



CLL - Projekt zur
Qualitätssicherung
Stand März 2012
Retreatment

Georg Günther, Annette Sauer, Anke Gerhardt

Rainer Göttel



Qualitätssicherungsprojekt

im Rahmen der „Projektgruppe internistische Onkologie“

- retrospektive Erfassung, Versorgungsforschung
- **Primäres Ziel**
- **Einhaltung von Therapie- und Qualitätsstandard**
- **Sekundäre Ziele**
 - Therapieschemata
 - Patientencharakteristika
 - Tumoransprechen
 - PFS, OS
 - Nebenwirkungen
- ***Abbildung der realen Praxis***

CLL - Projekt zur Qualitätssicherung

Stand März 2012

Patienten (Bendamustin)	angemeldet	Bisher auswertbar	
	n	n	%
Gesamt	614	494	80

beteiligt sind bisher 57 Praxen aus Deutschland

Therapieschemata –

Art des Schemas nach Anmeldedatum Stand 18.07.2011

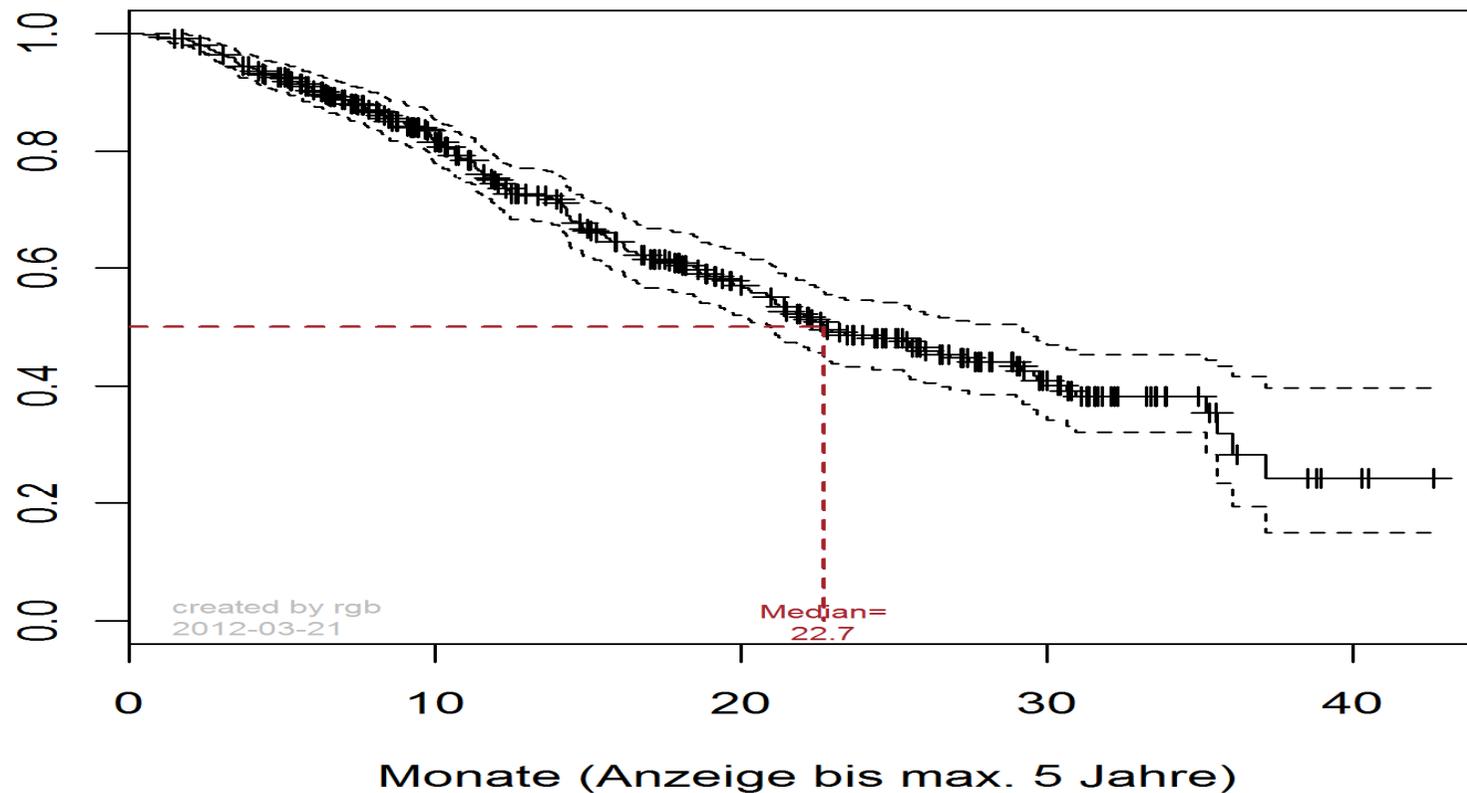
Jahr \ Therapie	2008	2009	2010	2011	Gesamt
Benda	77	83	49	16	225
Benda+ Kortison	20	5	8	2	35
BR	12	99	144	68	323
BR+ Kortison	1	7	11	1	20
Summe	110	194	212	87	603

Progressionsfreies Überleben

CLL - Projekt zur Qualitätssicherung / Stand 03/2012

Progressionsfreies Überleben - Gesamtprojekt
(ausgenommen sind Patienten mit nicht beurteilbarem Therapieerfolg)

