

**Höhepunkte  
des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses  
New Orleans, 2009**

**M. Hodgkin  
Indolente Lymphome  
Aggressive Lymphome  
CLL**

**Dr. M. Sökler**



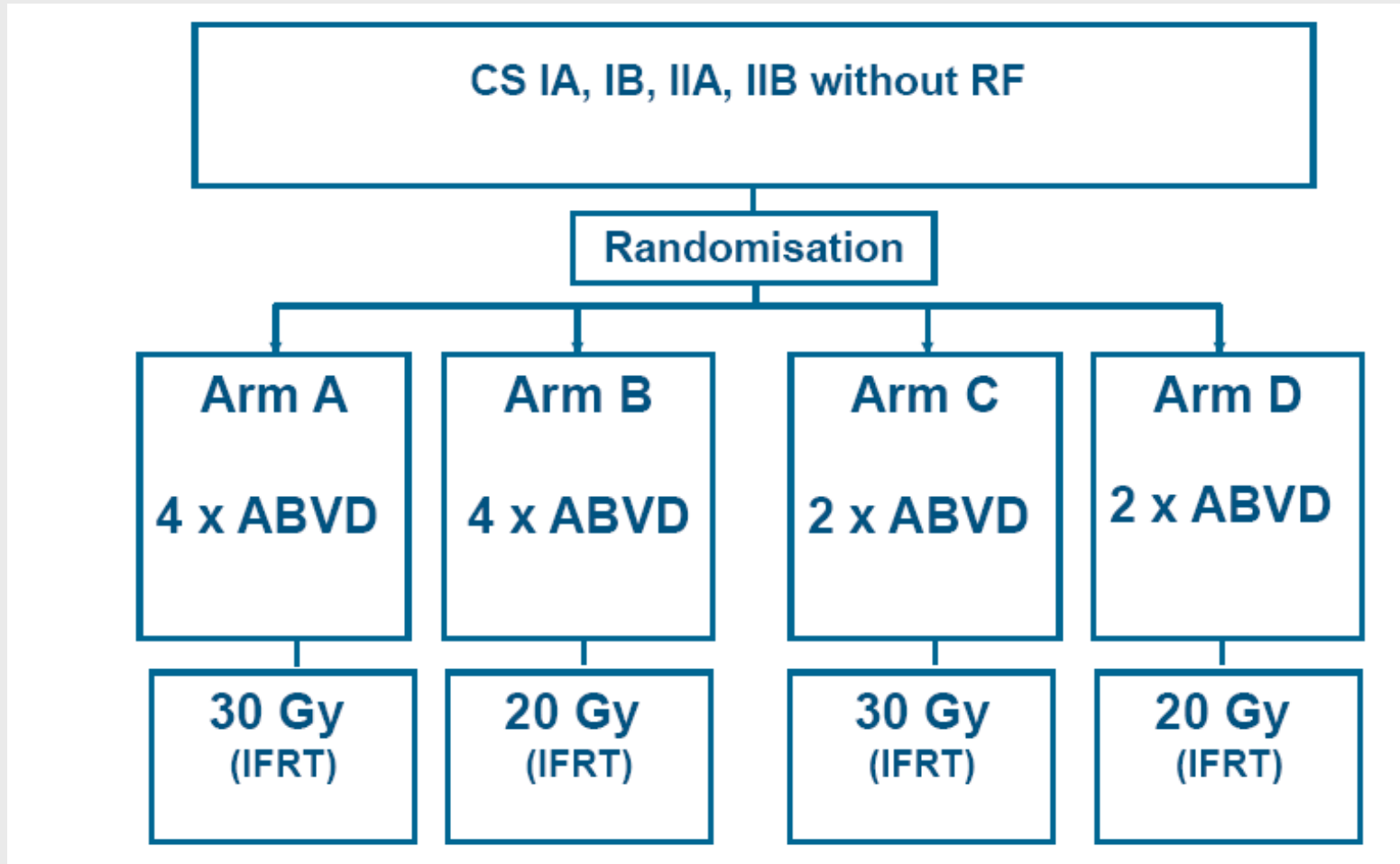
**Medizinische Universitätsklinik  
Abt. Onkologie / Hämatologie**



