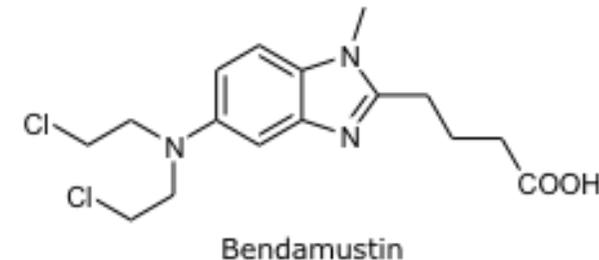


Bendamustin bzw. Bendamustin/Rituximab bei chemonaiven CLL - Patienten



Dr. med. St. Wilhelm

Internistische Gemeinschaftspraxis
Dr. Duda, Dr. Eschenburg, Dr. Wilhelm
Am Wall 1
18273 Güstrow



Data first published and presented at the
54th Annual Meeting of the
American Society of Hematology
Atlanta, Georgia
December 8-11, 2012

by

Georg Günther, MD¹; Stefan Bartels, PhD²;
Hans-Werner Tessen, MD³; James A. Sterchele, PharmD⁴

¹Medizinisches Versorgungszentrum für Blut- und Krebserkrankungen, Potsdam, Germany; ²rgb Onkologisches Management GmbH, Sarstedt, Germany;

³Private Practice, Goslar, Germany; ⁴Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Frazer, Pennsylvania

Hintergrund - CLL

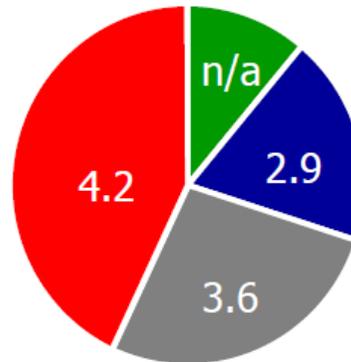
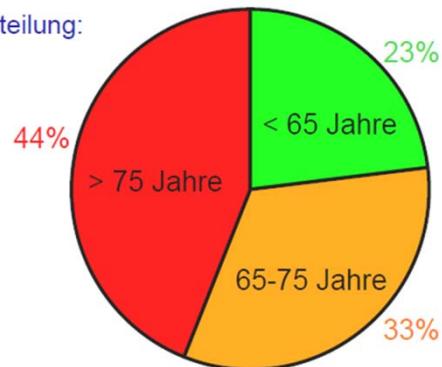
ist die am weitest verbreitete Form der Leukämie der westlichen Hemisphäre [1]

medianen Alter bei Diagnose von 72 Jahren [1,2]

mögliche Therapieoptionen durch vorhandene Begleiterkrankungen und/oder höhere Risiken von Nebenwirkungen eingeschränkt [1,3,4]

Häufigste Leukämie der westlichen Welt (Inzidenz: 3/100.000)

Altersverteilung:



Age at CLL diagnosis (years)	Patients ¹ (%)	Mean comorbidities ² (all cancer types, n)
≤ 54	11	n/a
55-64	19	2.9
65-74	27	3.6
75+	43	4.2

1. Desai S, Pinilla-Ibarz J. *Cancer Control*. 2012;19(1):26-36.

2. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al (eds). *SEER Cancer Statistics Review: 1975-2007*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER website.

3. Foon KA, Hallek MJ. *Leukemia*. 2010;24(3):500-511.

4. Hallek M. *Hematology*. 2009:440-449.

Hintergrund - CLL

- Klinische Studien zeigten eine Overall-Response Rate (ORR=CR+PR) von 68% für Bendamustin (B) und 88% für Bendamustin [5] in Kombination mit Rituximab (BR) [6] bei therapienaiven CLL-Patienten.

Table 2. Quality of Response According to Independent Committee for Response Assessment: Intention-to-Treat Population

Variable	Binet Stage											
	B				C				B + C			
	BEN		CLB		BEN		CLB		BEN		CLB	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
No. of patients overall	116		111		46		46		162		157	
Complete response	41	35	3	3	9	20	0	0	50	31	3	2
Nodular partial response	14	12	4	4	3	7	0	0	17	11	4	3
Partial response	27	23	31	28	16	35	10	22	43	27	41	26
Overall response rate	82	71	38	34	28	61	10	22	110	68	48	31

Abbreviations: BEN, bendamustine; CLB, chlorambucil.