n = 479

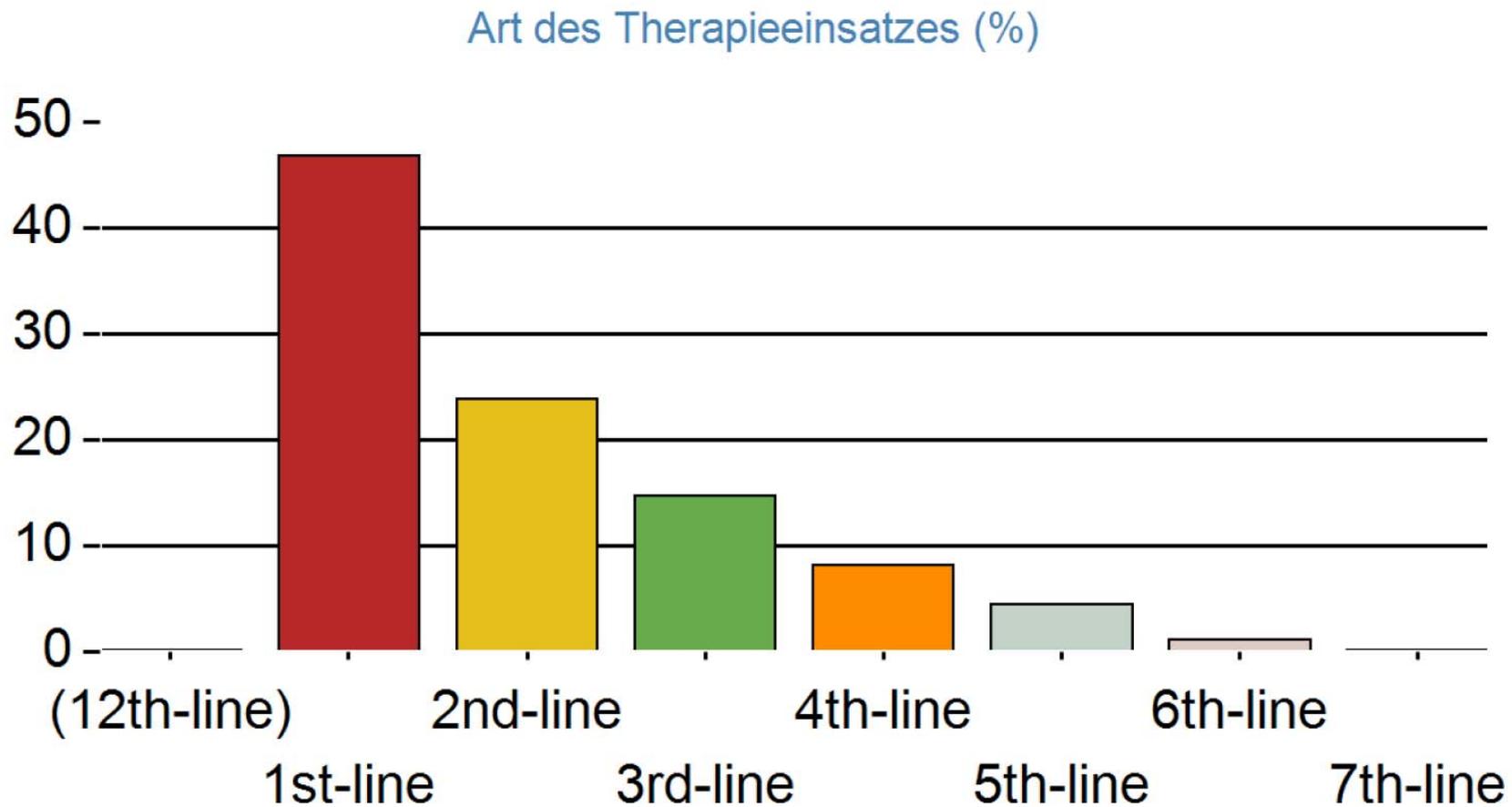


Potsdam 2012

Zusammenfassung (1)

- Bendamustin ist auch in der täglichen Praxis eine hoch wirksame und gut verträgliche Substanz in der Therapie der CLL (**ORR 84%**, **PFS 22,7 Mo**, PFS Erstlinientherapie noch nicht erreicht)
- Die Mehrheit der Patienten erhielten in Studien geprüfte Schemata (d1+2 q4w) und eine mediane Dosis von **155mg/m²** alle 4 Wochen, im Median wurde 5 Zyklen verabreicht

Patientencharakteristika - Therapielinien



Therapieansprechen bei wiederholter Behandlung mit Bendamustin

- von den in einem Rezidiv behandelten Patienten waren:
 - 145 Patienten **ohne** Bendamustin-Vorbehandlung (**Gruppe 1**)
 - **87** Patienten **mit Bendamustin-Vorbehandlung** (**Gruppe 2**)
- Therapiezeitraum 06.05.2008 bis 14.09. 2010

Patientencharakteristika

	Ohne Bendamustin-Vorbehandlung	Mit Bendamustin-Vorbehandlung
n	145	87
Geschlecht m/w	88 /57	57/30
Alter (median)	45-93 (72)	51-84 (74)
Verhältnis B/ BR	73/72 (51/49%)	47/40 (57/43%)
ECOG 0/1/2 in %	21/64/15	11/63/24
Stadium nach Binet A/B/C in %	4/45/51	4/54/44
Pat. pro Therapielinien 2./3./4./5./6.+ in %	56/26/10/6/2	30/31/22/13/4

Patientencharakteristika - Vergleich mit Studien(1)

	CLL 8 – Studie* n=409	CLL2M** n=162	Retreat- ment(PIO) n=228
Alter(Jahre)	61	63	73
ECOG 0	57%	70 %	17%
ECOG 1	43%	26 %	64%
ECOG 2	0	2 %	19%
Binet A/B/C %	5/63/ 31	42/51/ 3	6/53/ 41

*Hallek et al Lancet 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.

**Fischer et al. J Clin Oncol. 20011 29(26):3559-66

Potsdam 3/2012

Im Vergleich zu Phase III - Studien

Patienten im PIO-Projekt sind näher am Praxisalltag da:

- - älter mit mehr Komorbidität
- - haben schlechteren AZ
- - CLL ist weiter fortgeschritten

Patientencharakteristika

	Ohne Bendamustin-Vorbehandlung	Mit Bendamustin-Vorbehandlung
Mediane Zeit von Erstdiagnose bis Therapie	20,0 Monate	24,4 Monate
Letzte Therapiefreie Zeit (med.)	18,6 Monate	24,0 Monate
Med. PFS der aktuellen Therapie	21,2 Monate	15,6 Monate
Anzahl refraktärer Patienten	16 (11%)	3 (4%)
Patienten mit ITP/AIHA	9/8 (6,3/5,6%)	11/11 (13,3/13,3%)
Zytogenetik 17p/11q/ getestet	3/2/25	1/3/8

In den Vorbehandlungen eingesetzte Substanzen

	Ohne Bendamustinvorbehandlung	Patienten mit Bendamustinvorbehandlung
Chlorambucil	56 % der Patienten	44 % der Patienten
Cyclophosphamid	34	20
Fludarabin	53	32
Rituximab	6	10
Alemtuzumab	2	-
Bendamustin	0	100

weitere eingesetzte Therapien in der Vorbehandlung:
Mitoxantron, Vincristin, Doxorubicin, Strahlentherapie