# ASH 2009

## M. Hodgkin HD 10-Studie

### Endauswertung bei 1370 Patienten

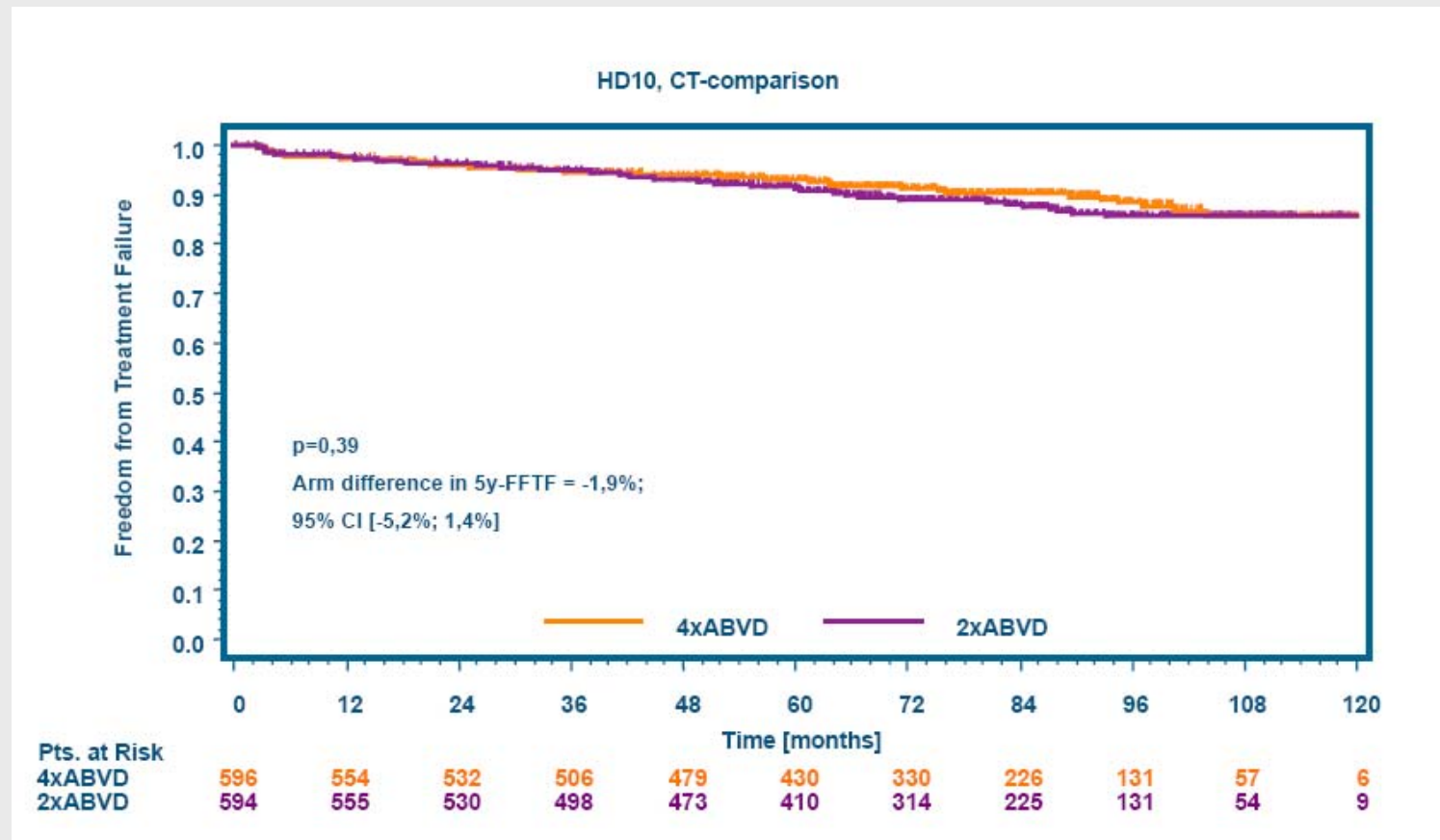


Engert et al. abstract # 716

# ASH 2009

## M. Hodgkin HD 10

### Vergleich der Chemotherapiearme

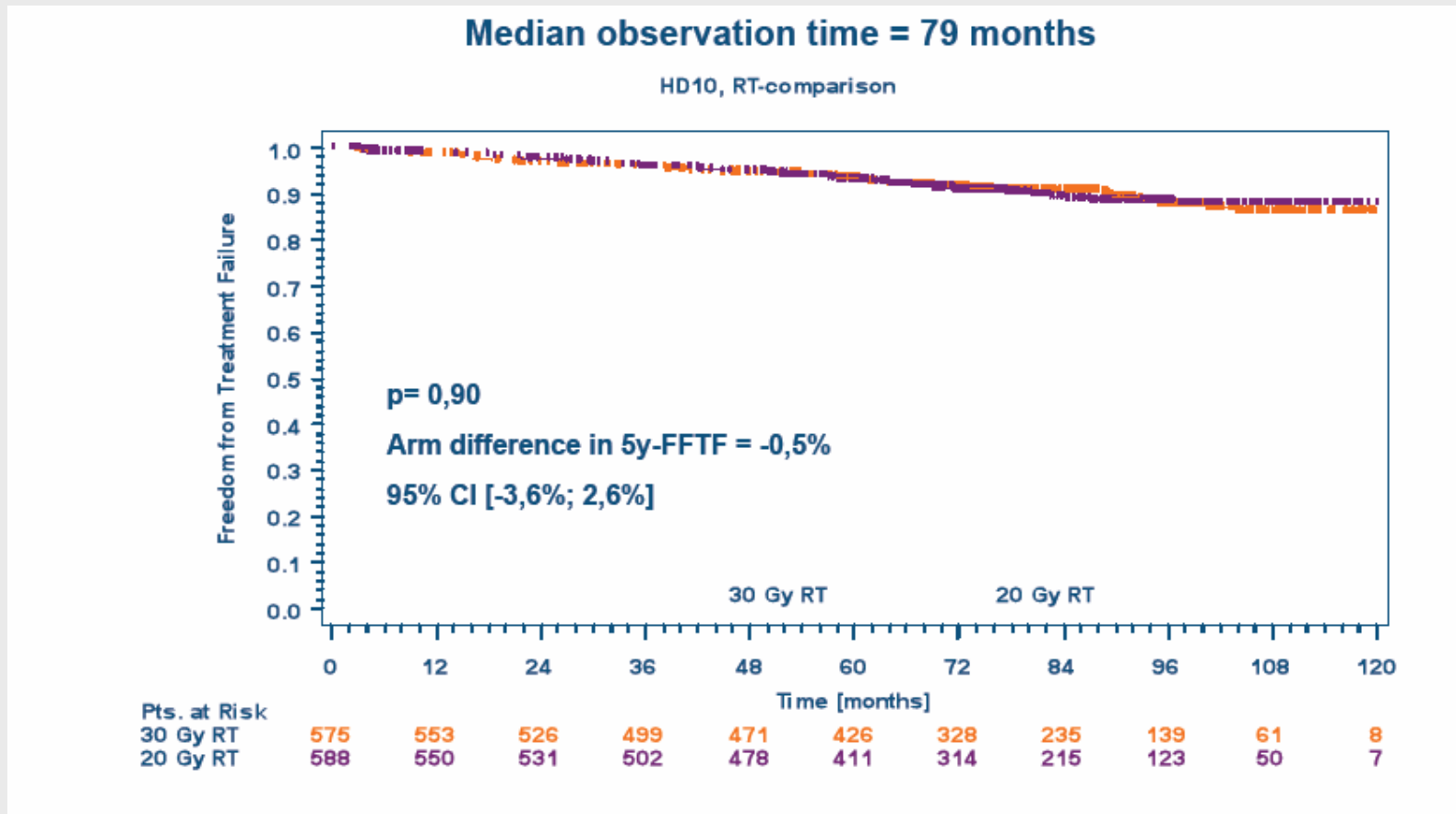


Engert et al. abstract # 716