Table 3. Response to Treatment

Population	Missing*		CR		PR/nPR		SD		PD		ORR		Survival Analysis						
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	P	No.	Months	P	Months	P	
Total No. of patients	117	3	2.6	27	23.1	76	64.9	11	9.4	0	103	88.0	—	33.8	—	33.9	—	—	
Genetic subgroups																			
Total No. of patients with cytogenetic results and response assessment																			
17p deletion	108	—	25	23.1	72	66.7	11	10.2	0	97	89.8	—	—	—	—	—	—	—	—
11q deletion†	8	—	0	0	3	37.5	5	62.5	0	3	37.5	.001	8	7.9	<.001	7.8	<.001	—	
Trisomy 12‡	20	—	8	40.0	10	50.0	2	10.0	0	18	90.0	—	21	29.7	—	24.1	—	—	
13q deletion§	19	—	4	21.0	14	73.7	1	5.3	0	18	94.7	—	19	N/R	—	N/R	—	—	
No abnormalities according to the hierarchical model¶	30	—	4	13.3	24	80.0	2	6.7	0	28	93.3	—	30	34.4	—	34.4	—	—	
IGHV status																			
Unmutated	66	—	18	27.3	41	62.1	7	10.6	0	59	89.4	1.0	42	33.9	.172	29.7	.147	—	
Mutated	41	—	7	17.1	30	73.2	4	9.8	0	37	90.2	—	68	29.7	—	33.9	—	—	
Prognostic subgroups																			
Binet stage																			
A	12	—	5	41.7	6	50.0	1	8.3	0	11	91.7	.15	12	N/R	.142	N/R	.161	—	
B	50	—	14	28.0	34	68.0	2	4.0	0	46	96.0	—	51	32.4	—	32.4	—	—	
C	52	—	8	15.4	36	69.2	8	15.4	0	44	84.6	—	54	35.5	—	35.5	—	—	
Age, years																			
≤ 70	88	—	24	27.3	57	64.8	7	8.0	0	81	92.0	.27	91	33.9	.351	33.9	.346	—	
> 70	26	—	3	11.5	19	73.1	4	15.5	0	22	84.6	—	26	37.6	—	37.6	—	—	

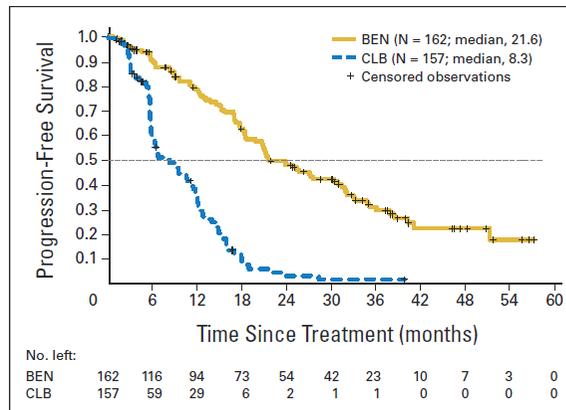


Fig 1. Progression-free survival based on the assessment of Independent Committee for Response Assessment: intention-to-treat population. BEN, bendamustine; CLB, chlorambucil.

5. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4378-4384

6. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3209-3216.

Hintergrund - CLL

Es liegen nur wenige Daten zu der Behandlung therapienaiver älterer Patienten > 70 Jahren mit Bendamustin bzw. Bendamustin und Rituximab vor. [7,8].

Ziel der **retrospektive Analyse:**

Untersuchung zur Effektivität und Verträglichkeit von Bendamustin +/- Rituximab in drei Altersgruppen bei therapienaiver CLL-Patienten in der Versorgungsrealität.