Vergleich der hämatologischen Toxizität Grad 3+4 in %

Toxizität	Von Patienten		Von Zyklen	
	ohne Benda-Vorbehandlung	Mit Benda-Vorbehandlung	ohne Benda-Vorbehandlung	Mit Benda-Vorbehandlung
Anaemie	8,3	11,4	2,6	4,5
Thrombozytopenie	15,2	18,2	7,0	6,2
Leukozytopenie	32,4	26,4	12,6	11,7
Neutrozytopenie	24,8	24,1	11,4	14,6

nichthämatologische Toxizitäten Grad 3+4

Patienten mit Bendamustin-Vorbehandlung

Toxizität	Grad	Von Patienten (83)		Von Zyklen (364)	
		n	%	n	%
Infektionen	3	4	4,9	5	1,4
Schmerzen	3	1	1,2	1	0,3
Diarhoe	3	1	1,2	1	0,3
Herzfunktion	3	1	1,2	1	0,3
Fatigue	3	1	1,2	2	0,5
Allergie	1+2	6	7,2	10	2,7
Haut	1+2	7	8,4	7	1,9

Therapieansprechen mit und ohne Bendamustin-Vorbehandlung

	Patienten ohne B-Vorbehandlung n (%)			Patienten mit B-Vorbehandlung n(%)		
	B	BR	gesamt	B	BR	gesamt
ORR	63(87)	59(82)	122 (84)	36(78)	34(85)	70(80)
dav.PR	53(73)	48(67)	101 (70)	33(70)	26(65)	59(68)
NC	6 (8)	8 (11)	14(10)	5(10)	3(7,5)	8(9)
PD	3(4)	2(3)	5(3)	3(6)	0(0)	3(4)
Nicht beurteilbar	1(1)	3(4)	4(3)	3(6)	3(7,5)	6(7)
gesamt	73(100)	72(100)	145 (100)	47(100)	40(100)	87(100)

Therapieansprechen mit und ohne Bendamustin-Vorbehandlung nach Linien

	Patienten ohne B-Vorbehandlung n=143			Patienten mit B-Vorbehandlung n= 87		
Linie	ORR in %	n.b. in %	n	ORR in %	n.b. in %	n
2.	90	2	81	81	8	26
3.	70	0	37	78	7	27
4.	93	7	15	84	5	19
5.	67	11	9	81	9	11
6.	100	0	2	75	0	4
7.	100	0	1	-	-	-
Summe	84%	3%	145	80%	7%	87

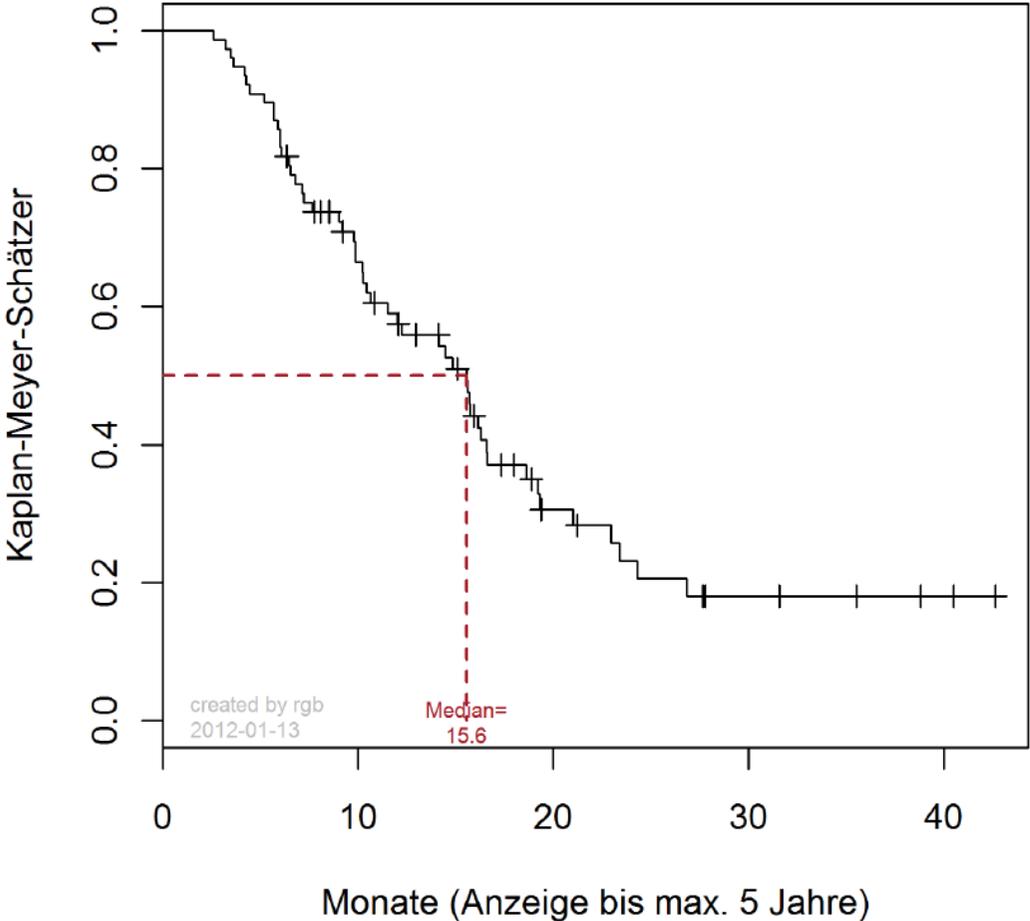
Medianes PFS in Monaten

Therapie- linie	Patienten <u>ohne</u> Bendamustin- Vorbehandlung		Patienten <u>mit</u> Bendamustin- Vorbehandlung	
	n	PFS	n	PFS
2.	79	29,0	24	21,0
3.	37	14,3	25	15,7
4.	14	11,8	18	8,5
5.	8	Nicht erreicht	10	9,0
6.			4	18,5

PFS - alle Patienten mit B-Vorbehandlung

Progressionsfreies Überleben - Gesamtprojekt
(ausgenommen sind Patienten mit nicht beurteilbarem Therapieerfolg)

