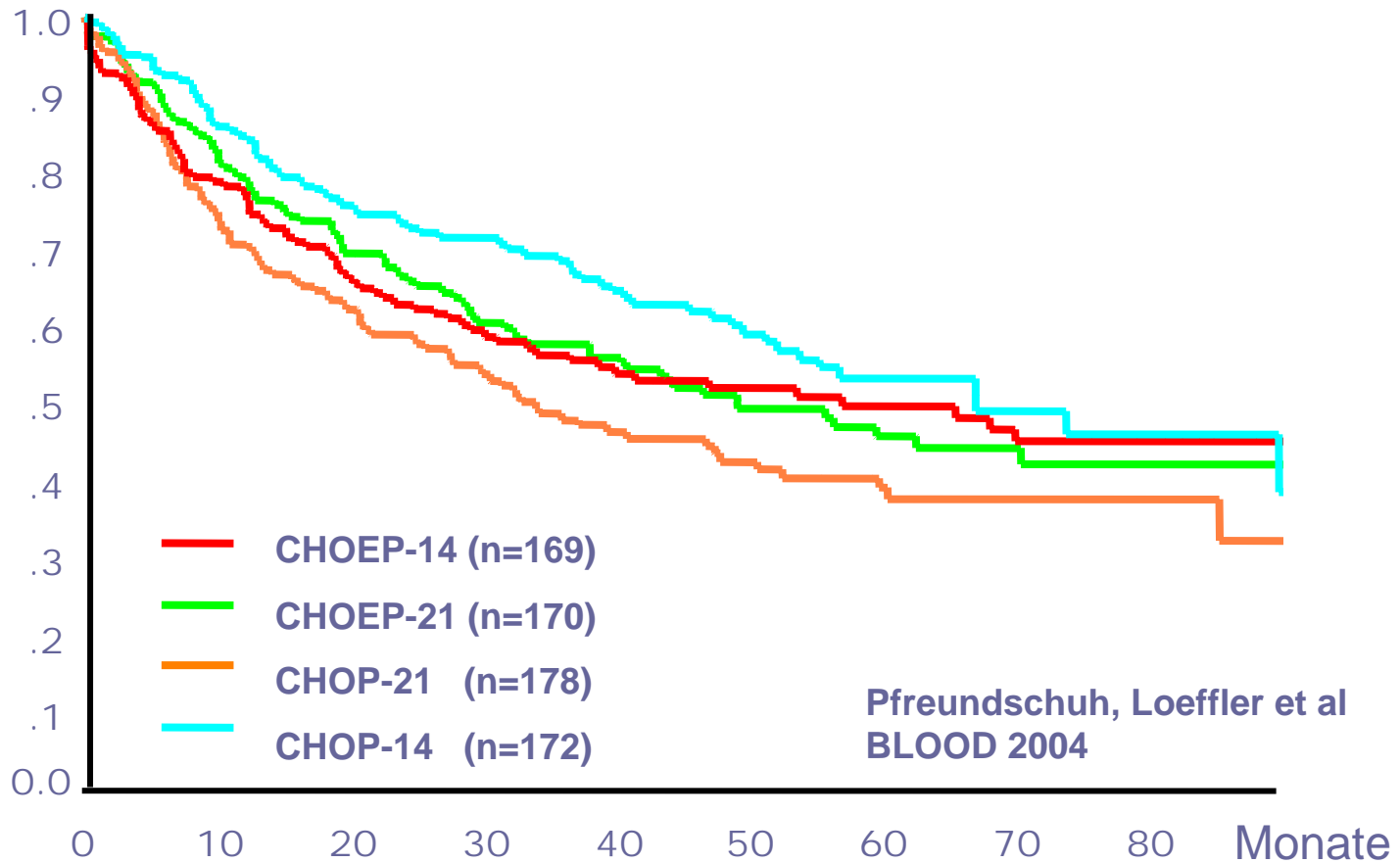
Schlussfolgerung aus der Metaregression

- Die verfügbare Evidenz ist indikativ für eine moderate und relevante Beziehung effektiver Dosis mit dem Langzeitoutcome
- Die Substanzen im CHOP + Etoposide scheinen am wirksamsten
- **Modellvorhersagen für Verbesserungen:**
 - **Hinzunahme von Etoposid**
 - **Verkürzung der Therapieintervalle von 21 auf 14 Tage**

NHL-B2 Studie der Deutschen NHL Studiengruppe Pfreundschuh, Loeffler et al BLOOD 2004



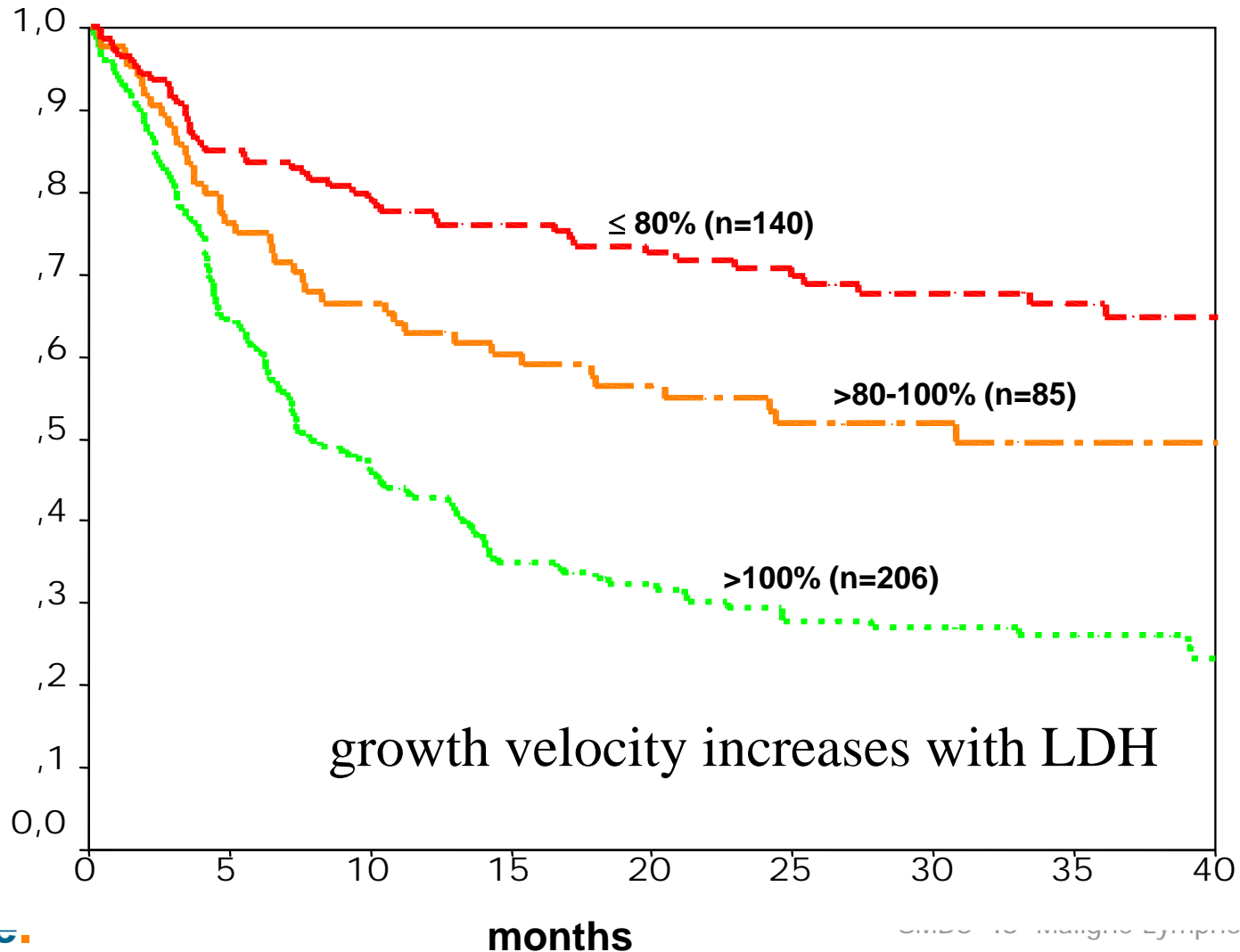
Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome NHL-B2-Studie (Patienten > 60 Jahre) Gesamtüberleben