7. Waldthaler C, Stauder R, Schnallinger M, et al. *Wien Klin Wochenschr.* 2011;123(9-10):269-275.

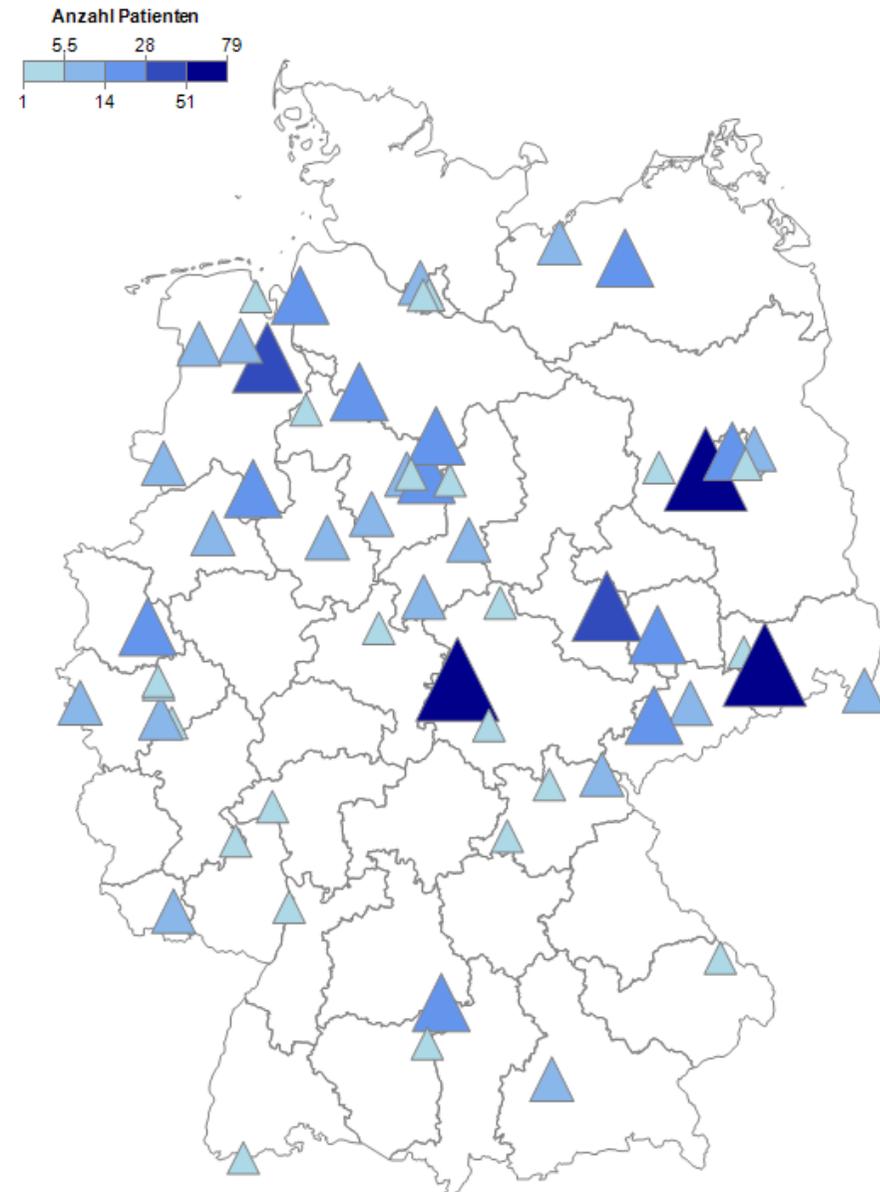
8. Kolibaba KS, Joshi AD, Sterchele JA, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011;118:Abstract 3914.

Beschreibung der Datenbasis

- Die zentrale Datenerhebung zur CLL erfolgt innerhalb des vorliegenden Registers seit dem Jahr **2008**.
- Die Erhebung erfolgte in **57** Kliniken / Praxen.
- Die vorliegende Analyse erfasst Daten des Register im **Zeitraum Mai 2008 bis Juli 2012**.

Übersicht

- Die Gesamtzahl der im Register gemeldeten Patienten beträgt zum Zeitpunkt der Auswertung **757**.
- Insgesamt **217** Patienten (28%) mit einer CLL gehen in die Analyse ein.