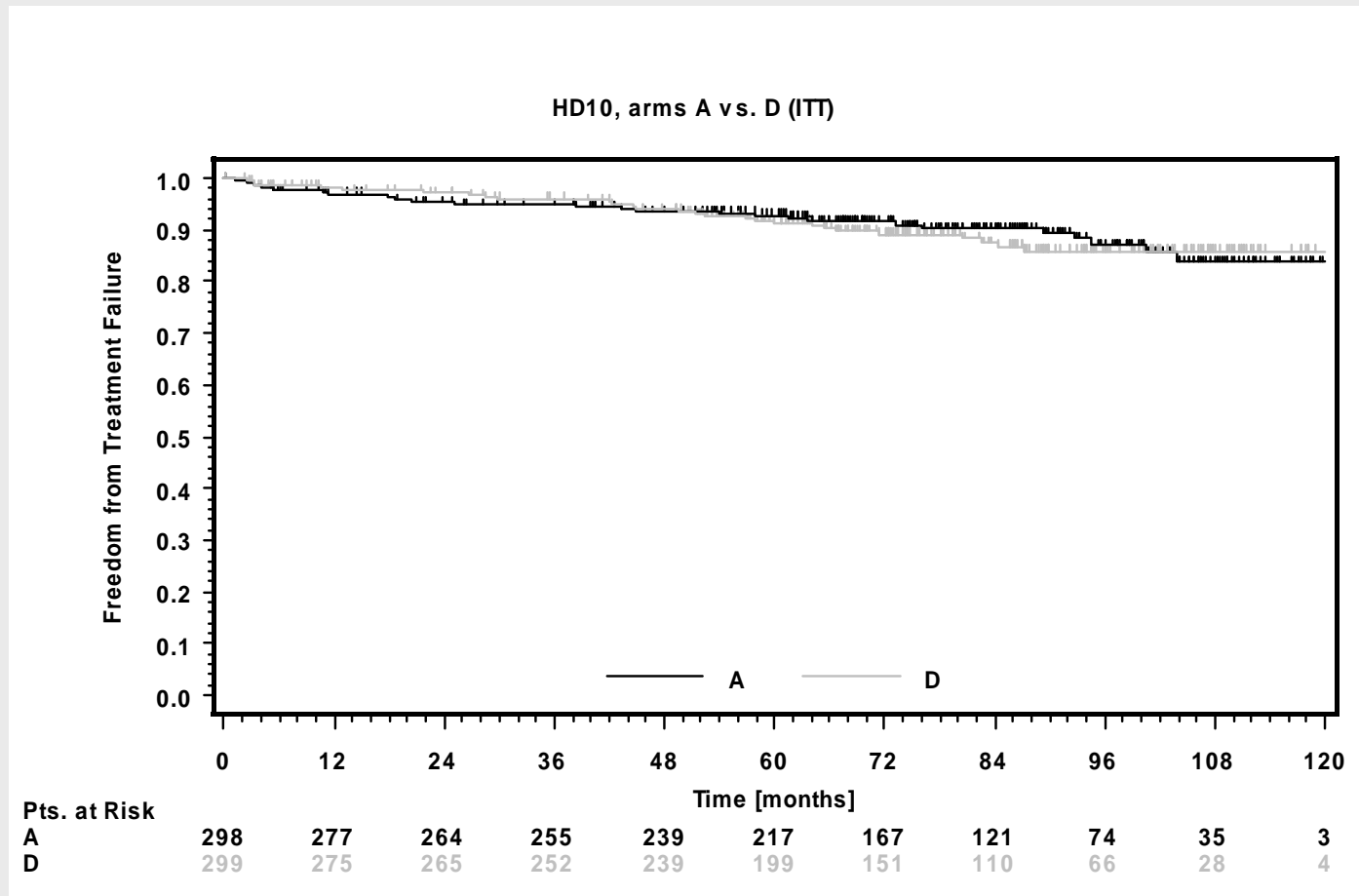
# ASH 2009

## M. Hodgkin HD 10

### Vergleich der Radiotherapiearme



Engert et al. abstract # 716



Engert et al. abstract # 716

#### Chemotherapie

Toxizität Grad III/IV	2 x ABVD N = 585	4 x ABVD N = 588
Irgendeine	33 %	52 %
Hämatotox.	15 %	24 %
Haarausfall	15 %	28 %
Infektion	2 %	5 %
Tox. Todesfälle	0,2 %	1%

Mittleres Follow-up 79 Monate

#### Radiotherapie

Toxizität Grad III/IV	RT 20 Gy N= 589	RT 30 Gy N=575
Irgendeine	2,9 %	8,7 %
Dysphagie	2,2 %	5,3 %
Mukositis	0,7 %	3,4 %
Todesfälle	3,7 %	4,3 %
Sekundär- neoplasien	24	31

