

## ASH 2015: Bendamustin ist in Kombinationstherapie effektiv

Bendamustin (Levact<sup>®</sup>) ist ein bei B-Zell-Erkrankungen sehr effektives und gleichzeitig gut verträgliches Zytostatikum. Dies bestätigte sich erneut bei der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember in Orlando, Florida. Es wurden zahlreiche Studien präsentiert, die Bendamustin in Kombination mit etablierten Wirkstoffen entweder in der Erstlinie oder als Rezidivtherapie sowie in Kombination mit neuen Substanzen untersuchten. Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und älteren Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) gilt die Kombination aus Bendamustin und Rituximab (BR) als ein Therapiestandard. Dies spiegelt sich immer mehr in den modernen Studienkonzepten wider, deren beim ASH vorgestellte Effektivitätsdaten aufhorchen lassen.

### **GREEN-Studie: BR plus Obinutuzumab als First-Line Therapie bei CLL**

GREEN ist eine laufende, nicht-randomisierte Phase-IIIb-Studie, in der die Sicherheit (primärer Endpunkt) und Wirksamkeit des Anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab (GA101) allein oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien (Fludarabin plus Cyclophosphamid oder Bendamustin oder Chlorambucil) bei Patienten mit nicht vorbehandelter oder rezidivierender/refraktärer CLL evaluiert wird (1).

Im Rahmen der ASH-Jahrestagung stellte Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer, Ulm, die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse von 158 Patienten vor, die als Chemotherapiepartner Bendamustin erhalten hatten (2). Die Patienten waren median 67,6 Jahre alt, einer von ihnen hatte ein SLL (Small Lymphocytic Lymphoma, kleinzelliges B-Zell-Lymphom), alle anderen eine CLL. 74 Patienten waren mit einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status von 0-2 und adäquater hämatologischer Funktion als fit eingestuft, 84 Patienten mit Kreatinin-Clearance (CrCl) < 70 ml/min (44,9%), und/oder CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)-Score > 6 (15,8%) als unfit. Bei 31,6% der Patienten lag eine Erkrankung im Binet-Stadium A vor, bei 38% im Binet-Stadium B und bei 30,4% im Binet-Stadium C. Bei 58,2% lag ein unmutierter IGVH-Status vor, 7% hatten eine del(17p), 5% eine del(11q16).

Die Patienten erhielten 6 Zyklen bestehend aus GA 101 plus Bendamustin in einem Intervall von 28 Tagen. Zyklus 1 bestand aus der intravenösen Gabe von 25 mg GA101 an Tag 1, 975 mg an Tag 2, 1000 mg an Tag 8 und 15 plus 90 mg/m<sup>2</sup> Bendamustin intravenös an den Tagen 1 und 2, wobei Bendamustin in einem Mindestabstand von 30 Minuten nach GA101 gegeben wurde. Bei unfitten Patienten wurde im Ermessen des Arztes die Bendamustindosis auf 70 mg/m<sup>2</sup> reduziert. In den Zyklen 2-6 bekamen die Patienten 1000 mg GA101 i.v. d1 plus Bendamustin wie in Zyklus 1. 91,1% der Patienten erhielten mindestens 90% der empfohlenen Bendamustin-Gesamt-Dosis, 93,0 % mindestens 90 % der empfohlenen GA101-Gesamt-Dosis.

Die Kombination aus GA101 plus Bendamustin zeigte laut den Autoren eine vielversprechende Effektivität

(Tab.1). Die Gesamtansprechrates lag für den gesamten Studienarm bei 78% - für die fitten Patienten bei 81,1% und für die unfitten Patienten bei 76,2%. Die Raten des kompletten Ansprechens waren nicht nur bei den fitten (29,7%), sondern auch bei den unfitten Patienten (34,5%) hoch. Zudem kam es in der Intent-To-Treat Population zu einer hohen Rate an Minimal Residual Disease (MRD)-negativen Remissionen von 58,9% im Blut und 28,5% im Knochenmark.

Tab. 1: Therapieansprechen unter GA101 plus Bendamustin.

