



Einsatz von Palifermin zur Verminderung der Dauer, Häufigkeit und des Schweregrads einer oralen Mukositis nach Hochdosischemotherapie mit BEAM und autologer peripherer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit malignen Lymphomen

G. Fink, G. Ihorst, M. Burbeck, U. Kohlweyer, M. Kleber, M. Engelhardt

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

Erstautor: G. Fink

1. Anstellungsverhältnis/Führungsposition: *keine*
2. Beratungstätigkeit: *keine*
3. Aktienbesitz: *keine*
4. Honorare: *keine*
5. Finanzierung wissens. Untersuchungen: *keine*
6. Gutachtertätigkeit: *keine*
7. Andere finanzielle Beziehungen: *keine*

Letztautor: M. Engelhardt

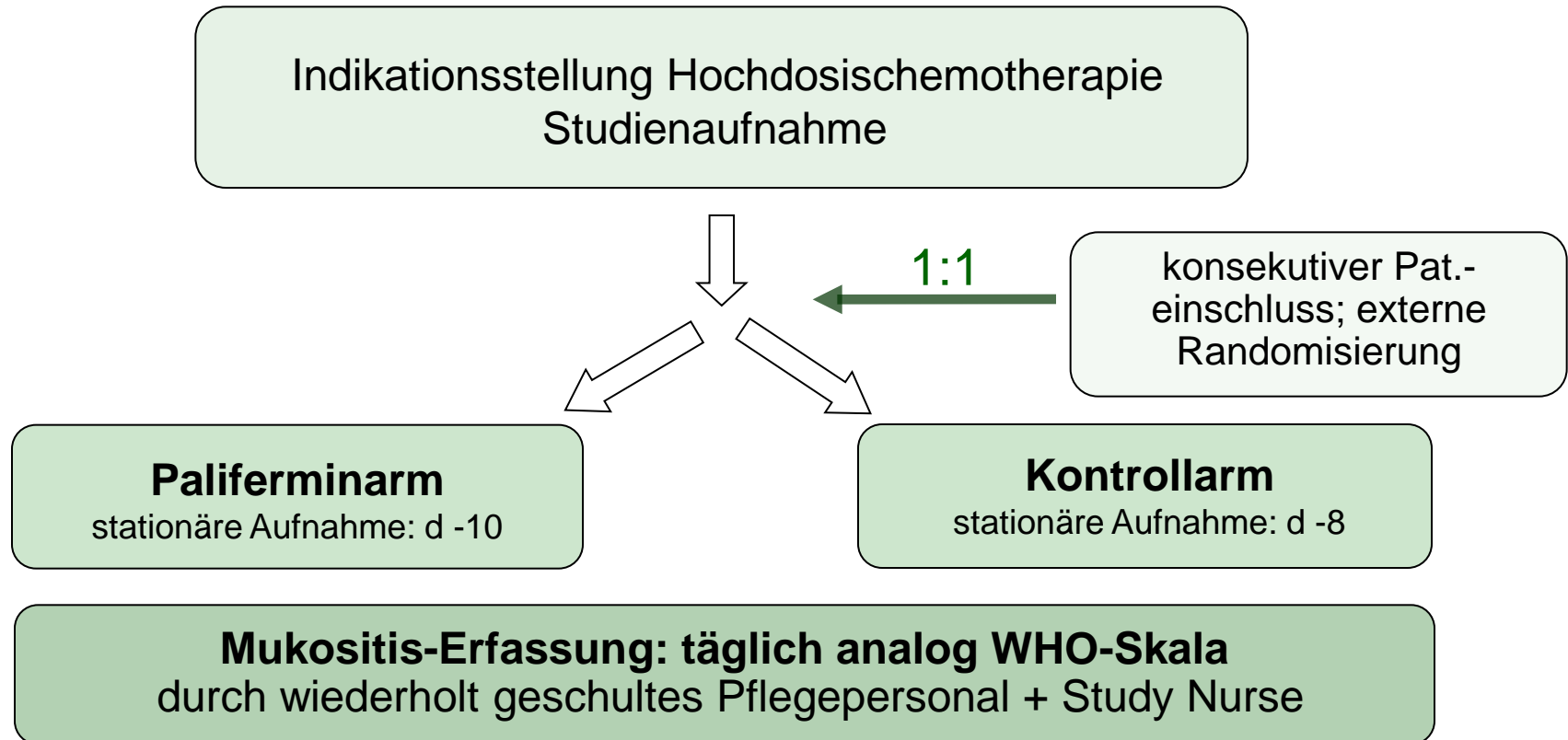
1. Anstellungsverhältnis/Führungsposition: *keine*
2. Beratungstätigkeit: *keine*
3. Aktienbesitz: *keine*
4. Honorare: *keine*
5. Finanzierung wissens. Untersuchungen: *Stellung Palifermin durch Amgen/Biovitrum*
6. Gutachtertätigkeit: *keine*
7. Andere finanzielle Beziehungen: *keine*