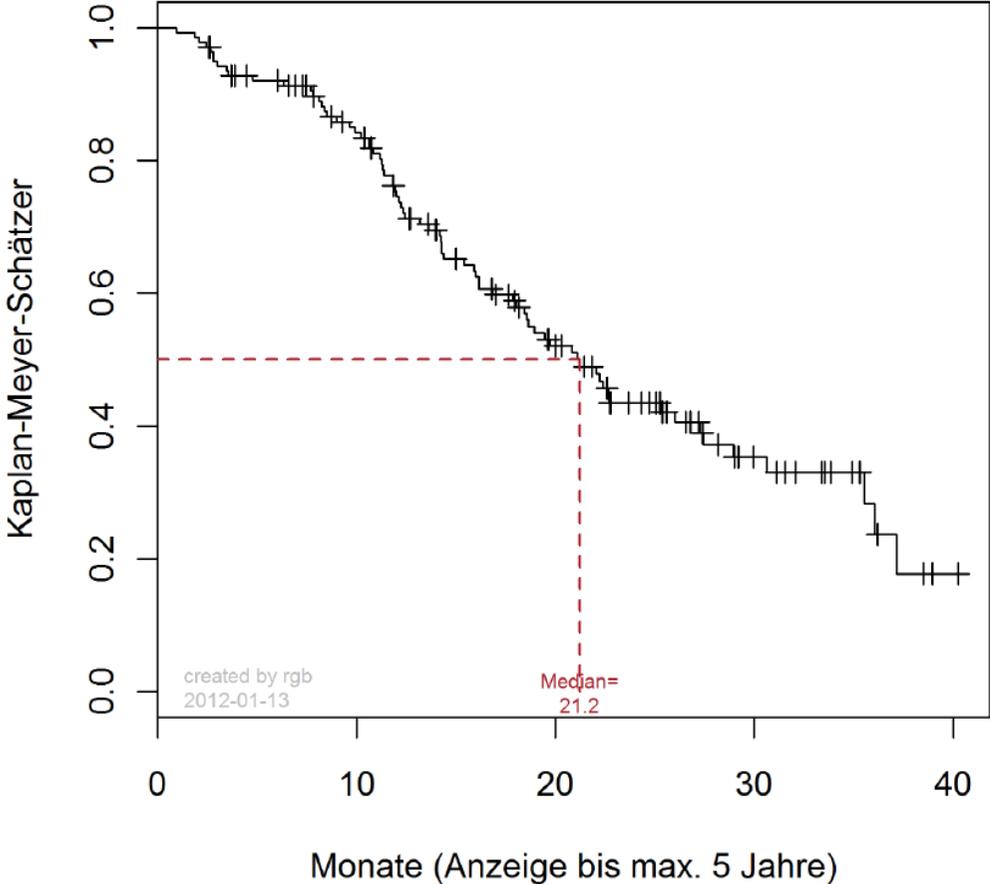
n = 77



PFS - alle Patienten ohne B-Vorbehandlung

Progressionsfreies Überleben - Gesamtprojekt
(ausgenommen sind Patienten mit nicht beurteilbarem Therapieerfolg)

n = 141



Medianes OS in Monaten

Therapie- linie	Patienten <u>ohne</u> Bendamustin- Vorbehandlung		Patienten <u>mit</u> Bendamustin- Vorbehandlung	
	n	med. OS	n	med. OS
2.	81	Nicht erreicht	25	Nicht erreicht
3.	37	Nicht erreicht	25	27,3
4.	15	30,8	19	18,8
5.	9	Nicht erreicht	11	21,8
6.			4	15,9
3-Jahres OS	67 %		50 %	
3-Jahres OS Nur 2. linie	75 %		78%	

Vergleich Projekt-Daten mit Studien (2)

	Retreat- ment n=232 87 / 145	Firstline n=188	Knauf ** et al. 2009 n=162	CLL2M* 2011 n=78
ORR in %	80	85	68	59 (63)
SD in %	7	5	Keine Angabe	25,6
PD in %	3	3	Keine Angabe	6,4
PFS in Monaten	18,5 / 21,2	29,7 (nur B mono 21,3)	21,6	14,7

*Fischer et al. *J Clin. Oncol.* 2011;29(26) 3559-66

**Knauf et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4378-84

Zusammenfassung (2)

- **Bendamustin** erzielt auch bei mehrfach wiederholter Applikation hohe Responstraten und lang anhaltende Remissionen
- Die Toxizität bei wiederholter Gabe ist nicht erhöht
- Ergebnisse aus klinischen Studien zur wiederholten Bendamustinapplikation liegen bisher kaum vor
- **Bendamustin** ist eine **effektive Substanz** in der Therapie der B-CLL in allen Therapielinien und hat sich bereits in der klinischen Praxis etabliert



Vielen Dank für den gelieferten
sehr guten Qualitätsstandard!

p.i.o.
Projektgruppe
Internistische
Onkologie

rgb | Onkologisches
Management GmbH


Medizinisches Versorgungszentrum
FÜR BLUT- UND KREBSERKRANKUNGEN

Diskussion

- Patienten mit und ohne Bendamustin-Vorbehandlung haben unterschiedliche Charakteristika (auch Projekt bedingt, da keine randomisierte Studie)
- Patienten wurden unter gleichen Bedingungen eingeschlossen, aber individuell therapiert
- Viele Patienten der Gruppe 2 haben mehr als eine Bendamustin-Vorbehandlung erhalten (83 Patienten mit 104 Bendamustinhaltigen Vortherapien)
- Einige Patienten der Gruppe 1 (Patienten ohne Bendamustin-Vorbehandlung) haben im Rezidiv wiederholt ein Bendamustinhaltiges Regimes erhalten.
- **Die Daten unterstützen die Effektivität und Tolerabilität der wiederholten Behandlung.**

Vergleich Projekt-Daten mit Studien (2)

	Gesamt- projekt n=401	Firstline n=188	Knauf *** et al. 2009	CLL2M rez.*/first** 2008/2009
ORR in %	82	85	68	77/91
SD in %	7	5	Keine Angabe	18/9
PD in %	3	3	Keine Angabe	5/0
PFS in Monaten	22,5	29,7 (nur B mono 21,3)	21,6	Keine Angabe

*Fischer et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: Abstract 330, persönliche Kommunikation