\* CrCl < 70 ml/min, und/oder CIRS Score > 6 (nach (2)).

Ansprechraten unter G-B	Alle Patienten (n=158)	Fitte Patienten (n=74)	Unfitte Patienten* (n=84)
Gesamtansprechrates (ORR)	124 (78%)	60 (81,1%)	64 (76,2%)
Komplettes Ansprechen (CR)	51 (32,3%)	22 (29,7%)	29 (34,5%)
Partielles Ansprechen (PR)	73 (46,2%)	38 (51,4%)	35 (41,7%)
Stabile Erkrankung (SD)	17 (10,8%)	8 (10,8%)	9 (10,7%)
Progrediente Erkrankung (PD)	1 (0,6%)	0	1 (1,2%)
Nicht auswertbar	16 (10,1%)	6 (8,1%)	10 (11,9%)

Die beobachteten Toxizitäten waren handhabbar und entsprachen den Erwartungen (Tab. 2). Die Raten an Neutropenien und Tumor-Lyse-Syndromen waren höher als in der CLL 11-Studie unter G-Clb (3).

Tab. 2: Nebenwirkungen unter GA101 plus Bendamustin (nach (2)).

Nebenwirkungen	Grad 3-5, n (%)	Schwere NW, n (%)
Gesamt	121 (76,6%)	80 (50,6%)
Neutropenien	79 (50,0%)	27 (17,1%)
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)	24 (15,2%)	16 (10,1%)
Infektionen	20 (12,7%)	21 (13,3%)
Thrombozytopenien	20 (12,7%)	4 (2,5%)
Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)	16 (10,1%)	8 (5,1%)
Hämorrhagische Events	1 (0,6%)	2 (1,3%)

Laut Stilgenbauer wurde die Kombination aus GA101 und Bendamustin von den Patienten insgesamt gut vertragen und wies eine vielversprechende Effektivität auf. Somit ist GA101 plus Bendamustin eine neue Therapieoption für fitte und unfitte nicht vorbehandelte CLL-Patienten.

**BR plus Idelalisib - wichtige neue Therapieoption bei rezidivierender/refraktärer CLL**

Eine weitere neue Substanz, die in Kombination mit Bendamustin (B) überprüft wird, ist der zielgerichtete Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-kinase delta, Idelalisib, der in Kombination mit Rituximab (R) bereits zugelassen ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter CLL und als First-Line Therapie bei Patienten mit del(17p) oder TP53-Mutation, die keine Chemoimmuntherapie erhalten können. Die von Andrew D. Zelenetz auf dem ASH vorgestellte und als Late-Breaking-Abstract prämierte Phase-III-Studie evaluiert die Effektivität der Kombination aus Idelalisib + BR bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL(4). Zwischen Juni 2012 und August 2014 wurden 416 Patienten eingeschlossen. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren eine Vortherapie mit einem Purinanalogen oder Bendamustin und einem anti-CD20-Antikörper, eine progrediente Erkrankung innerhalb von 36 Monaten nach Beendigung der letzten Vortherapie sowie ausreichende Fitness, um eine zytotoxische Therapie erhalten zu können. 76% der Patienten waren Männer. 58% waren unter 65 Jahre alt, 42%  $\geq$  65. Die Patienten wurden stratifiziert nach: del(17p) und/oder TP53-Mutation, IGHV-Mutationsstatus, und refraktäre vs. rezidivierte Erkrankung auf die beiden Studienarme verteilt. Alle Patienten erhielten 6x BR in 28-tägigen Zyklen (B=70 mg/m<sup>2</sup> d1, d2, R=375 mg/m<sup>2</sup> in Zyklus 1 und 500 mg/ 2 Zyklen 2-6). Hinzu kamen entweder 50 mg Idelalisib BID oder Placebo. Idelalisib oder Placebo wurden bis zur Krankheitsprogression (evaluiert durch ein unabhängiges Review-Komitee), bis zur intolerablen Toxizität, bis zum Tod oder bis zum Zurückziehen des Einverständnisses verabreicht. Primärer Endpunkt war das PFS, die sekundären Endpunkte waren die Gesamtansprechrates (ORR), das nodale Ansprechen, das OS und das komplette Ansprechen (CR).