NHL-B-Trial

Patients > 60 years (n=456)

Time to Event als Funktion der LDH

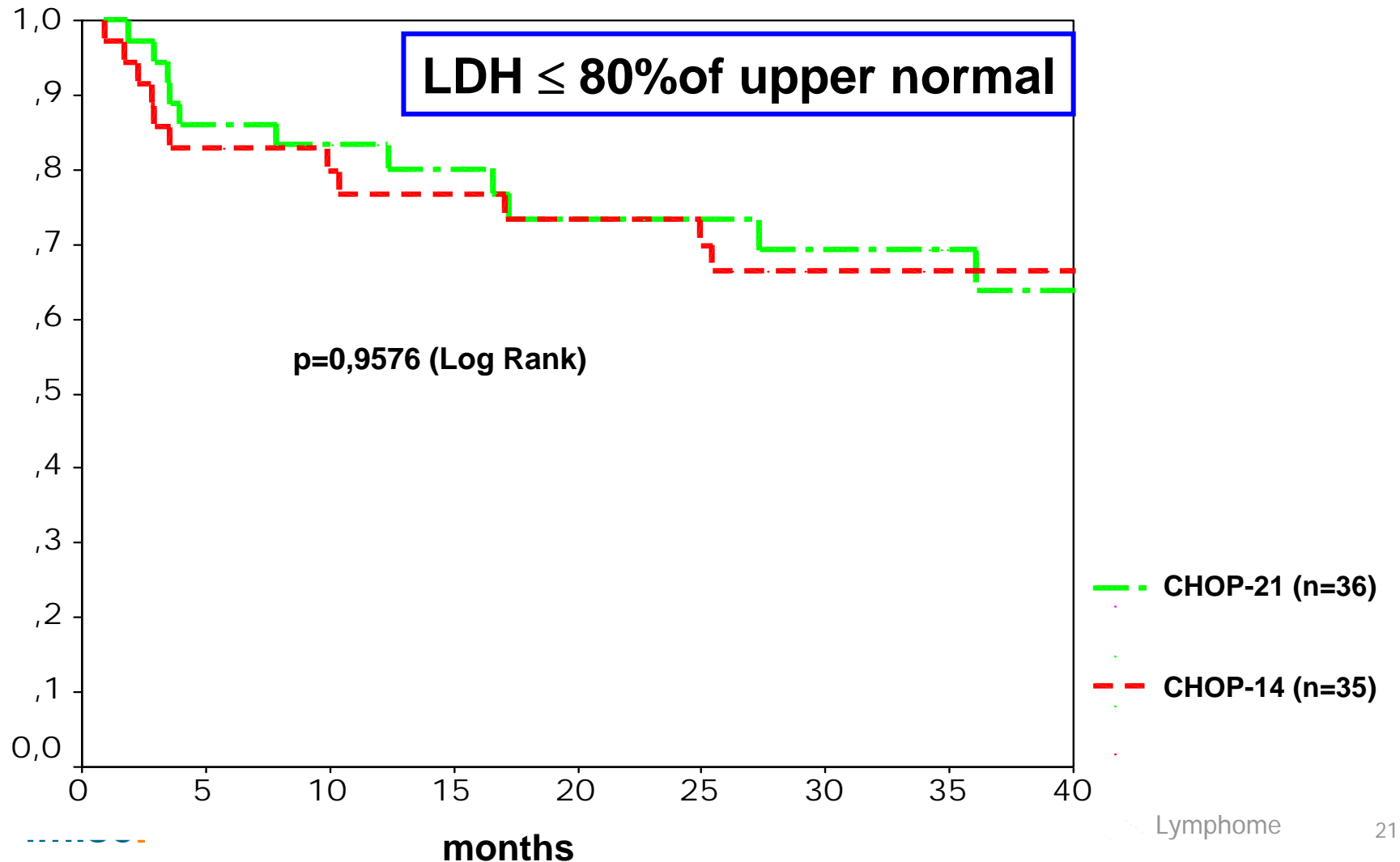


Vorhersage für die Effekte der Intervallverkürzung bei NHL-B2

Risk groups	Latency times Slope parameter	Delta EFS
Low Risk group	$L \sim 264d, g=0.26$	+ 3%
High Risk group	$L \sim 66d, g=0.5$	+ 13%
Overall	$L \sim 132d, g = 0.37$	+ 10%

