

## ASH 2013: Bendamustin bewährt sich als gut verträgliche Behandlungsoption bei Lymphomen

**Auf der Jahrestagung 2013 der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) in New Orleans wurden wie im Vorjahr zahlreiche Studien, die Bendamustin als Chemotherapie-Kombinationspartner oder als Vergleichssubstanz beinhalteten, präsentiert. Es zeigt sich mehr und mehr, dass sich Bendamustin für moderne Studien als Chemotherapie-Standard bei Lymphomen etabliert hat. Von besonderem Interesse waren in diesem Jahr die Ergebnisse einer geplanten Zwischenanalyse der CLL 10-Studie der deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG), die die Kombination von Bendamustin und Rituximab (BR) mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) als derzeitigem Standard in der Primärtherapie der CLL vergleicht (Eichhorst B et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 526).**

### **Chemoimmuntherapie mit Bendamustin bewährt sich als gut verträgliche Behandlungsoption auch für fitte ältere CLL-Patienten**

Auf der Jahrestagung 2013 der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) in New Orleans wurden wie im Vorjahr zahlreiche Studien, die Bendamustin als Chemotherapie-Kombinationspartner oder als Vergleichssubstanz beinhalteten, präsentiert. Es zeigt sich mehr und mehr, dass sich Bendamustin für moderne Studien als Chemotherapie-Standard bei Lymphomen etabliert hat. Von besonderem Interesse waren in diesem Jahr die Ergebnisse einer geplanten Zwischenanalyse der CLL 10-Studie der deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG), die die Kombination von Bendamustin und Rituximab (BR) mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) als derzeitigem Standard in der Primärtherapie der CLL vergleicht (Eichhorst B et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 526). Diese ersten Zwischenergebnisse zeigen FCR als effektive Kombination bei jungen und fitten Patienten. Jedoch erweist sich BR als deutlich besser verträglich - ein Aspekt, der für die Mehrheit der CLL-Patienten von großer Bedeutung ist. Bei den Patienten über 65 Jahren wurde kein signifikanter Unterschied beim PFS nach zwei Jahren nachgewiesen (nicht erreicht vs. 45,6 Monate;  $p = 0,757$ ). Im klinischen Alltag gewonnene Beobachtungsdaten zu FCR und BR aus dem deutschen Tumorregister Lymphatische Neoplasien zeigen, dass die beiden Regime hinsichtlich der Effektivität gleichwertig sind (Knauf W et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 4181). Darüber hinaus wurden auf dem ASH-Kongress auch erste Ergebnisse zur Kombination von Bendamustin mit dem neuen Antikörper Obinutuzumab mit vielversprechenden Effektivitätsdaten vorgestellt.

Bei einem Großteil der Patienten wird die Diagnose CLL im Alter von  $\geq 65$  Jahren gestellt. Aggressive Therapien sind bei diesen Patienten aufgrund ihres Alters, eines reduzierten Allgemeinzustandes oder von Komorbiditäten häufig nicht möglich. Ein aktuelles Ziel im Management der CLL besteht deshalb in der Verbesserung der Therapieoptionen für weniger fitte und ältere Patienten. Es stehen jedoch auch die Therapieoptionen für jüngere

Patienten auf dem Prüfstand. Neben der Wirksamkeit ist auch hier die Optimierung der Verträglichkeit ein wichtiges Ziel.

### **Zwischenergebnisse der CLL 10-Studie zum Vergleich BR-FCR präsentiert**

Die derzeit laufende CLL 10-Studie, deren erste Zwischenergebnisse nun vorgestellt wurden, überprüft an bisher unbehandelten und körperlich fitten Patienten mit CLL, ob die Kombination aus Bendamustin und Rituximab (BR) ebenso wirksam ist wie die bisher als Standard geltende Behandlung mit einer Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR). Die Chemoimmuntherapie mit FCR ist mit schweren Nebenwirkungen behaftet, so dass viele der mehrheitlich älteren Patienten nicht mit FCR behandelt werden können (Kompetenznetz Maligne Lymphome: [www.lymphome.de/InfoLymphome/ChronLymphatLeukaemie/Therapie.jsp](http://www.lymphome.de/InfoLymphome/ChronLymphatLeukaemie/Therapie.jsp), aufgerufen am 3.2.2014).