### **Entblindung aufgrund der „überwältigenden Effektivität“ von BR plus Idelalisib**

Eine geplante Interimsanalyse nach einem medianen Follow-up von 12 Monaten zeigte, dass PFS und OS unter BR-Idelalisib dem PFS und OS unter BR-Placebo überlegen waren: Das mediane PFS unter BR plus Idelalisib betrug 23,1 Monate vs. 11,1 Monate unter BR plus Placebo ( $p < 0,0001$ , Hazard-Ratio 0,33, 95%-Konfidenz-Intervall (95%-KI) 0,24-0,45). Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse war das mediane OS noch nicht erreicht. Im BR-Idelalisib-Arm waren 34 Patienten (16,4%) gestorben vs. 51 (24,4%) unter BR-Placebo ( $p=0,008$  (stratifiziert) und 0,023 (unstratifiziert) (HR 0,55, 95%-KI 0,36 - 0,86). Basierend auf der damit gezeigten überwältigenden Effektivität empfahl das IDMC (Independent Data Monitoring Committee) die Entblindung der Studie. Zelenetz fasste zusammen: „Idelalisib in Kombination mit BR ist alleinigem BR überlegen, reduziert das Risiko einer Krankheitsprogression und des Todes und verlängert das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.“ Diese Ergebnisse gelten laut Zelenetz sowohl für Patienten ohne als auch mit Hoch-Risiko-Merkmalen wie del(17p)/TP53-Mutation, unmutiertem IGHV-Status und refraktärer Erkrankung. Dabei entspreche das Sicherheitsprofil dem vorangegangener Studien. „Dieses Regime repräsentiert eine wichtige neue Therapieoption für Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL“, so Zelenetz.

### **Tieferes Therapieansprechen durch Hinzunahme von Ibrutinib zu BR**

Die Qualität des Ansprechens unter BR plus Ibrutinib untersucht eine von Paula Cramer vorgestellte zusätzliche Analyse der HELIOS-Studie. Im Rahmen der HELIOS-Studie hatte die Hinzunahme von Ibrutinib zu BR bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL/SLL zu einer 80%igen Reduktion des Progressionsrisikos oder Todes im Vergleich zu Placebo plus BR geführt (5). Zudem zeigte sich eine Verlängerung des PFS (Median noch nicht erreicht vs. 13,3 Monate, HR 0,203; 95%-KI 0,150 - 0,276,  $p < 0,0001$ ), sowie eine Verbesserung der ORR (82,7% vs. 67,8%), der CR und der CR mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks (10,4% vs. 2,8%).

In die von Cramer vorgestellte Auswertung der Qualität des Ansprechens waren 578 Patienten mit

rezidivierter/refraktärer CLL/ SLL eingeschlossen, die eine Therapie benötigten (6). Sie waren 1:1 auf zwei Therapiearme randomisiert worden und erhielten BR (mindestens 6 Zyklen) plus Ibrutinib (420 mg/Tag) oder Placebo. Voraussetzung für die Aufnahme war mindestens ein abnormaler Lymphknoten (Läsion > 1,5 cm). Patienten mit del(17p) bei über 20% der Zellen wurden ausgeschlossen.

Primärer Endpunkt war das PFS - bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee. Zudem wurden individuelle Parameter des Ansprechens evaluiert: Lymphknoten, Milz, Radiologie (overall radiology), absolute Lymphozyten-Zahlen, komplettes Blutbild und Knochenmark. Die Minimal Residual Disease (MRD) wurde zum Zeitpunkt des bestätigten kompletten Ansprechens (im Knochenmark) und danach alle 3 Monate (im peripheren Blut) durch Durchflusszytometrie bestimmt. Die Rate des MRD-negativen Ansprechens war definiert als Anteil der ITT-Patienten, die einen negativen Erkrankungsstatus erreichten (< 0,01% ie, < 1 CLL-Zelle/ 10.000 Leukozyten).