Orale Mukositis (Symptome und Folgen)

- OM häufige und sehr belastende NW einer Tumorthherapie mit Chemotherapie und/oder Bestrahlung
- Folgen:
 - starke Schmerzen des Mund- und Rachenraumes
 - Einschränkung der enteralen Nahrungsaufnahme
 - erhöhtes Infektionsrisiko
 - Therapieverzögerung
 - Dosisreduktion bis hin zum Therapieabbruch
- daraus resultiert:
 - prolongierter Krankenhausaufenthalt
 - Kostenzunahme



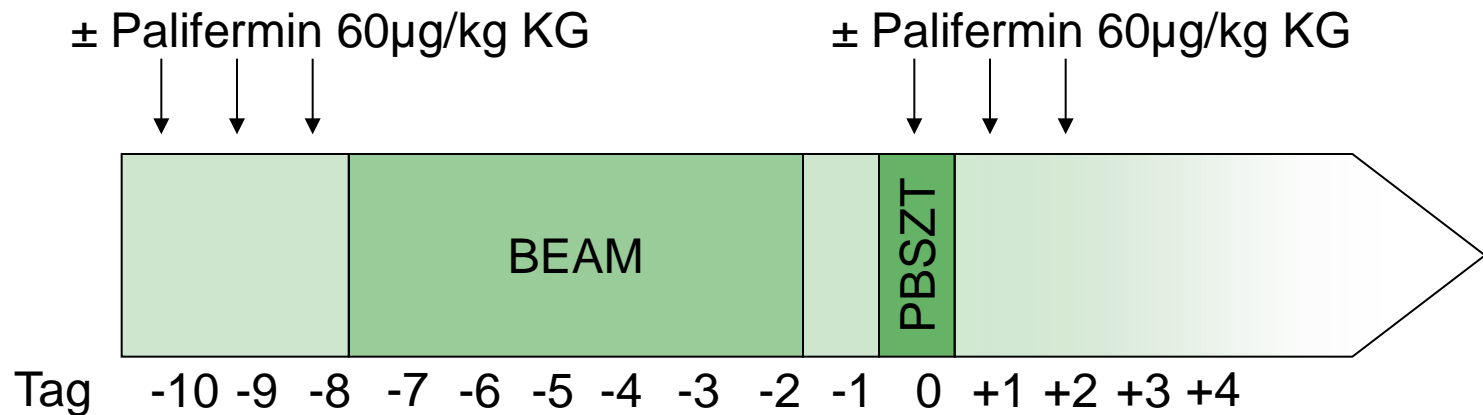
Design der prospektiv randomisierten Studie: Palifermin vs. Kontrolle bei BEAM-Konditionierung



Statistik - Kalkulation Stichprobenumfang:

- Angenommener Rückgang Grad 3-4 Mukosits durch Palifermin vs. Kontrolle um 30%
- Um 30% Unterschied mit 80% Wahrscheinlichkeit + Signifikanzniveau 5% zu zeigen:
 - 74 Patienten insges. (37 Pat./Arm) erforderlich
- bei Reduktion um 20% → 182 Patienten insges. (81 Pat./Arm)
- bei Reduktion um 10% → 752 Patienten insges. (376 Pat./Arm)

