

# CLL - Patientenregister (Bendamustin Original vs. Generika)

Linde/Gerhardt/Günther/Sauer, Potsdam; Innig, Rheine; Blumenstengel, Eisenach; Spohn/Moeller, Halle; Göhler/Dörfel/Boldt, Dresden; Uhlig, Naunhof; Rubanov, Hameln; Reichert/Jansen, Westerstede; Petersen, Heidenheim; Nusch, Velbert; Harich/Kasper, Hof; Eschenburg/Wilhelm, Güstrow; Tessen/Zahn/Kambach, Goslar; Otremba/Reschke/Zirpel/Kühn, Oldenburg; Elsei, Glauchau; Rohrberg/Hurtz/Schmalfeld/Schädlich/Frank-Gleich/Neef, Halle; Kröger/Schütz, Bremerhaven; Broszeit-Luft, Lehrte; Huttschenreuter/Sauer, Nordhorn; Däßler, Freital; Domagalski/Hegge, Osnaabrück; Kingreen/Koschuth, Berlin; Schulze, Zittau; Müller-Hagen/Bertram/Kollegen, Hamburg; Josten/Klein, Wiesbaden; Gröpler/Trieglaff, Wismar; Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers/Timmer, Münster; Müller, Leer; Schadt/Azeh, Gelsenkirchen; Schmidt/Klaproth/Cura, Wiesbaden; Akrivakis, Hamburg; Rodemer, Wilhelmshaven; Schulz, Bad Kreuznach; Maintz/Hinske, Würselen; Söling, Kassel; Marquard/Titgemeyer, Celle; Schneider-Obermeyer/Schweigert/Strohbach/Weber, Berlin; Grundeis/Teich, Chemnitz; Ammon/Meyer, Göttingen; Schwerdtfeger/Schulze/Lehmann, Köthen; Mittermüller, Germering; Schneider-Kappus, Ulm; Mainka/Dietze/Rothe, Köln; Heßling, Berlin; Hoffmeister, Bad Säckingen; Grundeis/Teich, Chemnitz; Schröder/Kamal, Hannover; Körfer, Peine; Arzberger, Meißen; u.a.

## Einleitung

Die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren. Die Kombination von Bendamustin und Rituximab hat sich in der Behandlung dieser Erkrankung in klinischen Studien (1,2) und in der alltäglichen Anwendung bewährt (3,4).

## CLL- Register ONCOReg

Seit 10 Jahren dokumentieren 61 hämato-onkologische Praxen bundesweit innerhalb der Projektgruppe Internistische Onkologie (PIO) Erkrankungsverläufe von Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie im Register ONCOReg.

Folgende Ergebnisse liegen bisher vor.

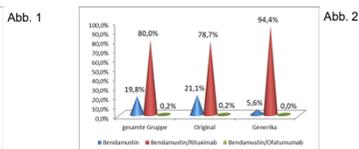
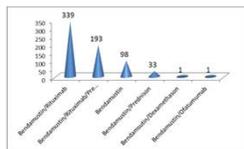
Frauen, die Bendamustin/Rituximab/Prednison erhielten, weisen die höchste Rate an kompletten Remissionen (67,6%) auf. Dies geht einher mit einer längeren progressionsfreien Zeit (59,9 Monate). Das 3 Jahres-Gesamtüberleben nach Geschlecht (88% männlich, 89% weiblich) unterscheidet sich nicht (5).

Rituximab mit einer Dosis  $\geq 2875$  mg/m<sup>2</sup> erzielt mit 60,7% eine höhere Rate an kompletten Remissionen, die mit 752 Tagen am längsten anhält. Auch das 3 Jahres-Gesamtüberleben ist mit 90% am höchsten (6).

Eine Rituximabdosis unter 2875 mg/m<sup>2</sup> ist bei Männern mit kürzerer progressionsfreier Zeit und Gesamtüberleben verbunden. Bei Frauen ist dies nicht zu beobachten (7).