**Fischer et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 114: Abstract 205

***Knauf et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4378-84

Hamburg 2011

ausgewählte Patientencharakteristika nach Linien

	Patienten <u>ohne</u> Bendamustin- Vorbehandlung	Patienten <u>mit</u> Bendamustin- Vorbehandlung
Anteil der Pat. mit ECOG 2 in %		
2. Linie	10	32
3. Linie	13	16
Anteil der Pat. mit BR in %		
2. Linie	52	48
3. Linie	46	40
Anteil der Pat. in Therapielinien in %		
2. Linie	56	30
3. Linie	26	30

hämatologische Toxizitäten Grad 3+4

Patienten mit Bendamustin - Vorbehandlung

Toxizität	Grad	Patienten			Zyklen		
		N=83	%	%	N=364	%	%
Anaemie	3	7	8,4	12,0	17	4,7	5,8
	4	3	3,6		4	1,1	
Thrombozytopenie	3	10	12,0	16,8	14	3,8	4,6
	4	4	4,8		3	0,8	
Leukozytopenie	3	20	24,1	26,5	39	10,7	11,8
	4	2	2,4		4	1,1	
Neutrozytopenie	3	11	13,3	24,1	37	10,2	14,9
	4	9	10,8		17	4,7	

hämatologische Toxizitäten Grad 3+4

Patienten ohne Bendamustin - Vorbehandlung

Toxizität	Grad	Patienten			Zyklen		
		N=145	%	%	N=655	%	%
Anaemie	3	11	7,7	8,4	16	2,5	2,7
	4	1	0,7		1	0,2	
Thrombozytopenie	3	18	12,6	15,4	38	5,9	7,2
	4	4	2,8		8	1,3	
Leukozytopenie	3	41	28,3	32,5	75	11,5	12,6
	4	6	4,2		7	1,1	
Neutrozytopenie	3	17	11,9	25,2	38	5,9	11,7
	4	19	13,3		37	5,8	

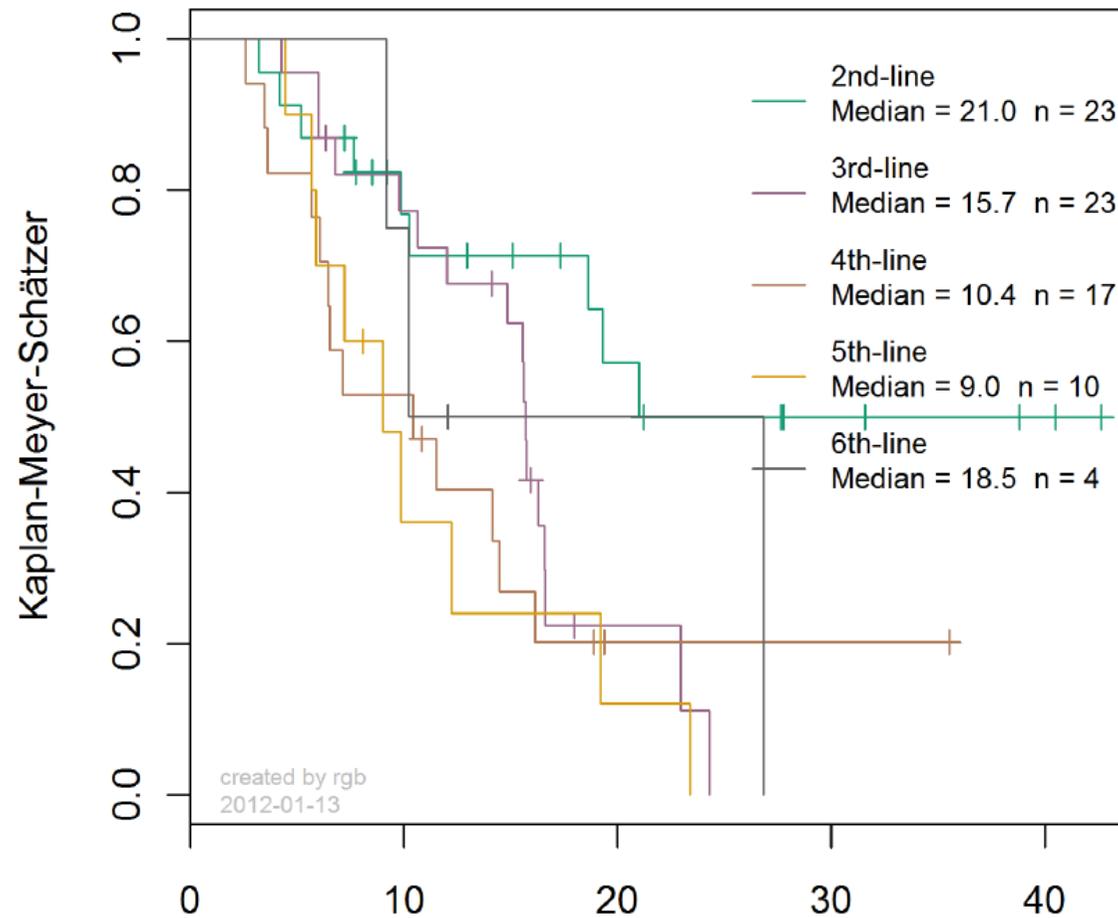
nichthämatologische Toxizitäten Grad 3+4

Patienten ohne Bendamustin-Vorbehandlung

Toxizität	Grad	Von Patienten (145)			Von Zyklen (655)		
		n	%	%	n	%	%
Infektionen	3	5	3,5	4,9	6	0,9	1,2
	4	2	1,4		2	0,3	
Schmerzen	3	1	0,7		1	0,2	
Fatigue	3	2	1,4		2	0,3	
Haut	3	1	0,7		1	0,2	
Allergie	1+2	10	6,9		13	2,0	
Diarhoe	1+2	15	10,4		21	3,2	
Arythmie	1+2	2	1,4		2	0,3	