Methodik

- **Einschlusskriterien:**
Patienten mit mind. 3 Zyklen B / BR first-line Therapie
- Patienten wurden folgenden Alters- und Therapiegruppen zugeordnet:
 - ≤ 60 Jahre; BR \pm Prednison [≤ 60 BR]
 - > 60 bis < 70 Jahre; Bendamustin Monotherapie [**60-70 B**]
 - > 60 bis < 70 Jahre; BR \pm P [**60-70 BR**]
 - ≥ 70 Jahre; Bendamustin Monotherapie [≥ 70 B]
 - ≥ 70 Jahre; BR \pm P [≥ 70 BR]

Methodik

primärer Effektivitätsindikator - Overall Response Rate (ORR)

**sekundäre Effektivitätsindikatoren - Progress-freie- (PFS)
Gesamtüberleben (OS).**

Indikatoren der Therapieverträglichkeit

Nebenwirkungen (CTC)

Begleitmedikationen

Stationäre Aufenthalte

Methodik

- Häufigste Begleiterkrankungen (≥10.0% in allen Gruppen) waren:
 - primäre Hypertonie (Wertebereich: 14.8%-25.0%)
 - chronische ischämische Herzkrankheit
12.5% in der Gruppe “60-70 B”
10.1% in der Gruppe “≥70 BR”
 - chronisch obstruktive Lungen-erkrankungen
12.5% in der Gruppe “60-70 B”
 - Diabetes mellitus
11.4% in der Gruppe “≥70 B”

Demographie und klinische Charakteristik

Demographische Daten und grundlegende klinische Charakteristik					
Variable	≤ 60 BR n=24	60-70 B n=12	60-70 BR n=50	≥ 70 B n=36	≥ 70 BR n=95
Geschlecht, n(%)					
männlich	9 (38)	4 (33)	17 (34)	14 (39)	34 (36)
weiblich	15 (63)	8 (67)	33 (66)	22 (61)	61 (64)
Alter, Mittel (SD)					
Bei Diagnose	50,3 (6)	62,6 (5)	63,2 (4)	74,5 (6)	72,5 (6)
Bei Therapiebeginn	53,1 (6)	65,9 (2)	65,7 (3)	76,9 (5)	75,5 (5)
Rai Stadium bei Diagnose, n (%)					
0	2 (8)	1 (8)	9 (18)	2 (6)	7 (7)
I	9 (38)	3 (25)	8 (16)	11 (31)	22 (23)
II	7 (29)	3 (25)	12 (24)	6 (17)	10 (11)
III	1 (4)	0	5 (10)	2 (6)	2 (2)
IV	0	2 (17)	0	1 (3)	3 (3)
N.D.	5 (21)	3 (25)	16 (32)	14 (39)	51 (54)
Binet Stadium bei Diagnose, n (%)					
A	13 (54)	6 (50)	26 (52)	24 (67)	55 (58)
B	10 (42)	3 (25)	19 (38)	7 (19)	25 (26)
C	1 (4)	3 (25)	5 (10)	5 (14)	15 (16)

B, Bendamustin; BR, Bendamustin + Rituximab; SD, Standard Abweichung.