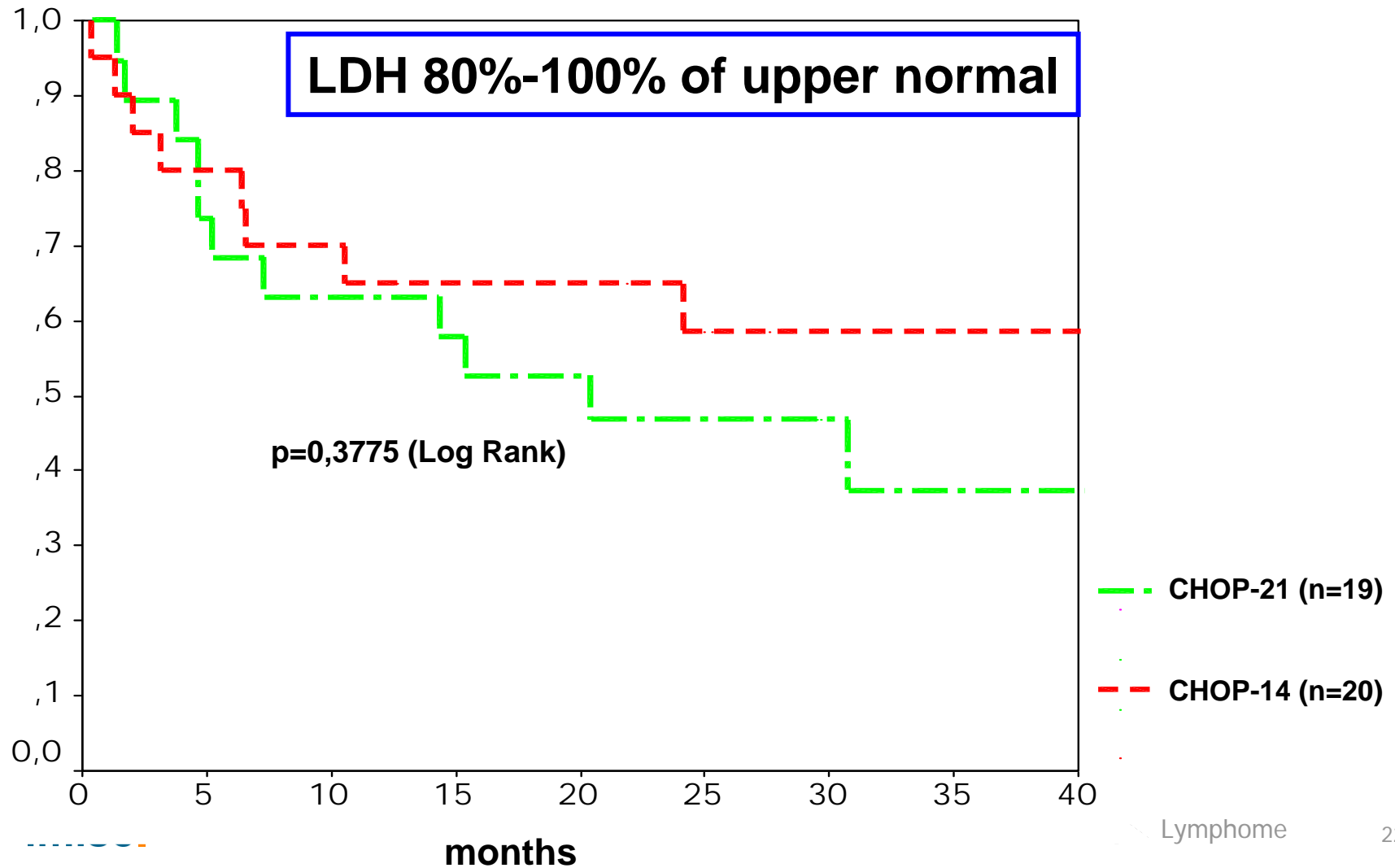
NHL-B trial in Patients > 60 years

Time to event



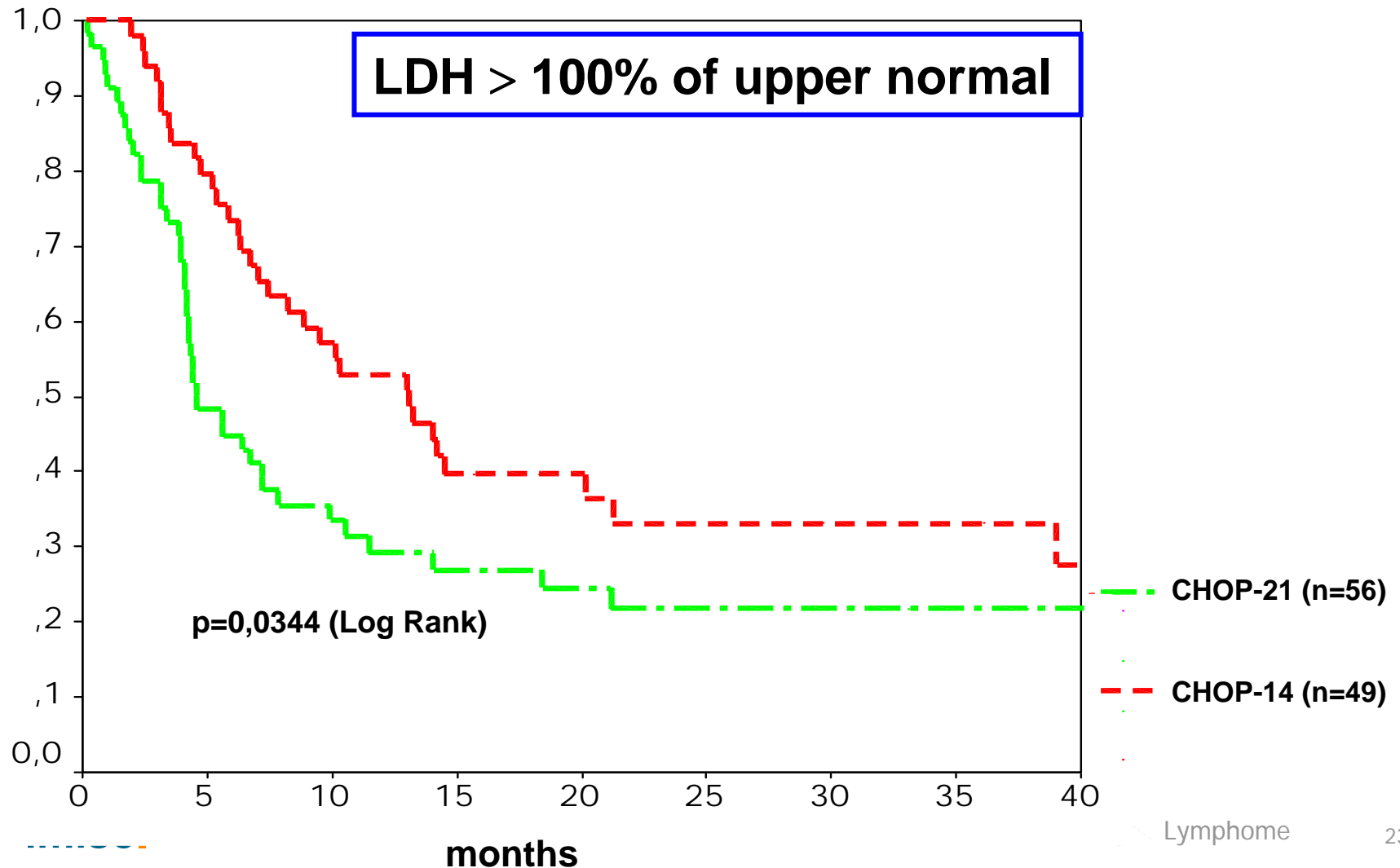
NHL-B trial in Patients > 60 years

Time to event



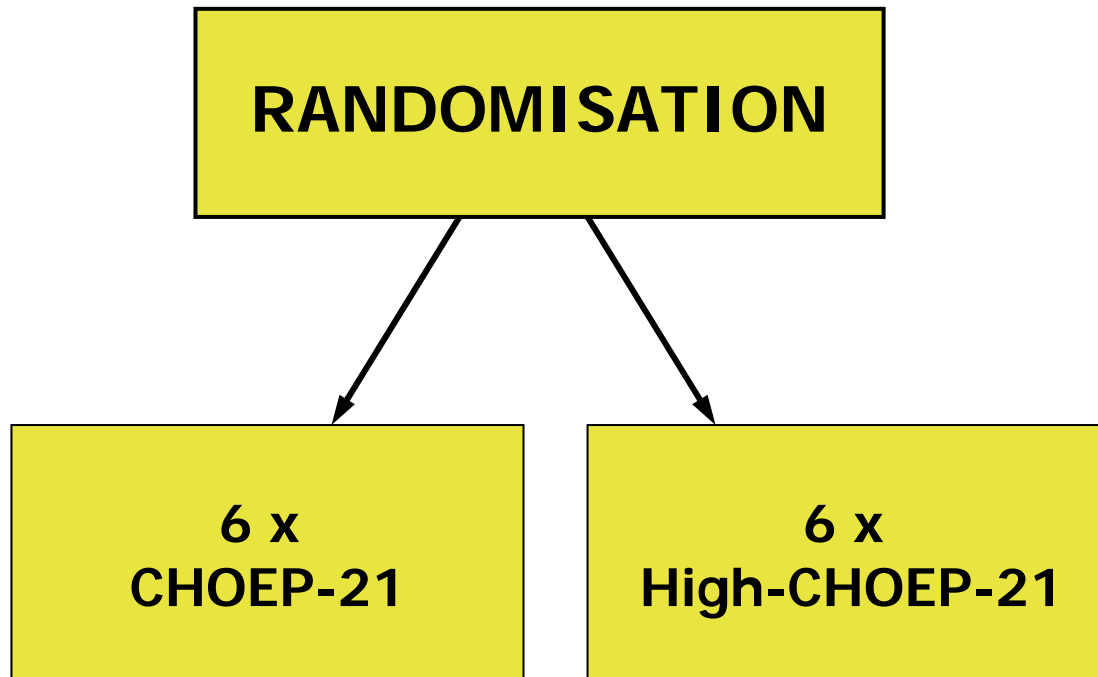
NHL-B trial in Patients > 60 years

Time to event



Schwierigkeiten des effektiven Dosismodells bei aNHL

High-CHOEP-21 – Trial age 18 - 60 ; IPI 0,1



High-CHOEP-21 – Trial age 18 - 60 ; IPI 0,1

Dosing

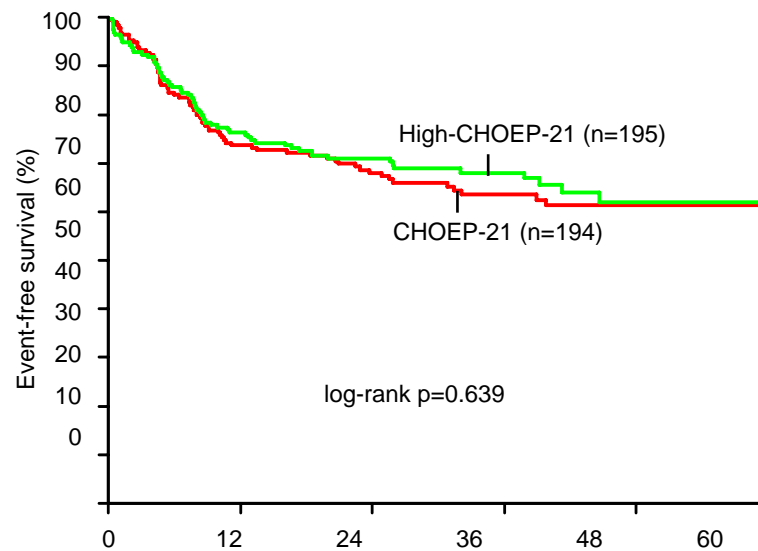
	CHOEP-21		High-CHOEP-21
C	750 mg/m ² i.v. d1	C	1400 mg/m ² i.v. d1
H	50 mg/m ² i.v. d1	H	32,5 mg/m ² i.v. d1+2
O	2 mg i.v. d1	O	2 mg i.v. d1
E	100 mg/m ² i.v. d1-3	E	175 mg/m ² i.v. d1-3
P	100 mg p.o. d1-5	P	100 mg p.o. d1-5

**EDModel Predicted
difference**

~ 8% in EFS

High-CHOEP-Studie Pat 18 – 60, low risk

Event Free Survival



Schlussfolgerung für aNHL

Das effektive Dosismodell funktioniert bzgl der zeitlichen Kinetik bei aNHL

Aber die Verbesserung durch Dosissteigerung konnte nicht im vorhergesagten Ausmaß gefunden werden