Engert et al. abstract # 716

Neuer Standard für die frühen Hodgkin-Stadien:

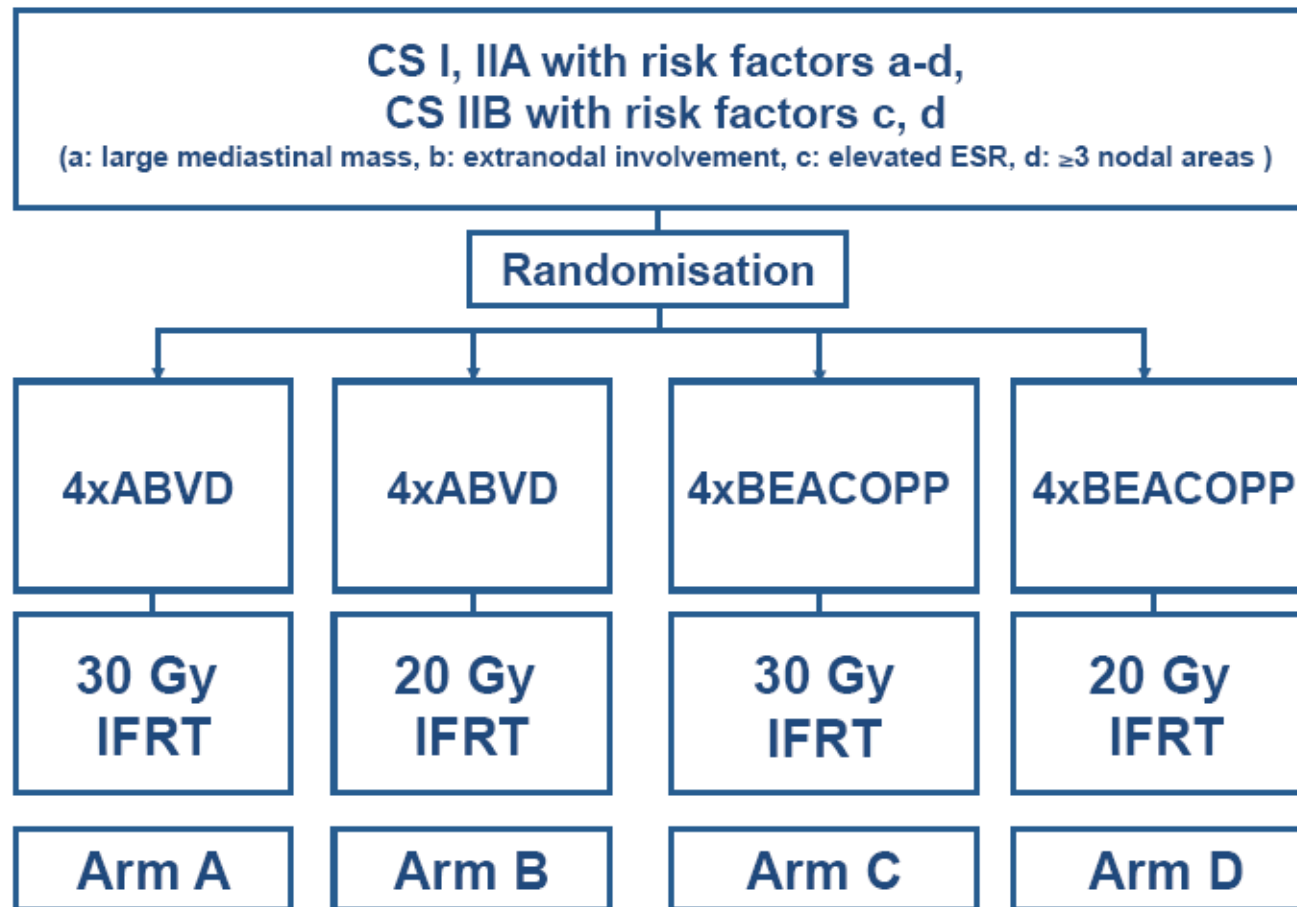
2 x ABVD + 20 Gy IF-RT

Engert et al. abstract # 716

# ASH 2009

## M. Hodgkin HD 11

### Endauswertung bei 1395 Patienten



Borchmann et al. abstract # 717

### Chemotherapie

Toxizität	4 x ABVD N = 695	4 x BEACOPP N = 682
Grad III/IV		
Irgendeine	52 %	74 %
Hämatotox.	27 %	47 %
Haarausfall	31 %	58 %
Infektion	4 %	8 %