Palfermingabe bei BEAM (BCNU, Etoposid, AraC, Melphalan) - Konditionierung und Ziele der Studie



analog Spielberger et al. NEJM 2004

1. Paliferminwirksamkeit, gemessen an:

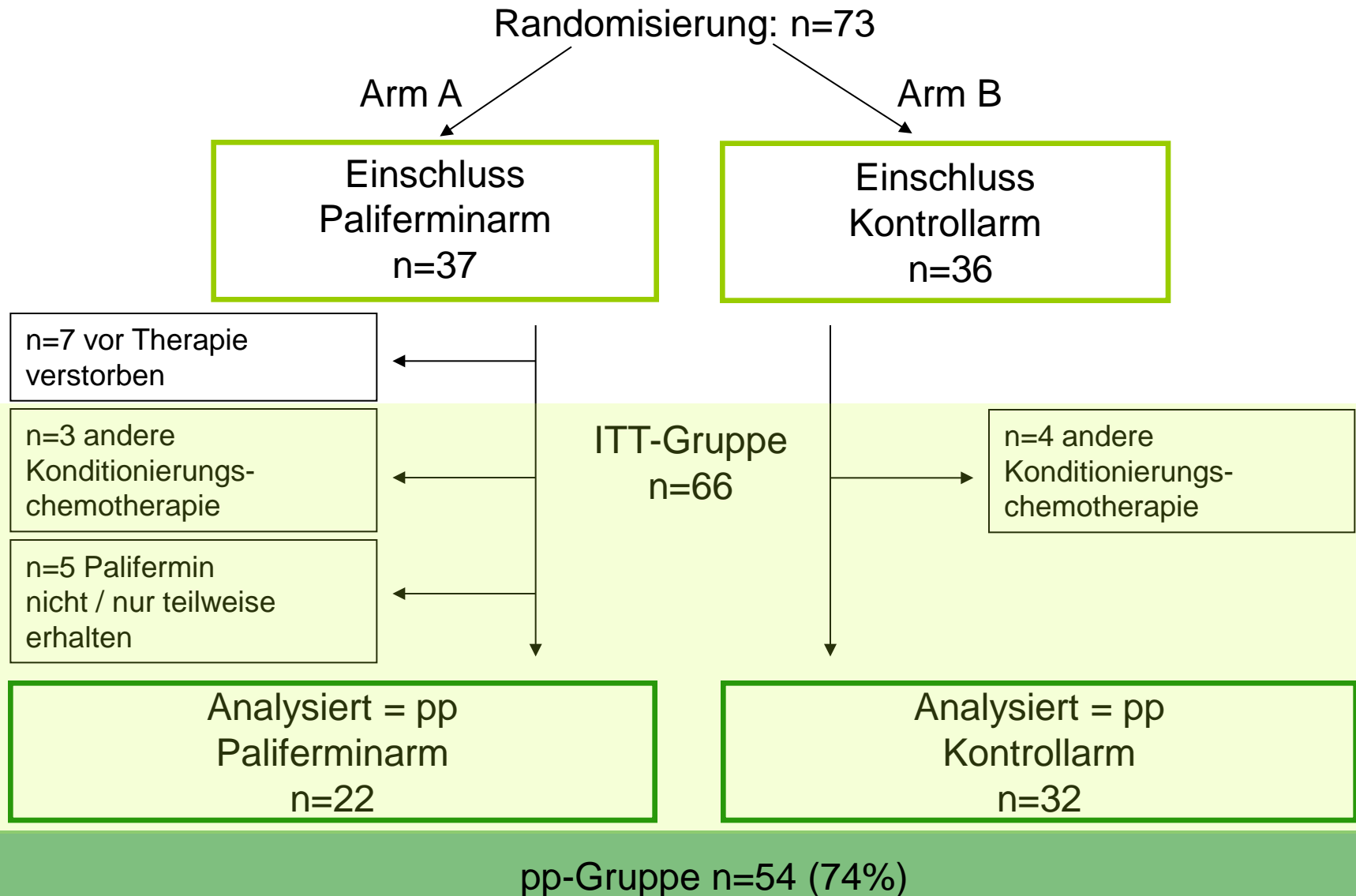
- Inzidenz und Dauer der OM Grad 1-4, Grad 2-4 und Grad 3-4
- Inzidenz und Dauer der Supportivtherapie:
 - Opioidtherapie
 - Totale parenterale Ernährung
- Febrile Neutropenie (Leukos $<1000/\mu\text{l}$ + Temp. $>38,5^{\circ}\text{C}$)
- Dauer bis zum Leuko-/Thrombozytenengraftment
- Dauer Krankenhausaufenthalt
- PFS und OS