Zeit Δ Diagnose - Therapiebeginn in Jahren 2,8 3,3 2,5 2,4 3,0

Ergebnisse - primärer Effektivitätsindikator

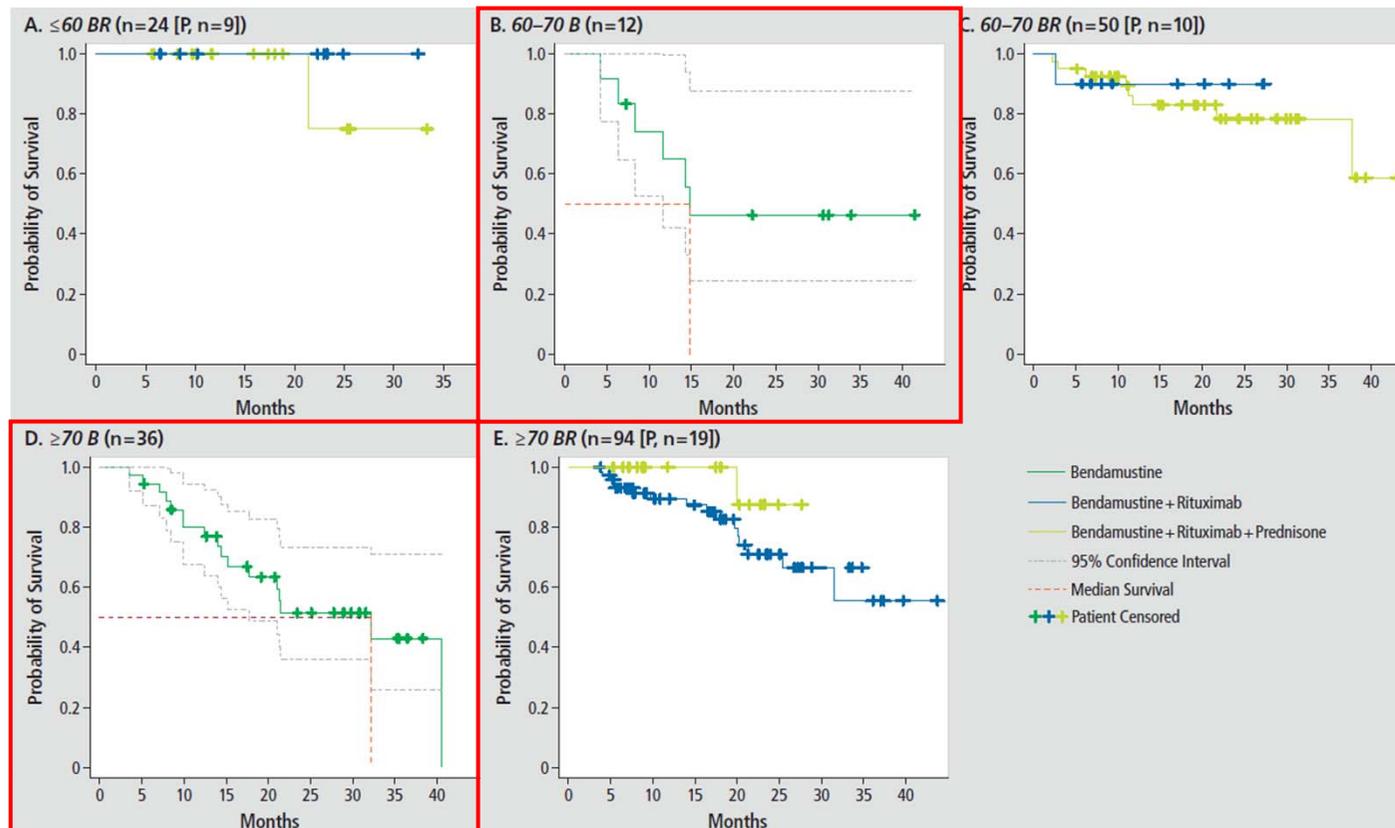
- Die Overall Response Rate (ORR) liegt in allen Gruppen über 80%.

Ansprechraten					
Variable, n (%)	≤ 60 BR n=24	60-70 B n=12	60-70 BR n=50	≥ 70 B n=36	≥ 70 BR n=95
ORR	24 (100)	10 (83)	44 (88)	35 (97)	85 (89)
CR	14 (58)	4 (33)	22 (44)	7 (19)	35 (37)
PR	10 (42)	6 (50)	22 (44)	28 (78)	50 (53)
NC	0	1 (8)	5 (10)	1 (3)	9 (10)
PD	0	1 (8)	1 (2)	0	0
Not assessable	0	0	0	0	1 (1)