### Radiotherapie

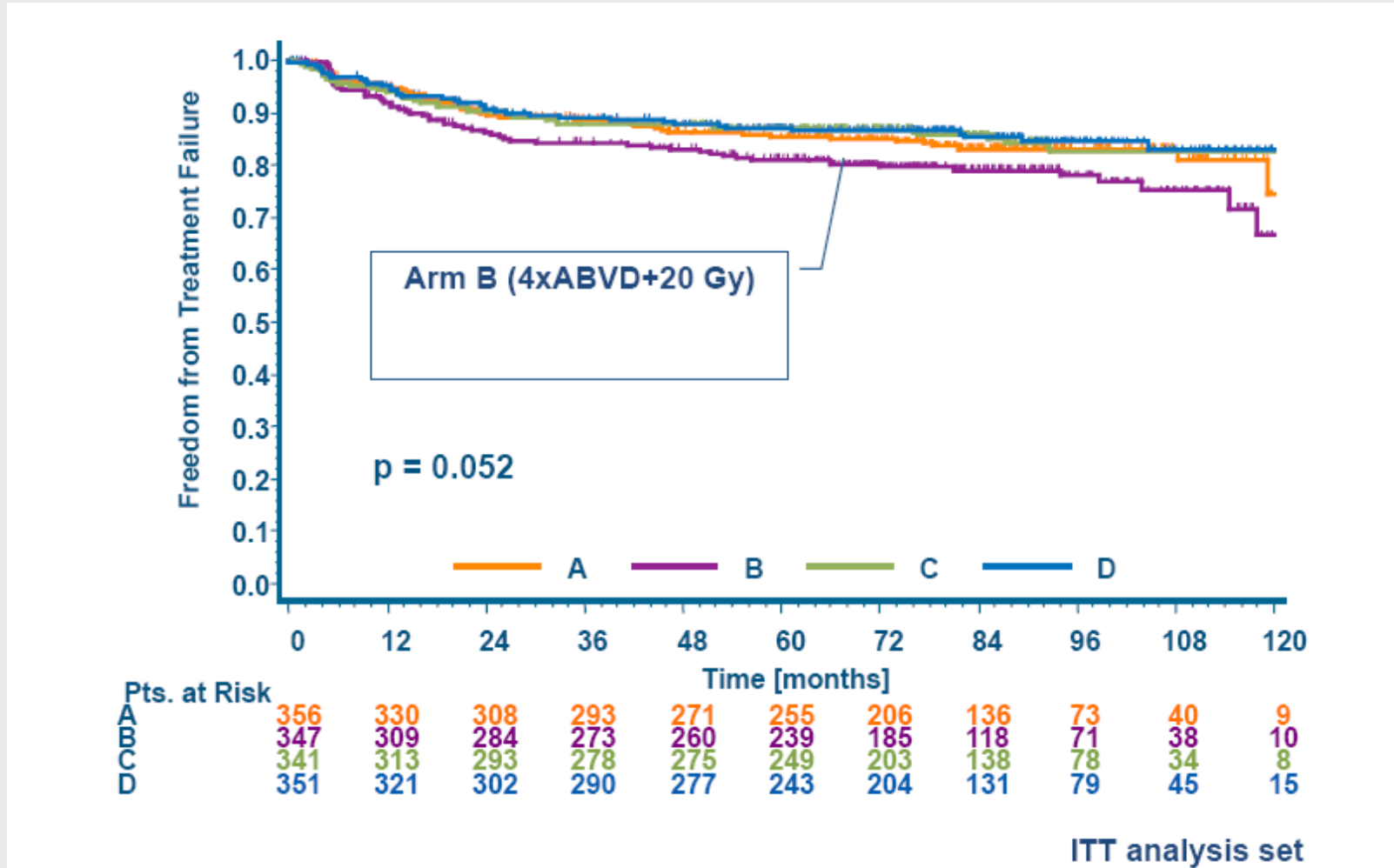
Toxizität	RT 20 Gy N= 589	RT 30 Gy N=575
Grad III/IV		
Irgendeine	6 %	12 %
Dysphagie	4 %	9 %
Mukositis	2%	3%