2. Bestimmung potentieller Risikofaktoren für eine OM nach BEAM

3. Vergleich mit weltweit durchgeführten Palifermin - Studien

Patienteneinschluss: Intention-to-treat (ITT)- + per-protocol (pp)-Analyse

Anzahl randomisierter Patienten: 73 (3/2006 - 12/2010)

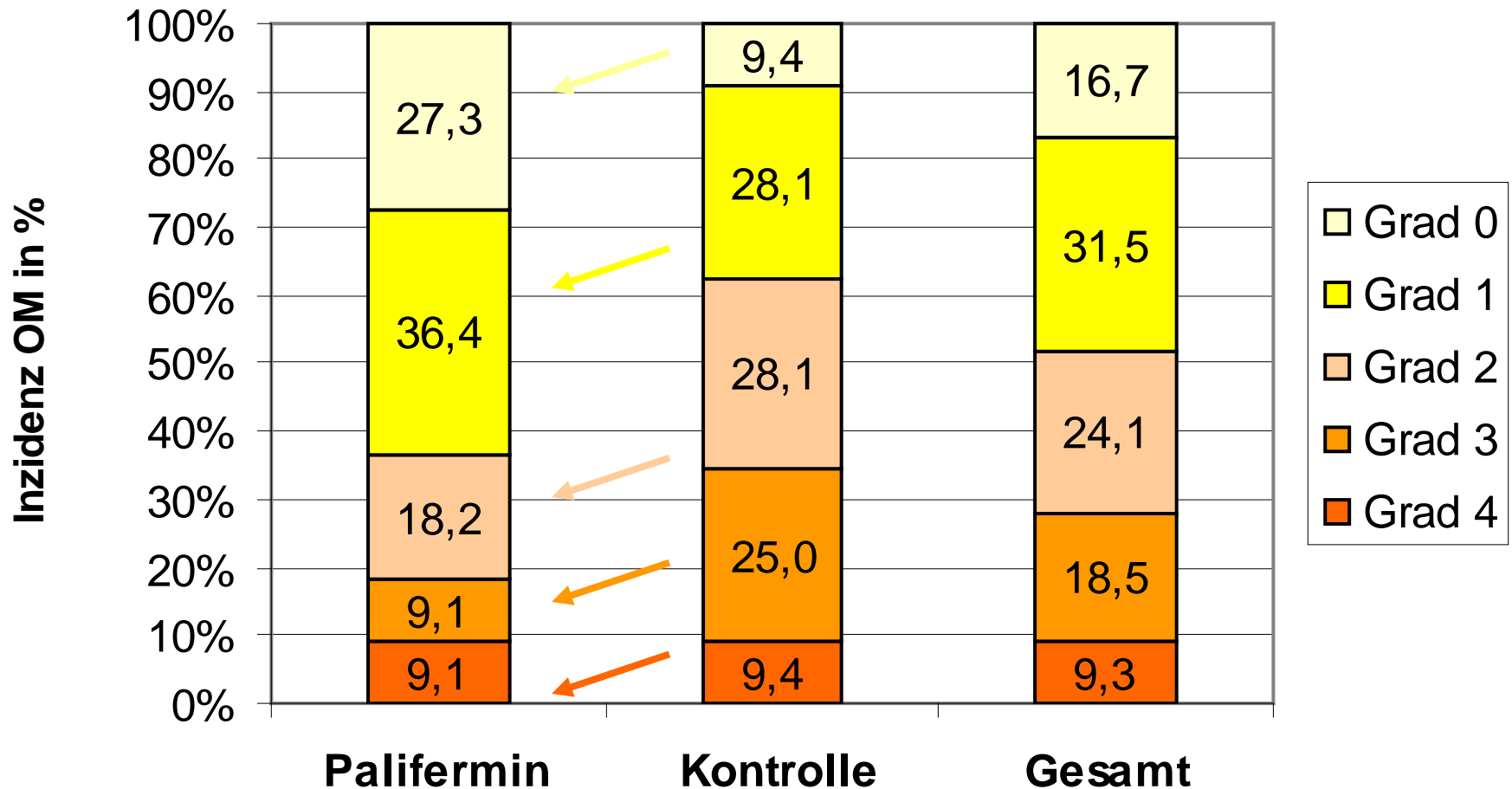


Patientencharakteristika: ITT-Gruppe (n=66)

Charakteristika	Paliferminarm n=30 (100%)	Kontrollarm n=36 (100%)	p-Wert
Männlich	57%	61%	0,8035
Weiblich	43%	39%	
Med. Alter (Jahren; range)	50 ± 14 (22-71)	55 ± 11 (22-73)	0,3183
Med. Karnofsky Performance Status	80% (50-100)	80% (50-100)	0,2574
Mediane Anzahl Vorzyklen	6,5	8,0	0,3675
Responder (CR+PR)	77%	75%	1,000
Non-Responder (SD+PD)	23%	25%	
Mediane # reinfundierter CD34+-Zellen (x10 ⁶ /kg KG)	5,8	5,2	0,3059
DLBCL	33,3%	41,7%	
FL, MCL	26,7%	30,6%	
Hodgkin-Lymphom	16,7%	13,9%	
T-NHL	13,3%	11,1%	
B-ALL, Burkitt-Lymphom	10,0%	5,6%	

→ keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientencharakteristika

Inzidenz der oralen Mukositis: per-protocol-Gruppe



→ Reduktion insbesondere der Grad 2-3 OM durch P; Grad 4 OM unverändert