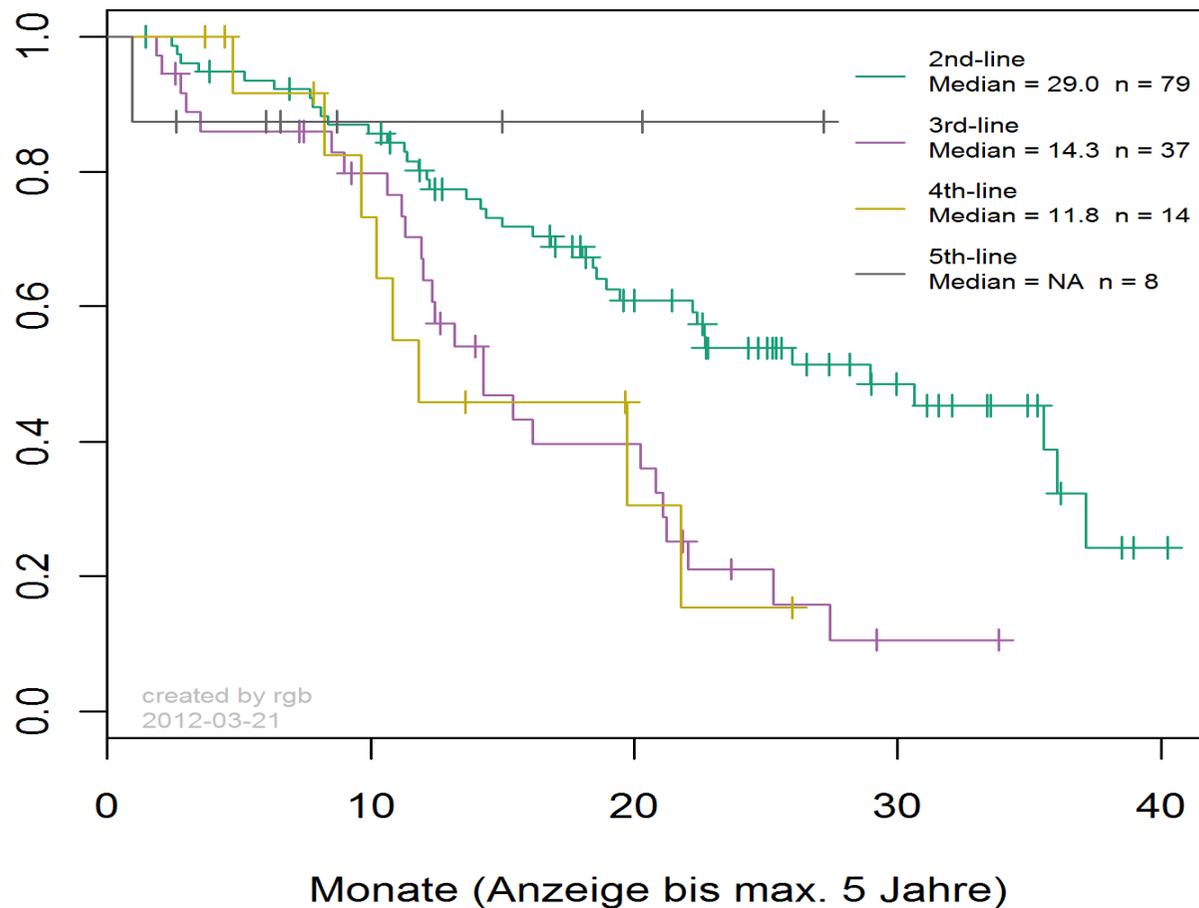
Patienten mit Bendamustin-Vorbehandlung

Progressionsfreies Überleben nach Therapielinie
(Ausgenommen sind Patienten mit nicht beurteilbarem Therapieerfolg)

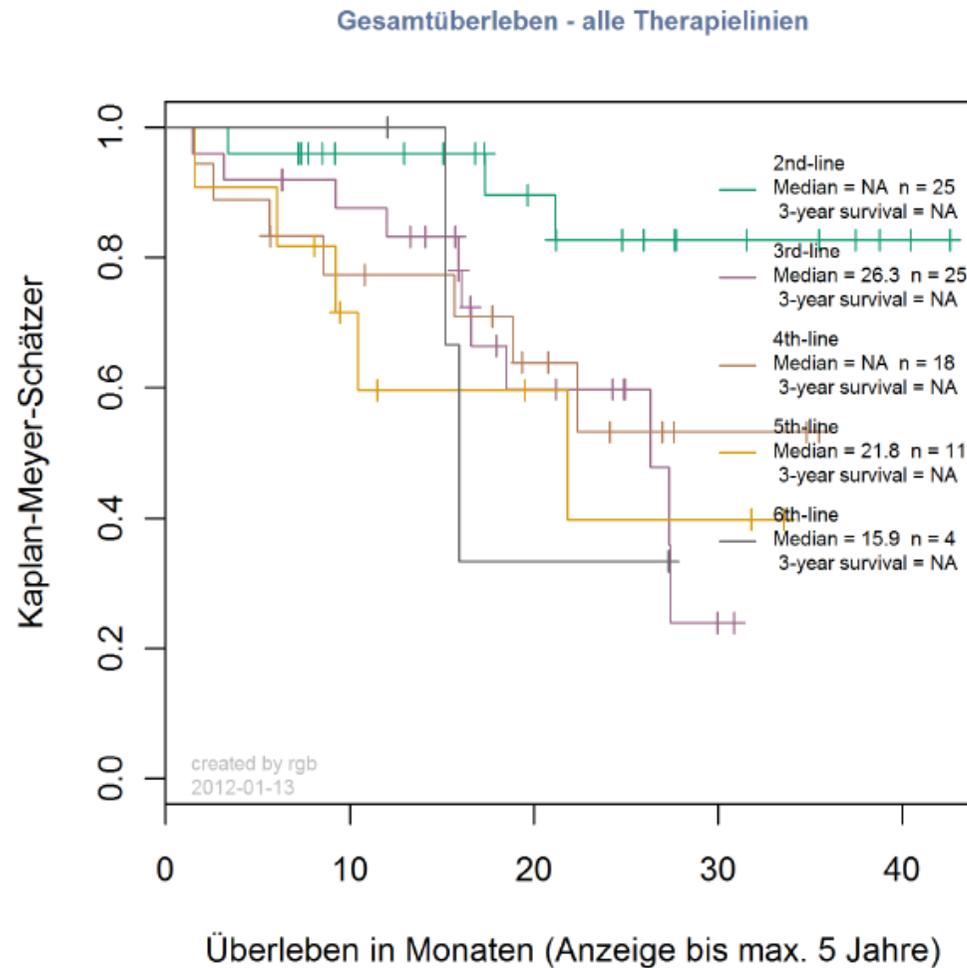


Patienten ohne Bendamustin-Vorbehandlung

Progressionsfreies Überleben nach Therapielinie
(Ausgenommen sind Patienten mit nicht beurteilbarem Therapieerfolg)