B, Bendamustin; BR, Bendamustin + Rituximab

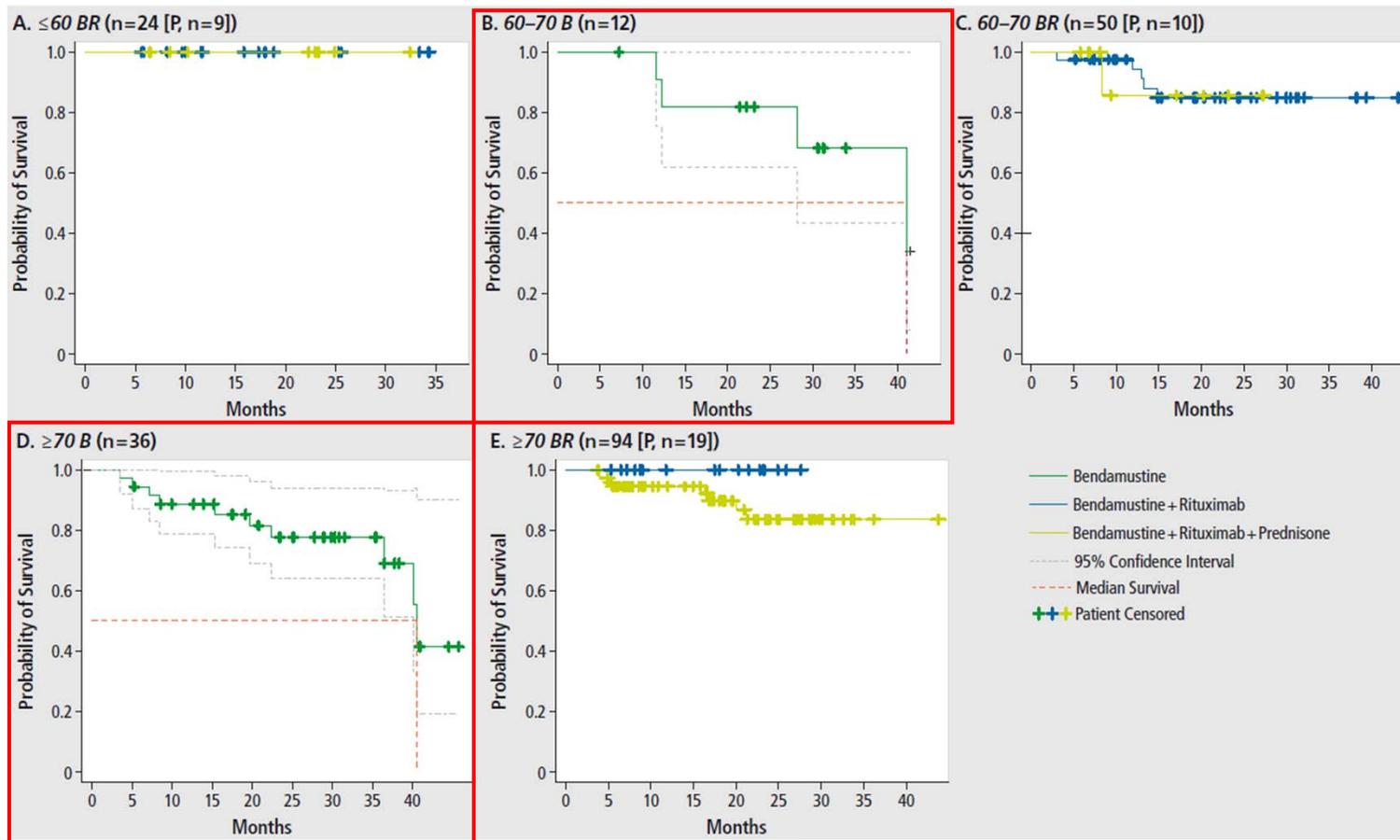
Ergebnisse - sekundäre Effektivitätsindikatoren

- Mediane Follow-Up Zeit: 3 Jahre (Range: 1-5)
- Medianes **progressionsfreies Überleben** wurde erreicht in der „60-70 B“ Gruppe [14,8 Monate] sowie in der „ ≥ 70 B“ Gruppe [32,5 Monate].
- Vergleich zu Knauf et al. PFS **21,6 Mo** [5]



Ergebnisse - sekundäre Effektivitätsindikatoren

- Mediane Follow-Up Zeit: 3 Jahre (Range: 1-5)
- Medianes **Gesamtüberleben** wurde erreicht in Gruppe „60-70 B“ [41 Monate] sowie in der Gruppe „ ≥ 70 B“ [40,1 Monate].



Ergebnisse

- Mediane Anzahl Zyklen = 6 in allen Gruppen. (Ausnahme: Gruppe „ $\geq 70 B$ “ = 5,5 Zyklen)
- Die mittlere Dosis pro Zyklus lag zwischen
133,6 und 165.9 mg/m² Bendamustin
392,1 und 412,1mg/m² Rituximab in den entsprechenden Gruppen

Ergebnisse

Begleitmedikation

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes fanden 5-HT₃- und Dopamin-Antagonisten sowie Antihistaminika eine breite Anwendung.

Der Einsatz von G-CSF erfolgte weniger frequent.