Inzidenz und Dauer der oralen Mukositis G 1-4, 2-4 und 3-4

	per protocol Gruppe (n=54)		
	Palifermin n=22 (100%)	Kontrolle n=32 (100%)	<i>p-Wert</i>
OM Grad 1-4			
Inzidenz	73%	91%	0,1363
Mediane Dauer, d	4	7	0,0165
OM Grad 2-4			
Inzidenz	36%	63%	0,0958
Mediane Dauer, d	0	6	0,0323
OM Grad 3-4			
Inzidenz	18%	34%	0,2302
Mediane Dauer, d	0	0	0,1772

→ Grad 1-4 + 2-4 OM-Dauer signifikant gesenkt durch Palifermin mit Verkürzung um je 3 bzw. 6 Tage

Inzidenz und Dauer sekundärer Parameter

	per-protocol Gruppe (n=54)		
	Palifermin n=22	Kontrolle n=32	p-Wert
Opioidtherapie			
Inzidenz	41%	63%	0,1665
Med. Dauer, d	0	4	0,2344
TPN			
Inzidenz	46%	75%	0,0441
Med. Dauer, d	0	7	0,0778
FN			
Inzidenz	23%	34%	0,5451
Med. Dauer, d	0	0	0,3254
Remission nach Tx			
Responder (CR, PR)	86%	81%	0,7195
Non-Responder (SD, PD)	14%	19%	
Med. Dauer bis Engraftment, d			
Leukozyten	11	10	0,2458
Thrombozyten	11	12	0,9297
Med. Dauer KH-Aufenthalt, d	15	15	0,7418

- Senkung Inzidenz und Dauer sek. Parameter durch Palifermin
- P zeigte keinen Einfluss auf: Engraftment oder Response und Dauer Krankenhausaufenthalt post PBSZT