Studienleiterin PD Dr. Barbara Eichhorst, Köln, präsentierte in New Orleans die Daten einer geplanten Interimsanalyse der internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie mit 564 zuvor unbehandelten und körperlich fitten CLL-Patienten in den Binet-Stadien C oder behandlungsbedürftigen Stadien B oder A ohne 17p-Deletion: Ziele der Studie sind die Darstellung der Nichtunterlegenheit von BR im Vergleich zu FCR (Primärer Endpunkt ist das PFS) und Untersuchungen zur Verträglichkeit von BR und FCR. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 25 mg/m<sup>2</sup> Fludarabin und 250 mg/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid an den Tagen 1-3 sowie im Zyklus 1 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab und in den Zyklen 2-6 500 mg/m<sup>2</sup> Rituximab oder 90 mg/m<sup>2</sup> Bendamustin an den Tagen 1-2 mit 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab im Zyklus 1 und 500 mg/m<sup>2</sup> Rituximab in den Zyklen 2-6. Das mediane Alter der Patienten betrug 62 Jahre. 547 Patienten waren hinsichtlich des Therapieansprechens auswertbar. Der primäre Endpunkt der Studie, das progressionsfreie Überleben (PFS), sowie das ereignisfreie (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) konnte bei allen 561 Patienten in der Intent-to-treat-Population ausgewertet werden.

### **PFS bei älteren Patienten in beiden Armen gleich**

Die Gesamtansprechrates war mit 97,8% in beiden Studienarmen identisch. Das EFS nach zwei Jahren betrug 82,6% im FCR-Arm und 75,7% im BR-Arm ( $p = 0,037$ ). Beim Gesamtüberleben ließ sich nach zwei Jahren kein Unterschied feststellen: Im BR-Arm lebten noch 95,8% der Patienten gegenüber 94,2% im FCR-Arm ( $p = 0,593$ ). Das mediane PFS liegt im BR-Arm bei 44,9 Monaten, im FCR-Arm wurde es noch nicht erreicht ( $p = 0,041$ ). Das PFS wurde auch im Rahmen einer Subgruppenanalyse bei jüngeren (unter 65 Jahren) und älteren Patienten (ab 65 Jahren) bewertet. Während sich in Hinblick auf das PFS bei jüngeren Patienten eine signifikante Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen zugunsten von FCR zeigte (medianes PFS 36,5 Monate im BR-Arm vs. nicht erreicht im FCR-Arm;  $p = 0,016$ ), besteht dieser Unterschied bei den älteren Patienten nicht. Bei den Patienten über 65 Jahren wurde kein signifikanter Unterschied beim PFS nach zwei Jahren nachgewiesen (nicht erreicht vs. 45,6 Monate;  $p = 0,757$ ). Diese Subgruppenanalyse besitzt eine hohe Relevanz für die tägliche Praxis, da der Großteil der Patienten mit fortgeschrittener CLL über 65 Jahre alt ist (SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia (aufgerufen am 29.10.2010)). In der CLL10-Studie waren über ein Drittel der Patienten älter als 65 Jahre, wobei insgesamt mehr ältere Patienten im BR-Arm als im FCR-Arm waren (FCR: 33,7% vs. BR: 40,5 %). 21,5 % der Patienten im BR-Arm waren sogar über 70 Jahre alt, gegenüber 13,8% im FCR-Arm. Als unabhängige prognostische Faktoren für PFS und EFS erwiesen sich in der multivariaten Analyse bisher der Behandlungsarm, der Serum Beta2-Mikroglobulin (Beta2MG)-Status sowie der del(11q)- und der IgHV-Status (Eichhorst B et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 526). Eichhorst wies darauf hin, dass sich deutlich mehr

Patienten mit dem unmutierten IgHV-Status, der die aggressivere Variante der CLL darstellt, im BR-Arm befanden (67,8% vs. mit 55,3%;  $p = 0,003$ ).