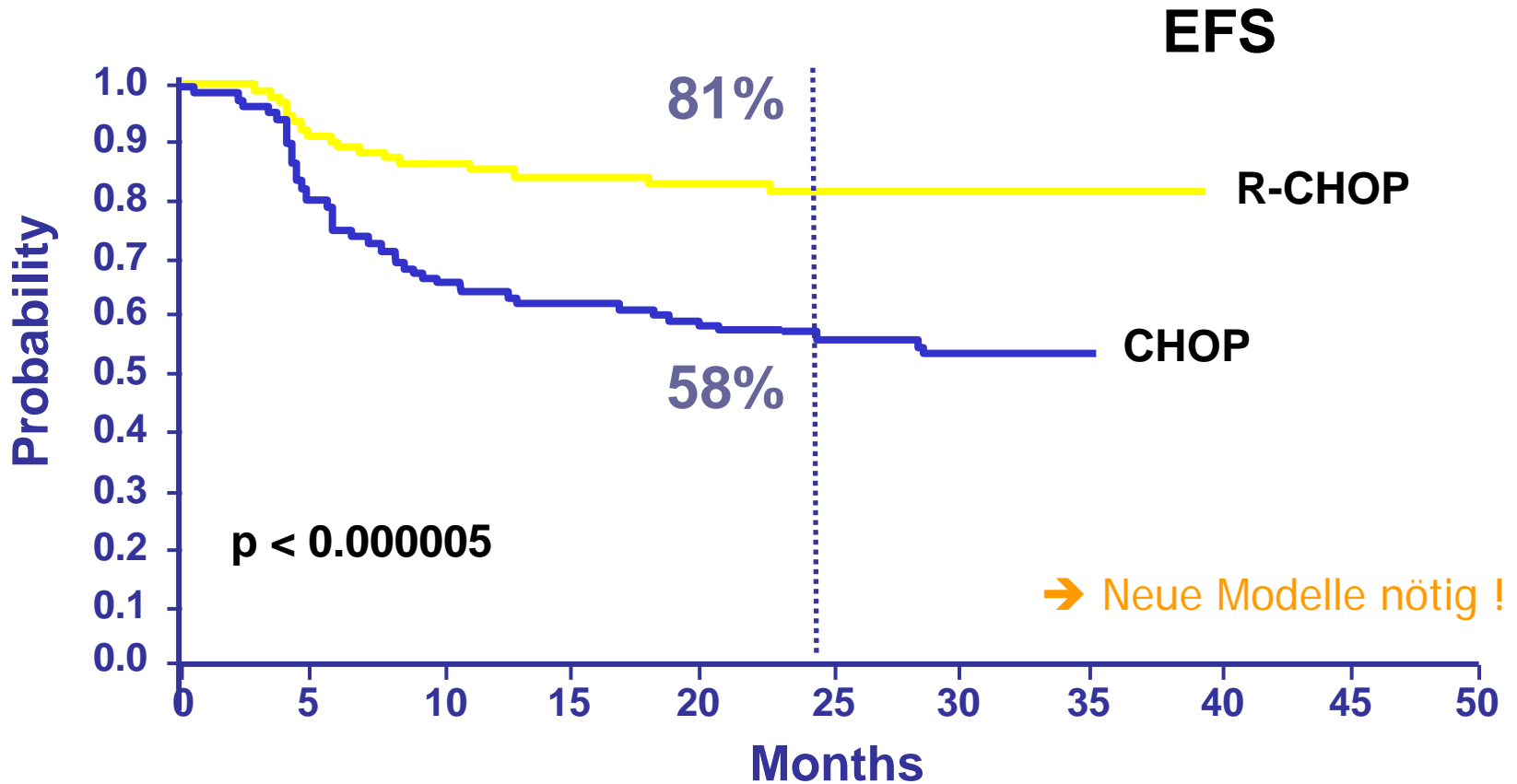
Mögliche Ursachen:

- Nichtlinearitäten in der Dosiswirkungskurve ?
- Frühe Therapie bedeutsamer als spätere?
- Tumorheterogenität, Unempfindlichkeiten in Teilkollektiven

Kombinationstherapie

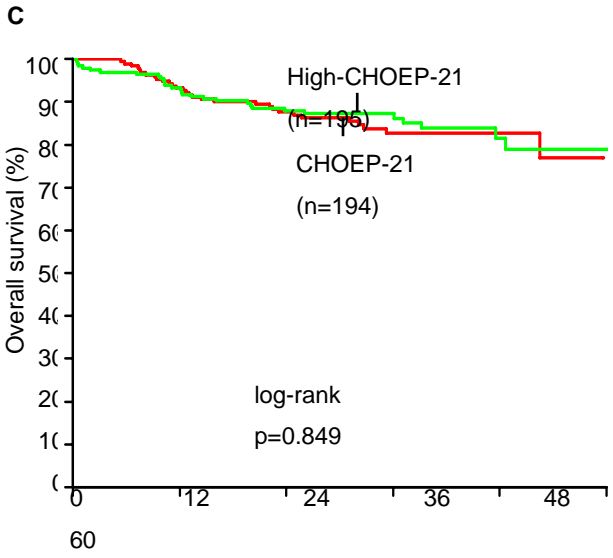
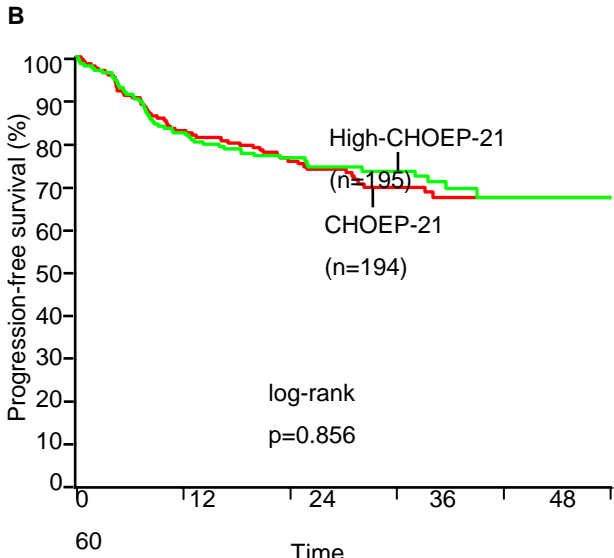
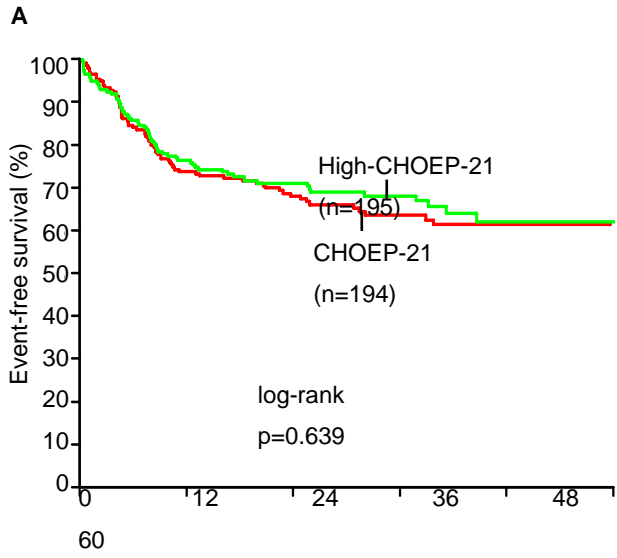
Chemotherapie mit Anti-B-Zell-Antikörper Rituximab

Pfreundschuh, Loeffler et al (Lancet Oncol 2006)



Danke

(A) event-free survival, (B) progression-free survival, (C) overall survival of 389 patients, assigned to CHOEP (n=194) or High-CHOEP (n=195)