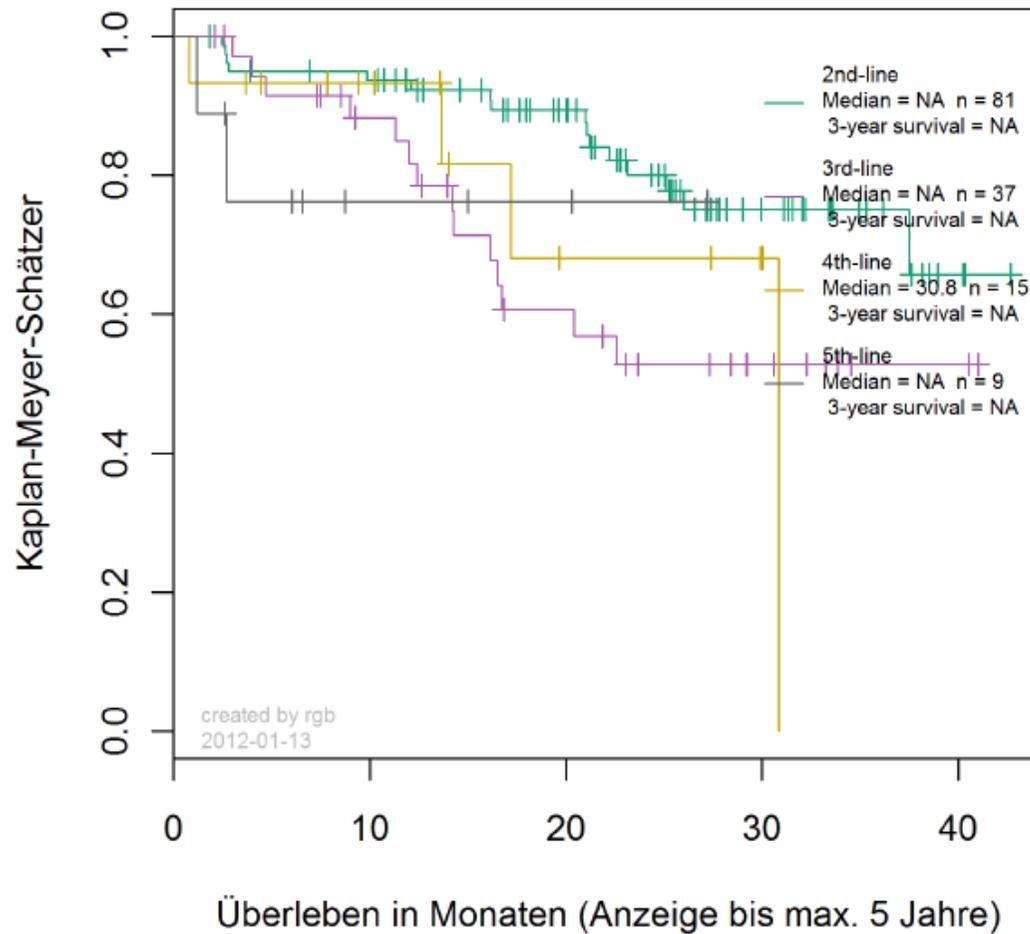


Überleben mit Benda-Vorbehandlung



Überleben ohne Benda-Vorbehandlung

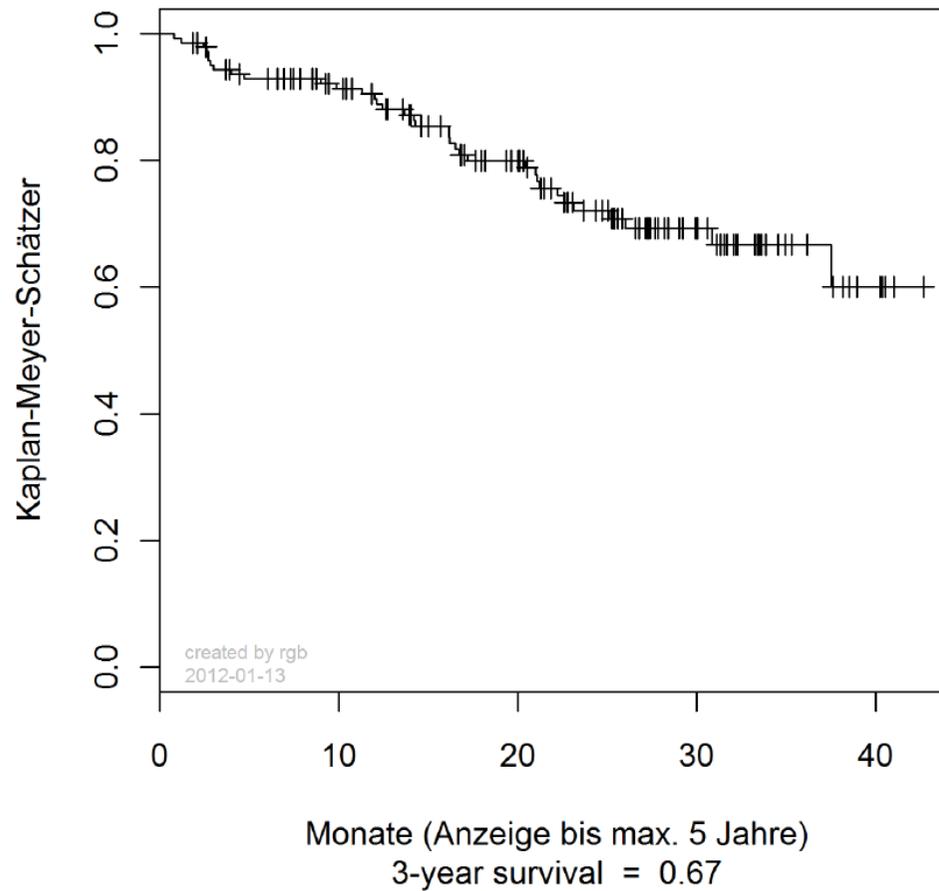
Gesamtüberleben - alle Therapielinien



Überleben Patienten ohne Benda-Vorbehandlung

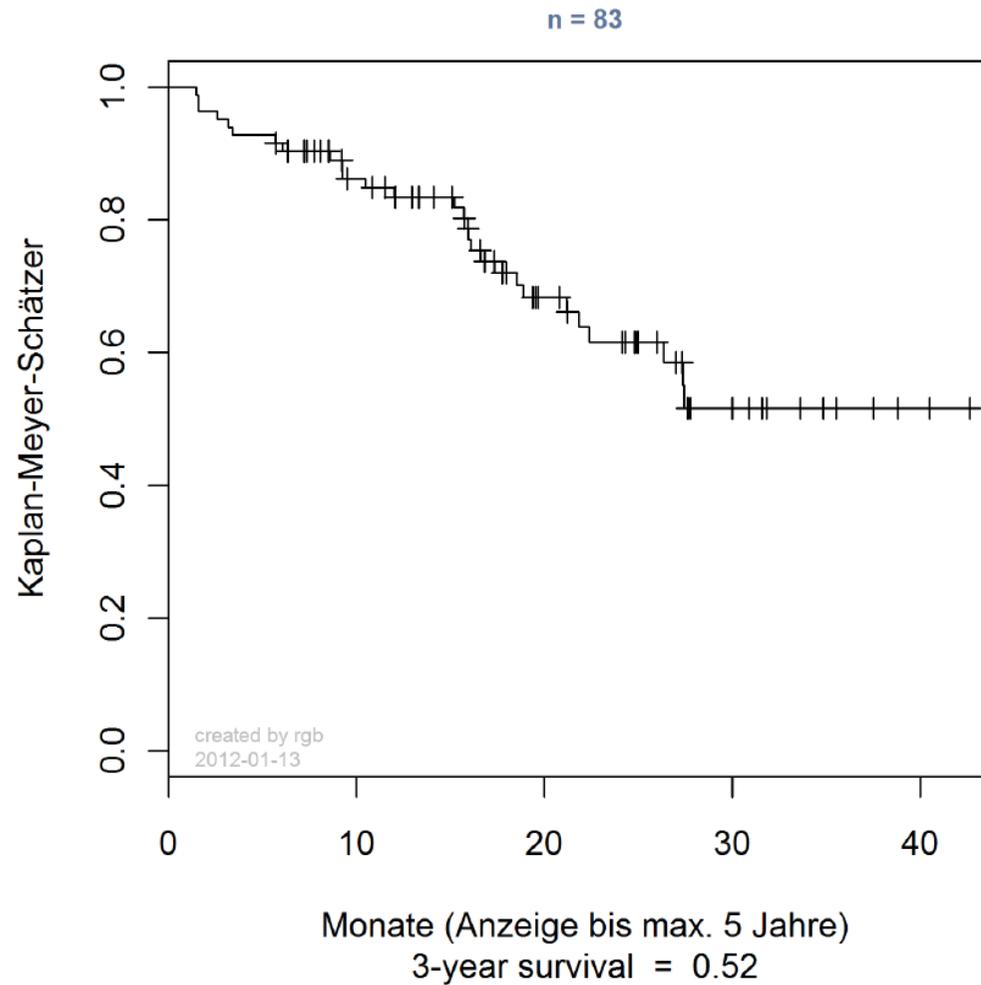
Gesamtüberleben - Alle Patienten im Projekt

n = 145



Überleben Patienten mit Benda-Vorbehandlung

Gesamtüberleben - Alle Patienten im Projekt



Patientencharakteristika (erste Linie) - Vergleich mit Studien

	CLL 8 – Studie* n=409	Zulassungs Studie ** n=162	PIO- Projekt n=303
Alter(Jahre)	61	63	71
ECOG 0	57%	70 %	17%
ECOG 1	43%	26 %	62%
ECOG 2	0	2 %	21%

*Hallek et al Lancet 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.

**Knauf et al. J Clin Oncol. 2009;27(26):4378-84

Potsdam 2012

OS in Monaten und 3 Jahresüberleben ab der ersten Therapielinie

Therapie - Linie	Patienten <u>ohne</u> Bendamustin- Vorbehandlung			Patienten <u>mit</u> Bendamustin- Vorbehandlung		
	n	med. OS	3 Jahres- überleben %	n	med. OS	3 Jahres- überleben %
2.	81	121	93	26	Nicht erreicht	100
3.	37	85,7	95	27	90,6	100
4.	17	126	94	19	95,7	100
5.	10	Nicht erreicht	100	11	78,8	100
6.				4	208,4	100

Patientencharakteristika -

Vergleich mit Studien(1)

	CLL 8 – Studie* n=409	Zulassungs Studie ** n=162	PIO- Projekt n=303
Alter(Jahre)	61	63	72
ECOG 0	57%	70 %	15%
ECOG 1	43%	26 %	64%
ECOG 2	0	2 %	21%
Binet A/B/C	5/63/ 31	0/71/ 29	6/53/ 41

*Hallek et al Lancet 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.