### **BR deutlich besser verträglich**

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTC Grad 3-5) traten unter Behandlung mit FCR signifikant häufiger auf als unter der Therapie mit BR. Insbesondere entwickelten deutlich mehr Patienten unter FCR-Therapie eine schwerwiegende Hämatotoxizität (90,0% vs. 66,9%,  $p < 0,001$ ). Bei 81,7% der mit FCR behandelten Patienten kam es zu einer schweren Neutropenie gegenüber nur 56,8% der Patienten im BR-Arm ( $p < 0,001$ ). "Aufgrund der vermehrten schweren Neutropenien traten auch signifikant mehr Infektionen im FCR-Arm auf", berichtete Eichhorst weiter. Während insgesamt 39% der mit FCR-behandelten Patienten schwere Infektionen erlitten, erhöhte sich der Anteil bei den älteren mit FCR behandelten Patienten auf 47,4%. Damit traten schwere Infektionen im FCR-Arm bei nahezu doppelt so vielen älteren Patienten auf wie im BR-Arm (FCR: 47,4% vs. BR: 26,5%;  $p = 0,002$ ). Darüber hinaus wurden im FCR-Arm mehr behandlungsassoziierte Todesfälle verzeichnet als im BR-Arm (FCR: 3,9% und BR: 2,1%;  $p = 0,23$ ). 80% der Patienten im BR-Arm konnten alle sechs Behandlungszyklen verabreicht werden, gegenüber 71% im FCR-Arm. Diese Differenz war bei älteren Patienten noch ausgeprägter. Bei den über 65-jährigen wurden in der BR-Gruppe alle sechs Zyklen von 75 % der Patienten abgeschlossen, gegenüber 61% in der FCR-Gruppe (Eichhorst B et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 526).

### **Deutsches Tumorregister zeigt: Nur eine Minderheit der CLL-Patienten erhält FCR**

Die meisten klinischen Studien werden bei einem hoch selektierten Patientenkollektiv und vor allem in Altersgruppen durchgeführt, die der durchschnittlichen CLL-Population nicht entsprechen. Das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) sammelt aus diesem Grund prospektive Daten u.a. zu den beiden Chemoimmuntherapien BR und FCR im klinischen Alltag in deutschen hämato-onkologischen Praxen. Die Patienten werden über fünf Jahre nachbeobachtet. Seit Mai 2009 wurden von 111 teilnehmenden Praxen insgesamt 2897 Patienten in das Tumorregister eingeschlossen. In dem auf dem ASH 2013 von Prof. Dr. Wolfgang Knauf, Frankfurt, vorgestellten Poster wurde die Analyse von 485 CLL-Patienten, die BR oder FCR als Primärtherapie erhielten, präsentiert (Knauf W et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 4181). Im Median waren die Patienten 70 Jahre alt, 42% hatten ein Binet Stadium C, 27% eine B-Symptomatik, 13% Bulky Disease und 66% wiesen mindestens eine Komorbidität auf. "Auffällig ist, dass die mit BR behandelten Patienten mit einem medianen Alter von 71 Jahren viel älter waren als die mit FCR behandelten Patienten, die im Median nur 65 Jahren alt waren. Außerdem hatten Sie häufiger Komorbiditäten (67%) und ein Binet Stadium C (45%)", sagte Knauf bei der Posterdiskussion. Das objektive Therapieansprechen unterschied sich nicht. 92% der mit BR behandelten Patienten und 97% der mit FCR behandelten Patienten sprachen auf die Primärtherapie an. 45 % der Patienten, die BR erhalten hatten, wiesen dabei eine komplette Remission auf gegenüber nur 40% der Patienten, die mit FCR behandelt worden waren. Beide Regime wurden im Median über sechs Zyklen verabreicht. "Unsere Daten zeigen, dass in der klinischen Routine vor allem ältere, kränkere (weniger fitte) - und damit die Mehrheit der CLL-Patienten BR erhalten", kommentierte Knauf die Daten aus dem Tumorregister. Trotzdem erwiesen sich die Ansprechraten auf beide Regime als vergleichbar.

### **Bendamustin in Kombination mit neuem anti-CD20-Antikörper**

Die Phase-Ib-Studie "Galton" untersucht Sicherheit und Effektivität einer neuen Chemoimmuntherapie als

Primärtherapie bei Patienten mit CLL (Brown JR et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 523). Anstelle von Rituximab wurden, entweder Bendamustin (G-B) oder Fludarabin und Cyclophosphamid (G-FC) mit dem neuen anti-CD20 Antikörper Obinutuzumab (GA101) kombiniert. In die nicht randomisierte Studie wurden 41 Patienten eingeschlossen. Im G-B-Arm lag die Gesamtansprechrate bei 90% gegenüber 62% im G-FC-Arm. Bei keinem Patienten kam es zu einer Krankheitsprogression. Häufigste Nebenwirkung waren infusionsbedingte, auf den Antikörper zurückzuführende, allergische Reaktionen, die hauptsächlich während der ersten Infusion von Obinutuzumab auftraten. Aufgrund der gezeigten klinischen Aktivität beider Kombinationstherapien soll die Chemoimmuntherapie mit Obinutuzumab plus Bendamustin oder Fludarabin und Cyclophosphamid weiter untersucht werden, forderten die Autoren.