Numbers at risk

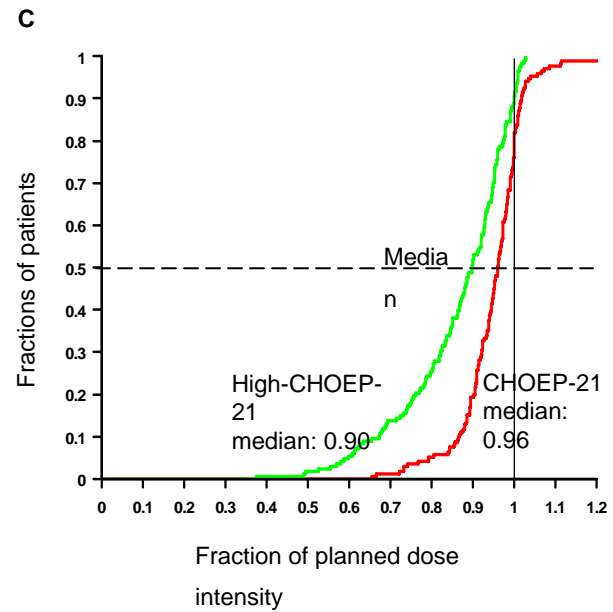
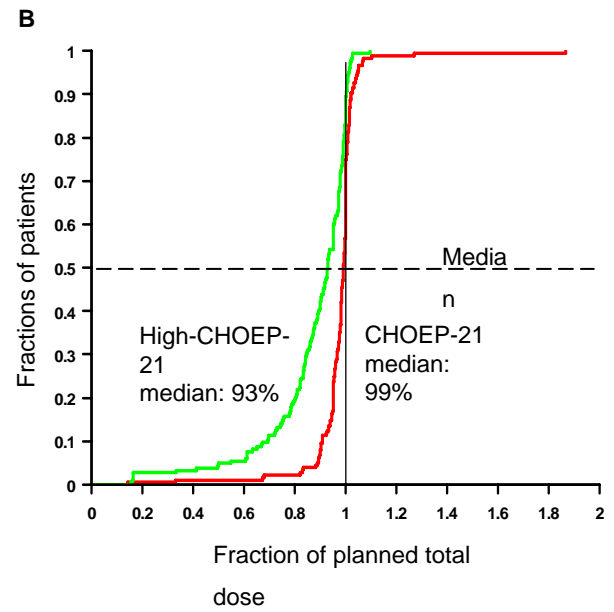
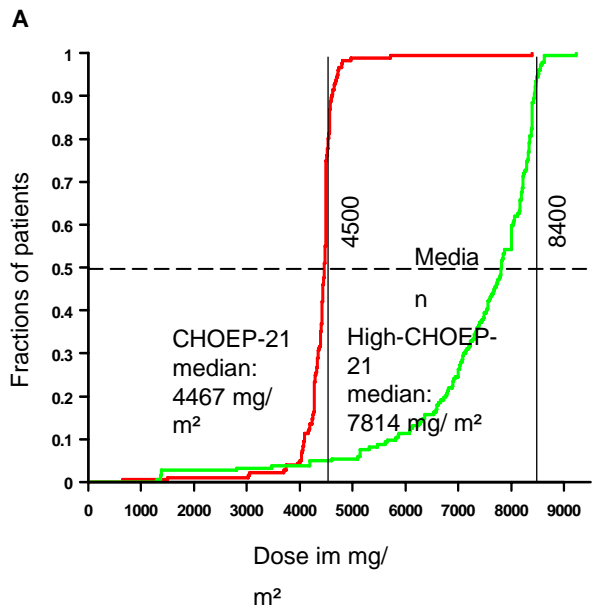
	0	12	24	36	48
CHOEP:	143	108	67	22	0
High-CHOEP:	147	112	65	22	1

	0	12	24	36	48
CHOEP:	158	119	73	25	0
High-CHOEP:	158	121	71	25	1

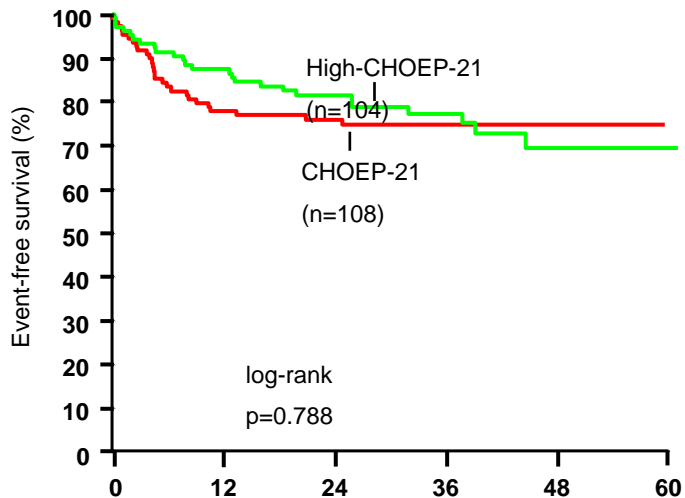
	0	12	24	36	48
CHOEP:	179	137	85	32	0
High-CHOEP:	181	140	85	32	2

Cyclophosphamid

e

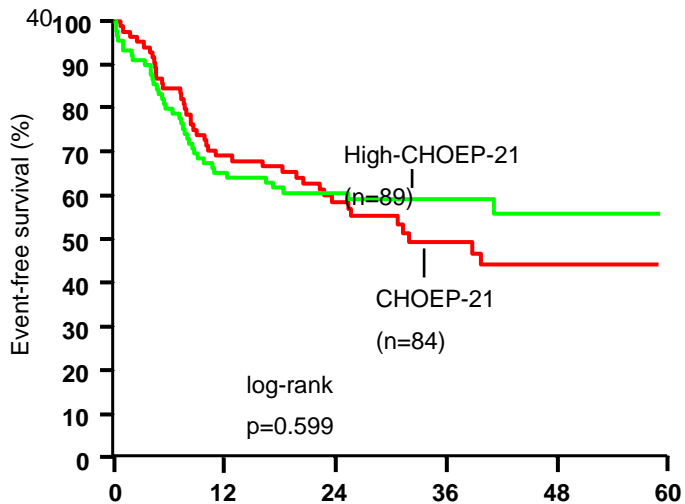


A



Numbers at risk IPI=0

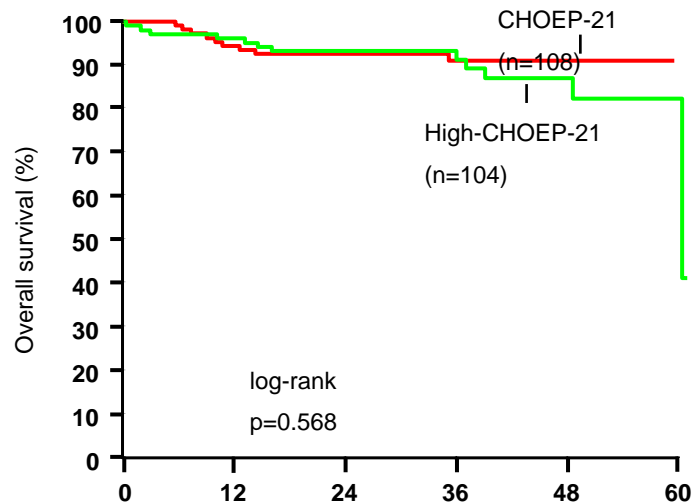
CHOEP-21:	84	66
47	17	0
High-CHOEP-21:	80	70