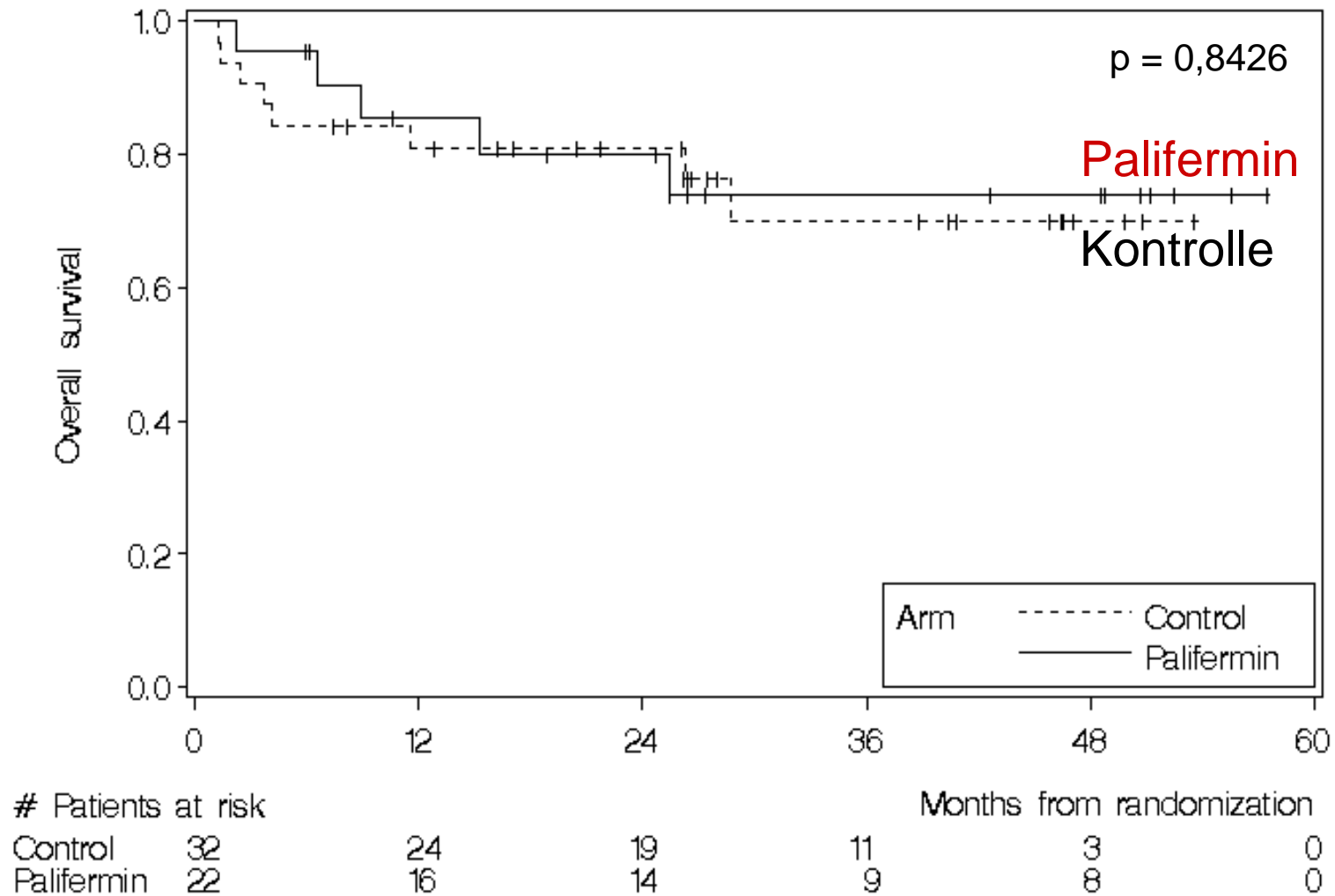
Nebenwirkungen Palifermin bei BEAM (n=11 Pat.)