Das vom unabhängigen Review-Komitee (IRC) evaluierte Gesamtüberleben betrug im BR-Ibrutinib-Arm 82,7% im Vergleich zu 67,8% unter BR-Placebo ( $p < 0,0001$ ) und war konsistent mit dem von den Studienleitern berichteten Gesamtüberleben (86,2% vs. 68,9%,  $p < 0,0001$ ). Die von den Studienleitern erhobenen Raten des kompletten Ansprechens (CR) und des CRs mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks (CRi) waren etwas höher als die des IRC (Studienleiter: 21,4% unter BR-Ibrutinib, 5% unter BR-Placebo vs. IRC: 10,4% unter BR-Ibrutinib und 2,8% unter Placebo). Als Hauptursachen für diese Unterschiede nennen die Autoren die unabhängige Evaluation der radiologischen Scans einschließlich der Lymphknoten und des Milzvolumens durch das IRC.

Eine komplette Auflösung der vorangegangenen CLL/SLL-Manifestationen wurde laut IRC häufiger unter BR plus Ibrutinib als unter BR plus Placebo erreicht: Lymphknoten 34,2% vs. 15,2%, Milz 56,7% vs. 37,0%, Radiologie 21,1% vs. 9% und Knochenmark 19,7% vs. 5,9%. Die Raten der Normalisierung der absoluten Lymphozytenzahlen (ALC, > 90%) und des Blutbildes (CBC, > 70%) waren hoch und in beiden Studienarmen gleich. Insgesamt 120 Patienten im BR-Ibrutinib-Arm und 57 im BR-Placebo-Arm konnten auf eine MRD hin untersucht werden. Die Rate an MRD-negativen Antworten betrug unter BR-Ibrutinib 12,8% (37 Patienten) und unter BR-Placebo 4,8% (14 Patienten,  $p = 0,0011$ ). Im BR-Ibrutinib-Arm erreichten mehr Patienten ein MRD-Level von < 1% (32,2%) als unter BR-Placebo (11,8%). Ein MRD-Level < 0,1% erreichten ebenfalls mehr Patienten unter BR-Ibrutinib (24,6% vs. 7,6%). Dies weist laut den Autoren darauf hin, dass mit der Kombination aus BR plus Ibrutinib ein tieferes Ansprechen erreicht wurde. Nach einem medianen Follow-up von 17 Monaten kam es im Ibrutinib-Arm bei keinem der MRD-negativen Patienten und bei nur wenigen der MRD-positiven Patienten zur Progression - ein niedrigeres MRD-Level war assoziiert mit einem längeren PFS.

### **Auch Patienten mit prognostischen Risikofaktoren profitieren von Ibrutinib plus BR**

Wie sich prognostische Parameter, die dafür bekannt sind, ein hohes Risiko für das Outcome darzustellen, bei den an der HELIOS-Studie teilnehmenden CLL und SLL-Patienten auswirkten, zeigten Asher Chanan-Khan et al (7). Ihr Fazit: Alle Patienten profitieren von der Hinzunahme von Ibrutinib zu BR im Vergleich zu Placebo-BR, unabhängig von Risikofaktoren wie del(11q), komplexe Karyotypen, erhöhtes ZAP70 und unmutiertem IGVH. Der negative Einfluss dieser bekannten Risikofaktoren sei im Placebo-BR-Arm offensichtlich, wurde bei den Patienten im Ibrutinib-BR-Arm jedoch nicht beobachtet. Diese Ergebnisse ließen darauf schließen, dass Ibrutinib plus BR ein passendes Regime für alle Patienten mit vortherapierter CLL/SLL darstellt - auch für die mit prognostischen Hoch-Risiko Markern. Eine weitere Analyse der HELIOS-Studie bestätigt das positive Risikoprofil der Kombination aus Ibrutinib und BR (8).

## **Weitere interessante Studien mit Bendamustin in Kombination mit neuen Substanzen bei CLL**

Die Daten der CLL2-BIG-Phase-II-Studie (9) weisen darauf hin, dass ein Debulking mit Bendamustin gefolgt von GA101 und Ibrutinib – mit anschließender GA101 und Ibrutinib-Erhaltungstherapie das Auftreten von schweren infusionsbedingten Reaktionen (IRR) verringert (im Vergleich zu historischen Daten (10)).