Numbers at risk IPI=1

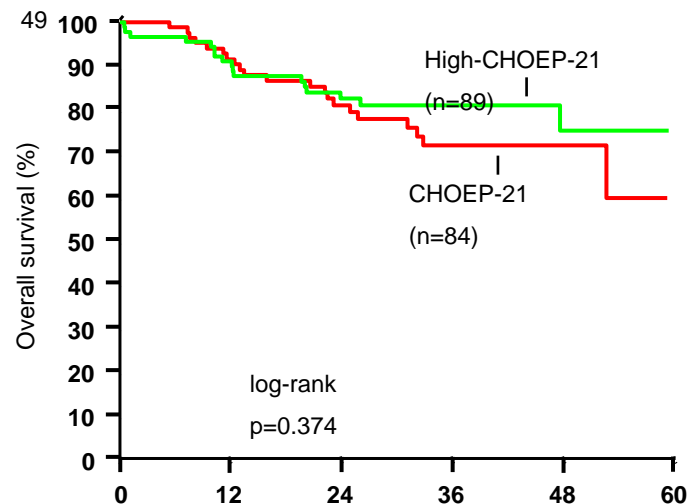
CHOEP-21:	58	41
20	5	0
High-CHOEP-21:	58	42
25	9	0

B



Numbers at risk IPI=0

CHOEP-21:	101	81
57	21	0
High-CHOEP-21:	80	81



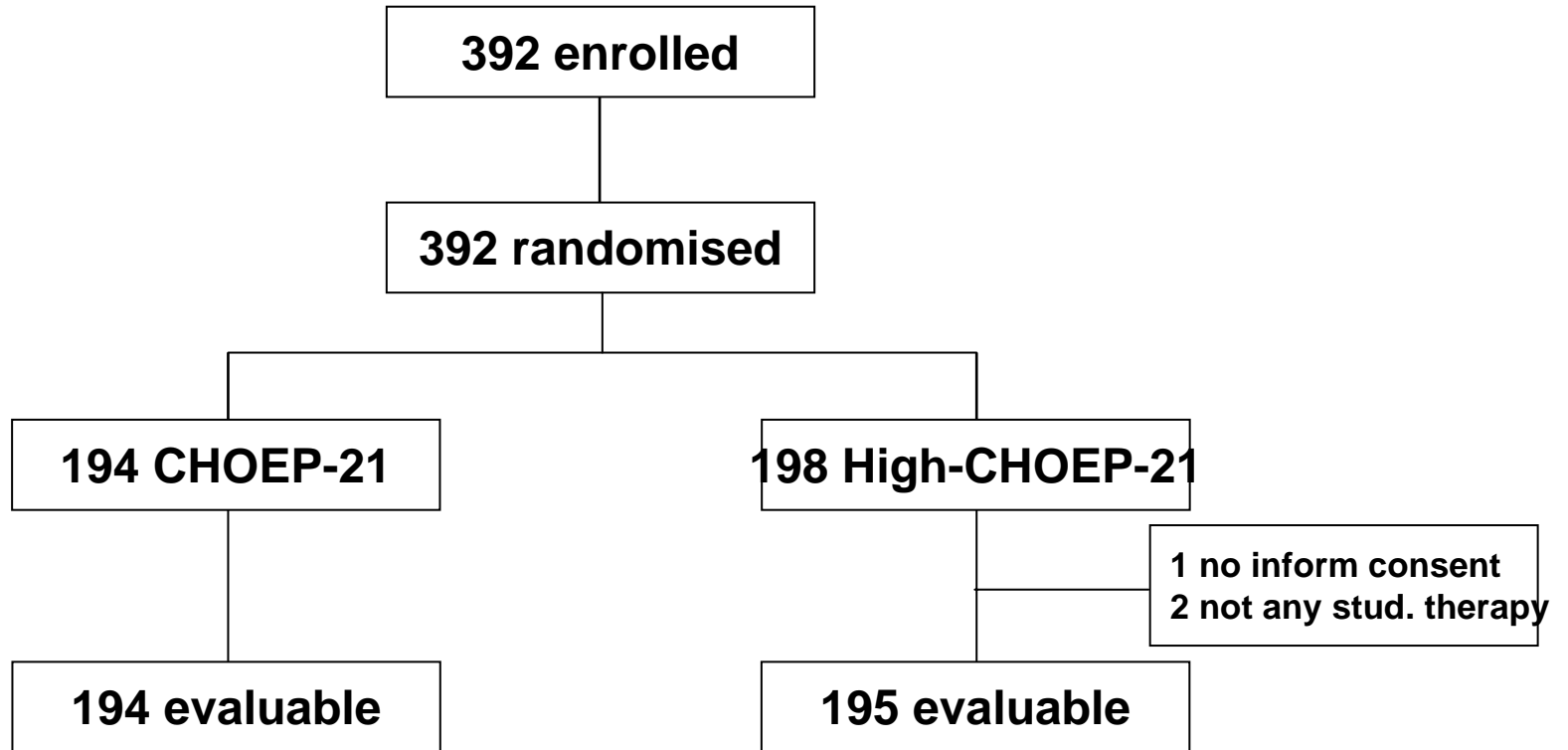
Numbers at risk IPI=1

CHOEP-21:	76	55
28	11	0
High-CHOEP-21:	81	58
35	12	0

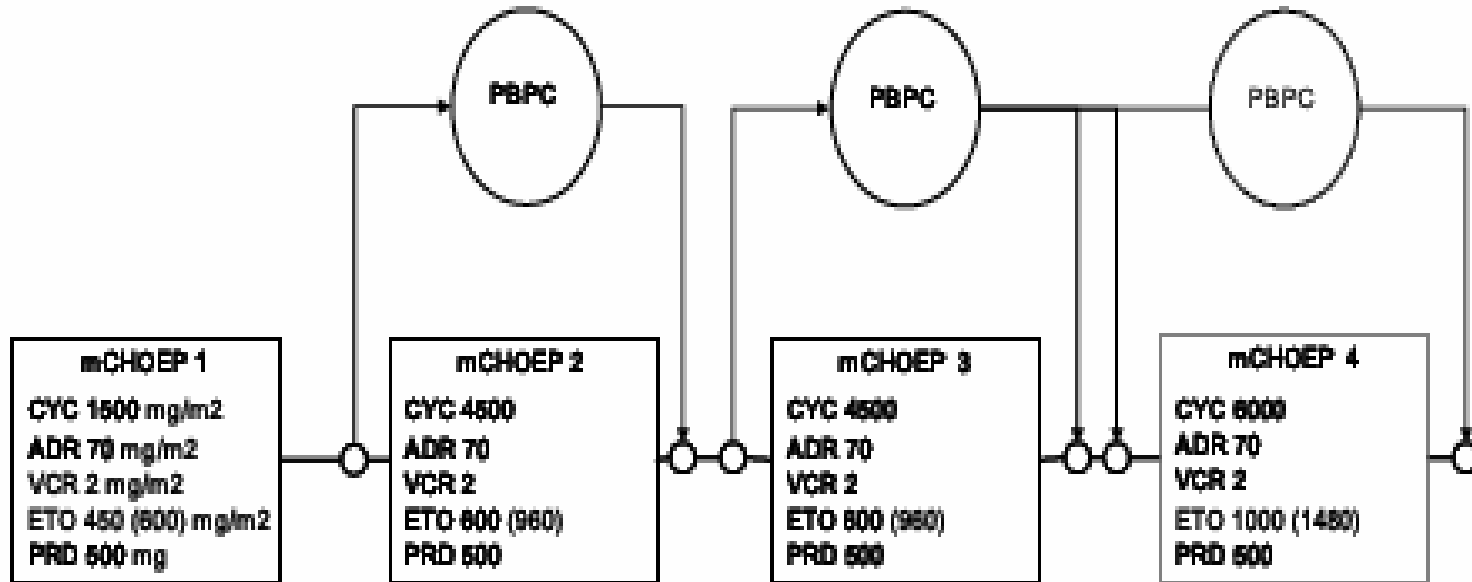
Time (months)