### **Ausblick: Bendamustin als bewährter Kombinationspartner**

Eine andere von Brown vorgestellte Phase-Ib-Studie hatte die Kombination von Bendamustin und Rituximab mit dem Bruton-Tyrosinkinaseinhibitor Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL untersucht (Brown JR et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 525). Die Kombination erwies sich als gut verträglich und führte zu einer Gesamtansprechrate von 93%, wobei auch Hochrisikopatienten auf die Therapie ansprachen. Diese vielversprechende Kombination wird derzeit in einer Phase-III-Studie untersucht. Weitere Beiträge stellten Daten zum First-line Einsatz von Bendamustin in anderen hämatologischen Indikationen vor. Prof. Wolfgang Knauf präsentierte weitere Ergebnisse aus dem deutschen Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) (Knauf W et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 3036). 785 Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL) waren in der Erstlinie entweder mit B-R oder mit CHOP-R behandelt worden. Die Registerdaten zeigen, dass die mit B-R behandelten Patienten älter waren, häufiger Komorbiditäten aufwiesen und ihre Erkrankung weiter fortgeschritten war. Die Ansprechraten auf beide Regime waren jedoch vergleichbar, womit sich die Ergebnisse der NHL 1-2003 (StiL) (Rummel MJ et al. Lancet. 2013; 381:1203-10), - und der Bright-Studie (Flinn et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 902) in der klinischen Routine bestätigen, wie die Autoren folgerten. Eine retrospektive Analyse untersuchte den Einsatz von Bendamustin mit oder ohne Rituximab bei 51 Patienten mit noch unbehandelten oder bereits vorbehandelten aggressiven NHL (Hammersen J et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 4371). Bendamustin zeigte eine hohe klinische Aktivität und war gut verträglich. Derzeit untersucht die Phase-II-Studie B-R-ENDA prospektiv die Rolle von Bendamustin plus subkutaner Gabe von Rituximab bei älteren und gebrechlichen Patienten mit aggressiven NHL, die nicht für eine CHOP-ähnliche Therapie geeignet sind (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01686321>, aufgerufen am 3.2.2014). Daten zur First-line Therapie mit Bendamustin, Bortezomib und Prednison (BVP) bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM), teilweise mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation, präsentierten Mateos et al. (Mateos MV et al. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2013;122: Abstract 2155). Die Ansprechraten vor und nach der Transplantation waren mit denen anderer Bortezomib-basierter Dreierkombinationen vergleichbar.

### **Fazit**

Vor dem Hintergrund, dass bisher kein anderes Behandlungsschema eine zumindest vergleichbare Wirksamkeit zum etablierten Standard FCR nachweisen konnte, scheinen die Ergebnisse der CLL10-Interimsanalyse zum Vergleich von BR und FCR in der Erstlinientherapie der CLL besonders bedeutsam. Die Zwischenergebnisse deuten zum einen an, dass die Kombination von Bendamustin und Rituximab für fitte ältere Patienten eine Behandlungsalternative zu FCR sein kann, und zeigen zum anderen das überlegene Sicherheitsprofil von BR. Die

Analyse der Beobachtungsdaten aus dem deutschen Tumorregister TLN hat bestätigt, dass derzeit die Minderheit der relativ jungen und fitten CLL-Patienten FCR erhält, während für die Mehrheit der CLL-Patienten BR die Therapie der Wahl ist. Das Alkylanz eröffnet mit seiner Balance von Wirksamkeit und Verträglichkeit die Möglichkeit, auch CLL-Patienten, für die eine Fludarabin-basierte Therapie nicht in Frage kommt, eine wirksame Chemoimmuntherapie zukommen zu lassen.

*Dr. Petra Ortner, München*

*Quelle: 55th ASH Annual Meeting and Exposition vom 7. – 10. Dezember 2013 in New Orleans, USA*