## Ergebnisse

1004 Patienten mit einer Chronisch Lymphatischen Leukämie wurden bisher dokumentiert. 939 Patienten erhielten eine Bendamustin-haltige Therapie, 665 (70,8%) als First-line Therapie, davon 132 (19,8%) Bendamustin mono und 533 (80,2%) in Kombination mit Rituximab (Stand 10.09.2018, Abb. 1).



In dieser Analyse werden die Ergebnisse des Einsatzes von Bendamustin/Rituximab in der First-line Behandlung von CLL-Patienten im klinischen Alltag dargestellt, wobei zwischen dem Einsatz des originalen Bendamustins und den generischen unterschieden wird. Letztere stehen seit Januar 2016 zur Verfügung. 51 (94,4%) Patienten mit einem generischen Bendamustin erhielten Bendamustin/Rituximab (Abb. 2).

Tabelle 1: Patientencharakteristik bei Therapiebeginn

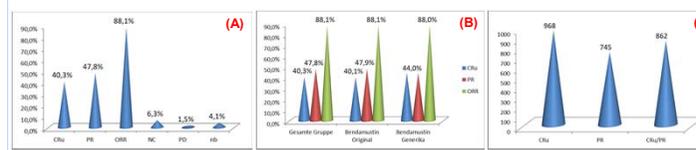
	gesamte Gruppe*	Bendamustin Original	Bendamustin Generika
Anzahl	665	610	54
Praxen	61	59	13
Therapiebeginn 1. Patient	02.05.2008	02.05.2008	27.01.2016
Geschlecht (m/w in %)	62,3/37,7	57,3/42,7	64,8/35,2
Medianes Alter	72 Jahre	72 Jahre	73 Jahre
ohne B-Symptomatik	422 (63,5%)	385 (63,1%)	37 (68,5%)
ECOG 0/1/2/3 (%)	28,6/56,2/14,6/0,6	27,9/55,7/15,7/0,7	35,2/63,0/1,9/0
BINET A/B/C (%)	9,3/55,5/35,2	9,8/55,7/34,4	3,7/51,9/44,4
17 p del	25 (3,8%)	21 (3,4%)	4 (7,4%)
Zeitraum ED bis erste Therapie	25,4 Monate	24,9 Monate	42,5 Monate
Gesamtdosis Bendamustin	840 mg/m <sup>2</sup>	840 mg/m <sup>2</sup>	840 mg/m <sup>2</sup>

\*ein Patient erhielt Bendamustin original + Generikum

## Ansprechen

Die objektive Remissionsrate liegt bei 88,1%, davon sind 40,3% komplette Remissionen und 47,8% partielle Remissionen (Abb. 3A). Diese unterscheiden sich nicht in den Gruppen (Abb. 3B). Die Remissionsdauer beträgt 862 Tage (Abb. 3C).

Abbildung 3: (A) Ansprechen gesamte Gruppe/ (B) Ansprechraten nach Gruppen/ (C) Mediane Remissionsdauer gesamte Gruppe (d)



## Nebenwirkungen

Die Gabe eines generischen Bendamustins verursacht erheblich mehr hämatologische Nebenwirkungen vom Grad 3/4 als das Original (Tab. 2). Auch nicht-hämatologische Nebenwirkungen (Grad 1-4) traten öfter auf (Tab. 3).

Tabelle 2: Hämatologische Nebenwirkungen Grad 3 + 4 in Prozent

	n	Anämie	Thrombopenie	Leukopenie
Gesamte Gruppe	665	5,3	6,2	22,7
Bendamustin Original	610	4,9	5,8	20,9
Bendamustin Generika	54	7,5	11,1	40,8