GMDS⁰ IS Maligne Lymphome

Trial profile



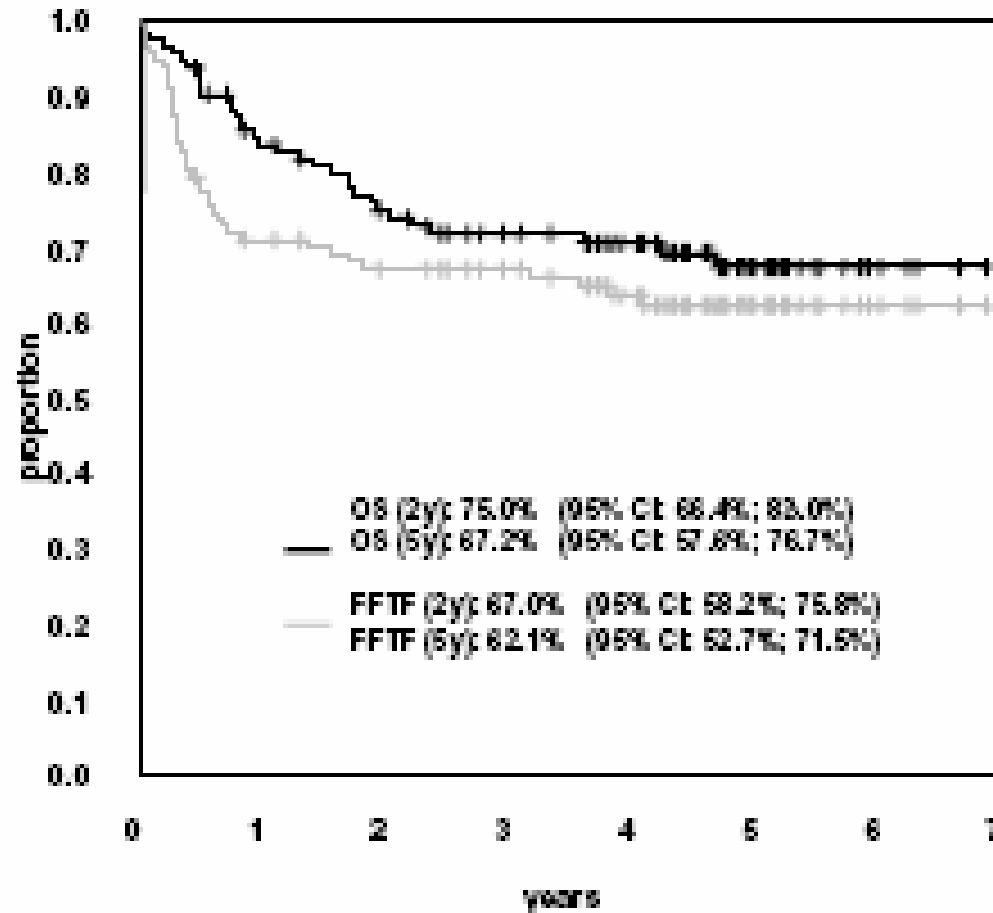
Mega-CHOEP



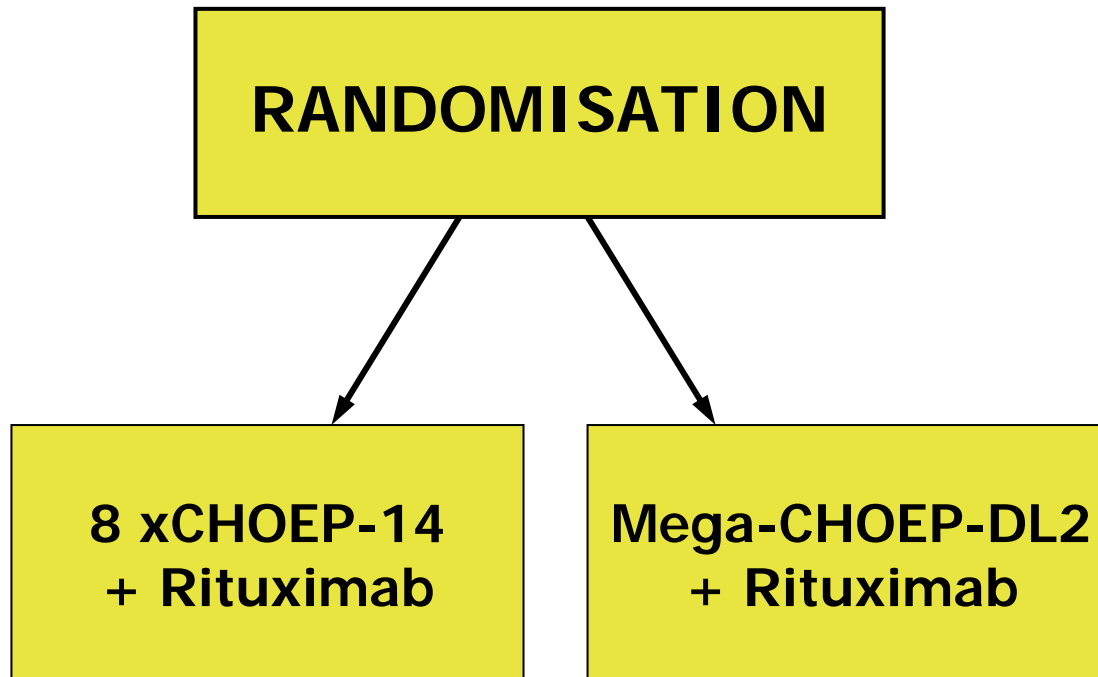
Predicted superiority over 8CHOEP14: ~ 15 % FFTF

Phase II-Data on Mega-CHOEP

Glass et al Blood 2005



Mega-CHOEP – Trial
DLBCL cd20+
age 18 - 60 ; high risk



175 pats included

pfr