Art der Nebenwirkung	Häufigkeit, n (%)	Max. CTC-Grad
Erythem / Exanthem	10 (91%)	2
Pruritus	6 (55%)	1
Generalisiertes Ödem	1 (9%)	2
Hitzegefühl	1 (9%)	3
Schwellung Zunge / Mundschleimhaut	6 (55%)	2
Geschmacksstörungen	4 (36%)	1



→ Palifermin ist gut verträglich für die meisten Patienten

Overall survival (per-protocol)



Medianes PFS: nicht erreicht (Palifermin) vs. 41 Monate (Kontrolle; $p=0,4188$)

Risikofaktoren der Grad 3-4 OM (per-protocol)

Risikofaktor	OM Grad 0-2	OM Grad 3-4	OR	p-Wert
Vor-OM				
Ja	25%	75%	12,3	0,0038
Nein	80%	20%		
Med. CD-34+				
<5,4*	50%	50%	7,0	0,0046
≥5,4*	88%	13%		
Geschlecht				
weiblich	59%	41%	3,0	0,1212
männlich	81%	19%		
Med. Anzahl Vorzyklen				
≥7	65%	36%	2,6	0,2200
<7	83%	17%		
Med. Leukozytenengraftment				
<Tag 11	64%	36%	2,3	0,2303
≥Tag 11	81%	19%		
Med. Alter				
≥55	65%	35%	1,9	0,3663
<55	79%	21%		
Remission bei Tx				
SD+PD	62%	39%	1,9	0,4779
CR+PR	76%	24%		
Med. KPS				
<80%	71%	29%	1,1	1,0000
≥80%	73%	28%		

Review of the literature compared to Fink et al.

Autor	Therapie	# Patienten (Palifermin)	Inzidenz OM 2-4	Dauer OM 2-4	Inzidenz OM 3-4	Dauer OM 3-4
Spielberger ¹	TBI+E+C	212 (106)			98 vs 63 (<0,001)	Med. 9 vs 6 (<0,001)
Blijlevens ²	Mel	281 (109 prä)			38 prä+post vs. 24 prä (ns)	
Vadhan ³	Doxo/Ifo	48 (32)	88 vs 44 (<0,001)	Subgr. 7,5 vs 4,5 (ns)	51 vs 13 (0,002)	Subgr. 6 vs 3 (ns)
Meropol ⁴	5-FU	81 (54)	67 vs 43 (0,06)			
Le ⁵	RT+Cis	188 (94)			69 vs. 54 (0,041)	Med. 26 vs 5 (ns)
Henke ⁶	RT+Cis	186 (92)			67 vs. 51 (0,027)	Med. 22 vs 4,5 (ns)
Fink	BEAM	54 (22)	63 vs 36 (ns)	6 vs 0 (0,032)	34 vs 18 (ns)	Med. 0 vs 0

¹Spielberger R, N Engl J Med 351(25): 2590-2598

²Blijlevens N, J Clin Oncol 26(9):1519-1525

³Vadhan S, Ann Intern Med 153(6) 358-367

⁴Meropol NJ, J Clin Oncol 21(8): 1452-1458

⁵Le Q, J Clin Oncol 2011(epub)

⁶Henke M, J Clin Oncol 2011(epub)

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

- Erste randomisiert-kontrollierte Studie zu Palifermin (P) bei BEAM-Konditionierung
- Mukositis-Profil nach BEAM deutlich unterschiedlich zu TBI-Regimen
- P. bei BEAM-Konditionierung senkt OM-Inzidenz und -Dauer, aber
- geringere Unterschiede der OM-Inzidenz zwischen P. vs. Kontrolle als angenommen (G1-4: 18%, G2-4: 27%, G3/4: 16%)
- Geringerer Opioid- und TPN-Verbrauch und geringere FN-Rate
- Signifikante Risikofaktoren für Grad 3/4-OM: ↓ CD34+-Zahl + Vor-OM
- Schwächen der random. Studie: Fallzahl ↓ + monozentrische Analyse
- Signifikanz für OM-Inzidenz wäre bei höherer Pat.zahl erreichbar gewesen; bei geringerer # transplanterter Pat. mit Hochrisiko-Lymphom und prim. PBSZT war Analyse zwingend
- Zusätzliche Medikamentenkosten durch P ca. 5000€/ Patient
- 2 zusätzliche Krankenhaustage (d-10 - d-8) für P-Gabe notwendig

→ Kosten-Nutzen Abwägung:

Palifermin bei BEAM-Konditionierung erscheint bei guter Supportivtherapie verzichtbar