Begleitmedikation					
Medikation, n (%)	≤ 60 BR n=24	60-70 B n=12	60-70 BR n=50	≥ 70 B n=36	≥ 70 BR n=95
5-HT ₃ -Antagonisten	73 (31)	51 (57)	143 (39)	121 (53)	326 (40)
Dopamin-Antagonisten	54 (23)	20 (22)	103 (28)	44 (19)	162 (20)
Antihistaminika	38 (16)	4 (4)	71 (19)	0	136 (17)
GCSF	<u>7 (3)</u>	<u>3 (3)</u>	<u>4 (1)</u>	<u>9 (4)</u>	<u>29 (4)</u>

Ergebnisse

Nebenwirkungen

- Häufigste hämatologische Nebenwirkung **Grad 3/4(>20%)**:
Febrile Neutropenie und Leukopenie
- Häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkung Grad 3/4:
Fatigue und Infektionen
- Rate der Therapieverschiebungen auf Grund von Nebenwirkungen:
6,0% in der “60–70 BR” Gruppe bis zu 25,0% in der “60–70 B” Gruppe
- Stationäre Aufenthalte: 30 Patienten **(13%)** mit insgesamt 33 Events

Nebenwirkungen Grad 3/4 (≥ 2 Patienten)					
Variable, n (%)	≤ 60 BR n=24	60-70 B n=12	60–70 BR n=50	≥ 70 B n=36	≥ 70 BR n=95
Hämatologisch					
Anämie	2 (8)	2 (17)	1 (2)	1 (3)	5 (5)
Febrile Neutropenie	7 (29)	1 (8)	7 (14)	7 (19)	28 (29)
Leukopenie	7 (29)	0	10 (20)	8 (22)	25 (26)
Thrombocytopenie	0	3 (25)	3 (6)	1 (3)	12 (13)
Nicht-hämatologisch					
Fatigue	0	1 (8)	0	1 (3)	2 (2)
Infektionen	2 (8)	0	0	0	3 (3)

Ergebnisse

Dosisreduktion und Therapieverschiebungen

- Ältere Patientengruppen weisen eine höhere Rate an Dosisreduktionen auf (“≥ 70 B” 67% Dosisreduktion)
- Die Rate der Therapieverschiebungen verbleibt auf geringem Niveau (< 12 % in allen Gruppen)

Dosisreduktionen und Therapieverschiebungen					
Variable, n (%)	≤ 60 BR n=24	60-70 B n=12	60-70 BR n=50	≥ 70 B n=36	≥ 70 BR n=95
Dosisreduktion, Patienten	9 (38)	2 (17)	9 (18)	24 (67)	30 (32)
Therapieverschiebung, Patienten	1 (4)	1 (8)	0	4 (11)	1 (1)
Maximale Dauer der Verschiebung, Patienten					
1 Woche	0	0	0	2 (6)	0
2 Wochen	0	1 (8)	0	1 (3)	0
> 2 Wochen	1 (4)	0	0	1 (3)	1 (1)

Schlussfolgerung

Die retrospektive Analyse von chemo-naiven Patienten mit einer CLL zeigt:

Bendamustin Monotherapie bzw. Bendamustin + Rituximab ist eine sichere Therapieoption für ältere Patienten.

- Die Ansprechraten sind vergleichbar mit jenen jüngerer Patienten:
ORRs von 89%-97% bei Patienten ≥ 70 Jahren gegenüber ORRs von 83%-100% bei Patienten < 70 Jahren.
- Eine Häufung von Nebenwirkungen mit Anstieg des Alters konnte nicht beobachtet werden.
- (Cave Patientenzahl)
- Niedrige Raten an Therapieverschiebungen, wobei in der Gruppe der ≥ 70 Jahre alten Patienten mit einer Bendamustine Monotherapie häufig Dosisreduktionen notwendig waren.
- Stationäre Aufenthalte in 13%, bei 29% febrilen Neutropenien
- Überlebensdaten:
Bei einer medianen Follow-Up Zeit von 3 Jahren wurde das median PFS und OS in der Kaplan-Meier Analyse lediglich von 2 der 5 Gruppen erreicht (60-70 B [14,8, resp. 41,0 Monate] und ≥ 70 B [32,5 und 40,1 Monate])
- **Kritikpunkt - CLL Stadium bei Diagnose vs vor der Therapie**



15.10.2012 Felix Baumgartner: So war der Weltraum-Sprung