Vielversprechende Daten zur Effektivität der Kombination von Venetoclax (GDG-0199, ABT-199), einem Inhibitor des Apoptose-Regulator-Proteins BCL-2 (B-cell CLL/lymphoma 2) mit BR bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer oder nicht vorbehandelter CLL liefert auch eine beim ASH präsentierte Phase Ib-Studie (11).

## **Indolente NHL: Hinzunahme von GA101 zu Bendamustin erhöht gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Wie für alle Tumorpatienten ist auch für Patienten mit rezidivierendem/refraktärem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL) die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, Health related Quality of Life) bzw. die Erhaltung der vor der Therapie (trotz Erkrankung) bestehenden Lebensqualität sehr wichtig. Beim ASH stellte Bruce D. Cheson Daten zur Lebensqualität vor, die im Rahmen der GADOLIN-Studie erfasst worden sind (12). In dieser Studie hatten Patienten mit CD20+, Rituximab-refraktärem iNHL, Bendamustin (B) allein oder in Kombination mit Obinutuzumab (GA101) in einem 28-tägigen Zyklus erhalten (13). Die Patienten des GA101-B-Armes bekamen: 1000 mg GA101 i.v. an d1, d8 und d15 im ersten Zyklus und an d1 der Zyklen 2-6 plus 90 mg/m<sup>2</sup> Bendamustin i.v. d1 und 2 in allen Zyklen. Bei kompletter oder partieller Remission und stabiler Erkrankung folgte darauf für 2 Jahre alle 2 Monate eine GA101-Maintenance mit 1000 mg i.v. bis zur Progression. Der B-Arm erhielt 120 mg/m<sup>2</sup> Bendamustin i.v. d1 und 2 in allen 6 Zyklen. Eine independent review facility (IRF) beobachtete unter der B-Monotherapie ein PFS von 14,9 Monaten, während es im B-GA101-Arm noch nicht erreicht war (HR = 0,55%, 95%-KI 0,40 - 0,74, p=0,0001).

Für die Erfassung ihrer Lebensqualität während der Studie wurden die Patienten per Fragebogen (functional Assessment of Cancer Treatment-Lymphoma, FACT-Lym) nach ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), ihrem physischen und funktionalen Wohlbefinden und nach krankheits- und behandlungsbezogenen Symptomen befragt. Sie füllten den Fragebogen während der Therapie an Tag 1 der Zyklen 1, 3 und 5 und am Ende der Induktionstherapie aus. Auch in den beiden darauffolgenden Jahren beantworteten die Patienten regelmäßig den Fragebogen (jeden zweiten Monat). In diesem Zeitraum bekamen die Patienten ohne progrediente Erkrankung im B-GA101-Arm eine GA101-Maintenance-Therapie und die im B-Arm wurden weiter beobachtet.

Zur Bewertung der Lebensqualität wurde die Zeit bis zur Verschlechterung von mindestens 6 Punkten im Vergleich zum Anfangswert (im FACT-Lym Trial Outcome Index) für jede Therapiegruppe gemessen (Kaplan-Meier-Kurve). Daraus wurde der Anteil an Patienten bestimmt, der über eine Verbesserung auf der FACT-Lym Subskala von mindestens 3 Punkten, im FACT-Lym Trial Outcome Index von  $\geq 6$  Punkten und im Lymphoma Total Score von mindestens 7 Punkten berichtete. Im Median waren die Patienten 63 Jahre alt und hatten bereits 2 Vortherapien erhalten. Bei allen eingeschlossenen Patienten betrug der ECOG-Performance-Status 0,1 oder 2. Im Rahmen der Studie bekamen 194 Patienten GA101-Bendamustin und von den 202 in den Bendamustin-Arm randomisierten Patienten 198 eine Bendamustin-Monotherapie. Die mediane Beobachtungszeit betrug 21 Monate.