**Knauf et al. J Clin Oncol. 2009;27(26):4378-84

Hamburg 2011

Anzahl der Bendamustin-Vorbehandlungen

Tab.: Therapielinien der Bendamustin-haltigen Vortherapien

Patienten mit Bendamustin-haltigen Vortherapien (n=87)	Therapiline der Vortherapie											
	1st-line		2nd-line		3rd-line		4th-line		5th-line		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2nd-line	26	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	26	100,0
3rd-line	8	29,6	21	77,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	27	100,0
4th-line	5	26,3	7	36,8	14	73,7	0	0,0	0	0,0	19	100,0
5th-line	4	36,4	6	54,5	6	54,5	5	45,5	0	0,0	11	100,0
6th-line	0	0,0	1	25,0	2	50,0	1	25,0	3	75,0	4	100,0
Gesamt	43	49,4	35	40,2	22	25,3	6	6,9	3	3,4	87	100,0

87 Patienten sind 109 mal mit Bendamustin vorbehandelt worden

Retreatment der Patienten ohne Benda-vorbehandlung

Von den, in das Projekt eingebrachten Patienten ohne Bendamustinvorbehandlung, sind inzwischen 23 Patienten wieder mit Bendamustin behandelt worden. Die Gesamtansprechrates liegt auch hier über 80%.

Tab.: Therapieerfolg Patienten mit Bendamustin-haltiger Therapie und Bendamustin-haltiger Folgetherapie

Patienten mit Bendamustin-haltiger Folgetherapie (n=23)	CR		PR		NC		PD		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bendamustin	2	11,1	13	72,2	2	11,1	1	5,6	18	100,0
Bendamustin/ Prednison	0	0,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0
Bendamustin/ Rituximab	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3	100,0
Gesamt	2	8,7	17	73,9	3	13,0	1	4,3	23	100,0