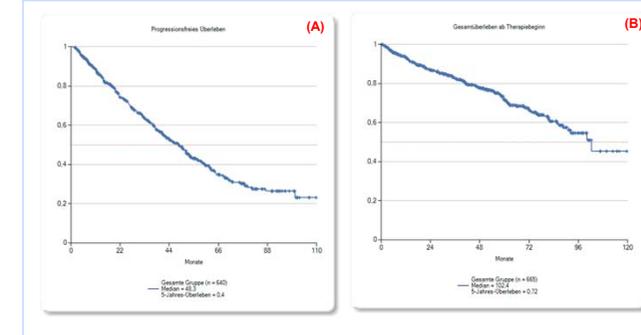
Tabelle 3: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen Grad 1 - 4 in Prozent (>20%)

	n	Übelkeit	Fatigue	Infektion	Fieber	Schmerzen	Hautreaktionen	Serum-Kreatinin
Gesamte Gruppe	665	37,6	29,6	28,0	23,6	22,9	19,5	16,1
Bendamustin Original	610	38,2	29,1	27,5	23,7	22,5	19,6	15,0
Bendamustin Generika	54	28,0	34,0	34,0	22,0	30,0	20,0	28,0

## Überleben

Das progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektivs liegt im Median bei 48,3 Monaten (Abb. 4A).

Abbildung 4: Gesamte Gruppe: Progressionsfreies Überleben (A)/ 5 Jahres-Gesamtüberleben (B)



Nach einer medianen Beobachtungszeit von 41,0 Monaten beträgt das Gesamtüberleben aller Patienten ab Therapiebeginn 102,4 Monate, die 3 Jahres-Überlebensrate 82% und die 5 Jahres-Überlebensrate 72% (Abb. 4B). Bisher wurde bei 52 (7,8%) Patienten ein Zweitmalignom diagnostiziert. 163 (24,5%) Patienten sind verstorben und zu 148 (22,2%) besteht kein Kontakt mehr. Von 405 (60,9%) Patienten liegen 3 Jahres Follow up-Daten vor, von 247 (37,1%) Patienten 5 Jahres-Daten (Tab. 4).

Tabelle 4: Follow up (median)

	n	3 Jahres-Follow up	5 Jahres-Follow up	Zeitraum bis nächste Therapie (Monate)*	Zweitmalignome (n%)
Gesamte Gruppe	665	405 (60,9%)	247 (37,1%)	25,6	52 (7,8%)

\*n = 223

## Schlussfolgerung

Die verabreichte Bendamustin-Gesamtdosis (840 mg/m<sup>2</sup>) und das objektive Ansprechen (88%) sind in beiden Gruppen gleich, Nebenwirkungen jedoch bei Patienten, die mit einem Generikum behandelt worden waren, ausgeprägter. Allerdings erhielten mehr Patienten (94,4% vs. 78,7%) eine Kombinationstherapie mit Bendamustin/Rituximab. Auch der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn war länger (42,5 vs. 24,9 Monate). Die Datenerhebung wird fortgesetzt.

1) Eichhorst B. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17(7):928-942 (CLL10-Studie); 2) Fischer JCO 2012; 30: 3209-3216 (CLL2M); 3) Knauf Hematol Oncol. 2015 Mar;33(1):15-22. doi: 10.1002/hon.2139. Epub 2014 Apr 15.; 4) Gunther/Sauer DGHO 2009/2010/2011, ASH/ASCO/SIOG 2012; 5) OnkoRat 2016, Frankfurt/Main; 6) DGHO 2016; 7) DGHO 2017

ED – Erstdiagnose  
CRU – komplette Remission unconfirmed  
PR – Partielle Remission  
ORR – Objektive Remissionsrate  
PFS – Progressionsfreies Überleben

BR – Bendamustin/Rituximab  
BRP – Bendamustin/Rituximab/Prednison  
3 JÜL – 3 Jahresüberleben ab TB  
5 JÜL – 5 Jahresüberleben ab TB  
TB – Therapiebeginn

Logistik und Unterlagen zu diesem Register: rgb GmbH, Sarstedt  
Homepage: www.rgb-onkologie.de, E-mail: info@rgb-onkologie.de  
Tel.: 05066/692071, Fax: 05066/692064  
Posterpräsentation: DGHO, 28.09.-02.10.2018, Wien