In beiden Armen waren die Raten an komplett ausgefüllten Fragebögen hoch und vergleichbar (GA101-B vs. B: 91,2% vs. 89,1% zu Studienbeginn, 74,2% vs. 69,8% am Ende der Induktionstherapie, 33,0% vs. 31,2% beim

finalen Follow-up). Die Zeit bis zu  $\geq 6$  Punkten Verschlechterung vom Ausgangswert im FACT-Lym Trial Outcome Index betrug 8,0 Monate (95% KI, 5,8 - 15,1) im GA101-B-Arm und 4,6 Monate im B-Arm (95% KI 3,8 - 6,4, HR, 0,74; 95% KI, 0,56 - 0,98). Durch den gesamten Studienzeitraum hindurch berichtete ein größerer Anteil der Patienten im GA101-B-Arm über bedeutende Verbesserungen auf der Lymphom-Subskala, des Trial Outcome Index und des Lymphoma Total Score als im B-Arm.

Fazit der Autoren: Die Kombination aus B mit GA101 gefolgt von einer GA101-Erhaltungstherapie führte zu einem größeren Anteil an Patienten, die über eine bedeutende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichteten. Diese Verbesserung trat sogar während der Induktionstherapie auf, trotz vergleichbarer klinischer Ansprechraten. Dieser Benefit konnte trotz der Weiterführung der Therapie erhalten werden. Bei Patienten im B-GA101-Arm war die Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Lymphom-bezogenen HRQoL länger als unter B-Monotherapie. Diese Resultate weisen darauf hin, dass die Kombination aus GA101 plus Bendamustin das PFS verbessert ohne dabei zu therapiebedingten Toxizitäten zu führen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität verschlechtern.

Eine weitere beim ASH vorgestellte Analyse der GADOLIN-Studie zeigte, dass das Hinzufügen von GA101 zu Bendamustin signifikant zu einem tieferen Ansprechen beiträgt. Zudem erhielt eine Erhaltungstherapie mit GA101 das Ansprechen bei MRD-negativen Patienten aufrecht und verlängerte so das PFS (14).

### **DLBCL: Bendamustin-haltiges Konditionierungsregime vor ASCT sicher und effektiv**

Bereits 2011 zeigte eine Studie die Sicherheit eines neuen Konditionierungs-Regimes mit Bendamustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan (BeEAM) vor autologer Stammzell-Transplantation (ASCT) bei Patienten mit resistenten/rezidierten Hodgkin- und non-Hodgkin-Lymphomen (15). Diese Kombination war in der Lage, eine hohe CR-Rate zu induzieren – in einer Population, für die keine Möglichkeit einer Heilung mit anderen Therapien bestand.

Beim ASH stellten Alessandro Isidori und Kollegen eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie vor, in der sie die Effektivität der BeEAM-Konditionierung bei Patienten mit resistenten/rezidierten DLBCL (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) evaluierten (16). Bisher wurden 61 Patienten eingeschlossen. Bei 40 Patienten befand sich die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium (III-IV). 20 Patienten waren primär refraktär, bei 41 Patienten war die Erkrankung nach median 2 Therapielinien (1-3) rezidiert. Das mediane Alter der Patienten lag bei 54 Jahren (19-69), 21 Patienten hatten mindestens eine (1-5) relevante Komorbidität. 30 Patienten befanden sich in der zweiten oder einer weiteren kompletten Remission nach einer Salvage-Therapie, 27 waren in partieller Remission und 4 in einer stabilen oder progredienten Erkrankung.

Die Patienten erhielten  $200 \text{ mg/m}^2$  Bendamustin d-7 und -6,  $200 \text{ mg/m}^2$  d-5 bis -2,  $400 \text{ mg/m}^2$  Cytarabin (AraC) d-5 bis -2 und  $140 \text{ mg/m}^2$  Melphalan d-1 vor der autologen Stammzelltransplantation. Der primäre Endpunkt war die Rate an kompletten Remissionen nach einem Jahr. Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit, PFS und OS. Das Studiendesign war angelehnt an die Fleming's Methode ( $P_0=55\%$ ,  $P_1=70\%$ ,  $\alpha=0,05$ ,  $1-\beta=0,90$ ) Der Stichprobenumfang betrug 88 Patienten, 61 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, 57 bezüglich der Ansprechraten ausgewertet. 84% der Patienten (48) erreichten eine komplette Remission (CT und PET) und 5% (3) eine partielle. Bei 11% (6) kam es zu keiner Antwort auf Hochdosis-Therapie und ASCT. Nach einem medianen Follow-Up von 14 Monaten (nach ASCT, Range 3-37) befanden sich 68% der Patienten (39) immer noch in Remission. Bei 11% (6) war die Erkrankung refraktär und bei 21% (12) rezidiert.

Laut den Autoren war die Studie so aufgebaut, dass die Gegebenheiten für die Patienten denen außerhalb von Studien sehr ähnlich waren. Sie sehen die Sicherheit des BeEAM-Schemas bestätigt: Die therapiebezogene Mortalität betrug in diesem Setting mit stark vorbehandelten Patienten nur 2,7% (1) und es wurden keine höhergradigen nicht-hämatologischen Toxizitäten beobachtet. 39 von 57 Patienten (68%) waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch immer in CR. Daher sehen die Autoren die Effektivität des BeEAM-Regimes als vorläufig bestätigt an. Ihr Fazit: „Unsere Daten bieten den vorläufigen Beweis dafür, dass das BeEAM-Regime sicher ist und eine vielversprechend hohe Effektivität bei Patienten mit resistenten/rezidierten aggressiven DLBCLs aufweist.“

### **Bendamustin-basierte Therapien finden in der Hämatologie immer mehr Anwendung**

Beim ASH wurden annähernd 40 Beiträge zu Bendamustin-beinhaltenen Therapien vorgestellt. Die Substanz ist inzwischen in vielen weiteren Indikationen (mit oder ohne Rituximab) ein wichtiger Bestandteil von Chemoimmuntherapien und wird als Chemotherapie-Rückgrat in Studien mit neuen Substanzen einbezogen. So wird BR in Kombination mit dem Poly (ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-1 und -2-Inhibitor Veliparib (ABT-888) bei B-Zell-Lymphomen, soliden Tumoren und Multiplen Myelomen (17) oder gemeinsam mit dem mTOR (mammalian target of rapamycin)-Inhibitor Temsirolimus bei rezidierten folliculären Lymphomen und rezidierten Mantelzell-Lymphomen untersucht (18 ). In Kombination mit dem Phosphoinositid-3-kinase (PI3K)-Inhibitor Duvelisib (IPI-145) wird BR bei CLL und Lymphomen ebenfalls evaluiert (19).

*Dr. Petra Ortner*

*Quelle: Mundipharma*

#### *Literatur:*

- (1) NCT01905943, [www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/)
- (2) Stilgenbauer S et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):493; published ahead of print
- (3) Goede V et al. NEnglJMed 2014;370:1101-10
- (4) Zelenetz AD et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):LBA-5; published ahead of print
- (5) Chanan-Khan AAA et al. ASCO Annual Meeting Abstracts, J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA7005)
- (6) Cramer P et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):2938; published ahead of print
- (7) Chanan-Khan A et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):1732; published ahead of print
- (8) Chanan-Khan A et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):2936; published ahead of print
- (9) Tresckow J et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):4151; published ahead of print
- (10) Goede V et al. N Engl J Med. 2014 ;370(12):1101-10
- (11) Gilles A et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23): 829; published ahead of print
- (12) Cheson BD et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):1532; published ahead of print
- (13) Sehn LH et al. ASCO Annual Meeting Abstracts, J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA8502)
- (14) Pott C et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):3978; published ahead of print
- (15) Visani G et al. Blood. 2011;118:3419-25
- (16) Isidori A et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):1999; published ahead of print
- (17) Soumerai JD et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23): 2691; published ahead of print
- (18) Hess G et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):3930; published ahead of print
- (19) Flinn IW et al. Blood 2015 Dec 3;126 (23):3928; published ahead of print