Borchmann et al. abstract # 717

# ASH 2009

## M. Hodgkin HD 11

### FFTF Armvergleich



Borchmann et al. abstract # 717

- Signifikant mehr Toxizität mit BEACOPP Basis und 30 Gy-IF-RT
- 4 x ABVD + 30 Gy, nicht aber 4 x ABVD + 20 Gy, ist gleichwertig zu BEACOPP-Armen
- Reduktion der Strahlendosis in mittleren Stadien nur bei intensiver Chemotherapie möglich
- neuer Standard der GHSG für mittlere Stadien (nach HD 14-Zwischenauswertung):

2 x BEACOPP eskaliert + 2 x ABVD + 20 Gy IF RT  
(außerhalb der GHSG: 4 x ABVD + 30 Gy)

Borchmann et al. abstract # 717

# ASH 2009

## Indolente Non-Hodgkin-Lymphome R-Benda gegen R-CHOP

Bendamustine plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab in  
the First-Line Treatment of Patients with Indolent and Mantle  
Cell Lymphoma –  
Final Results of a Randomized Phase III Study of the  
StiL (Study Group indolent Lymphomas, Germany)

Rummel et al Abstract # 405

# ASH 2009

## Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

### R-Benda gegen R-CHOP

549 patients randomized. 513 patients evaluable for response and toxicity

		B-R	CHOP-R	Age
Total	n	260	253	64
Follicular	54 %	139	140	60
Mantle cell	18 %	45	48	70
Marginal zone	13 %	37	30	66
Waldenströms	8 %	22	19	64
SLL	4 %	10	11	68
Unclassifiable	2 %	7	5	69

# ASH 2009

## Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

### R-Benda gegen R-CHOP- Toxizität

	B-R (n=1.450) (% of cycles)	CHOP-R (n=1.408) (% of cycles)	P value
Leukocytopenia	12,1	38,2	< 0.0001
Neutropenia	10,7	46,5	< 0.0001
G-CSF administered	4,0	20,0	< 0.0001
Thrombocytopenia	0,7	1,2	
Anemia	1,4	1,9	
Alopecia			-
	+++	< 0.0001	
Paresthesias		18	
73		< 0.0001	
Stomatitis		16	
47		< 0.0001	
Skin (erythema)		42	
23		= 0.0122	
Allergic reaction (skin)	40		15

# ASH 2009

## Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

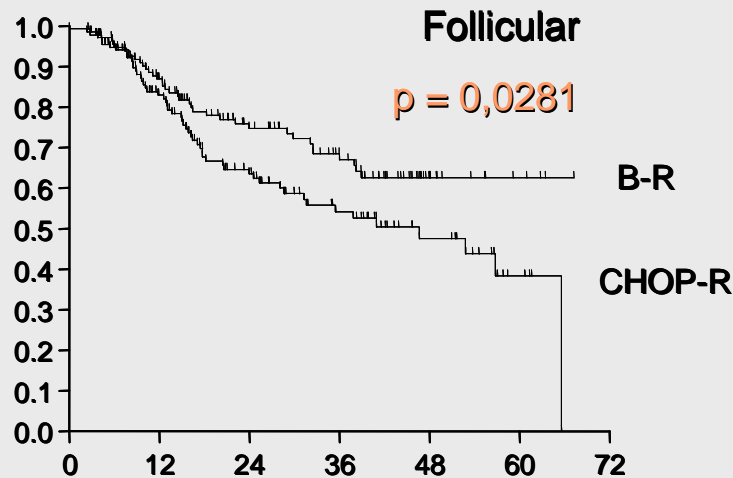
### R-Benda gegen R-CHOP -Ergebnisse

	B-R (n=260)	CHOP-R (n=253)	P value
ORR	92,7 %	91,3 %	
CR	39,6 %	30,0 %	= 0.0262
SD	2,7 %	3,6 %	
PD	3,5 %	2,8 %	
PFS	54,9 Monate	34,8 Monate	p = 0.00012
OS	kein Unterschied		

# ASH 2009

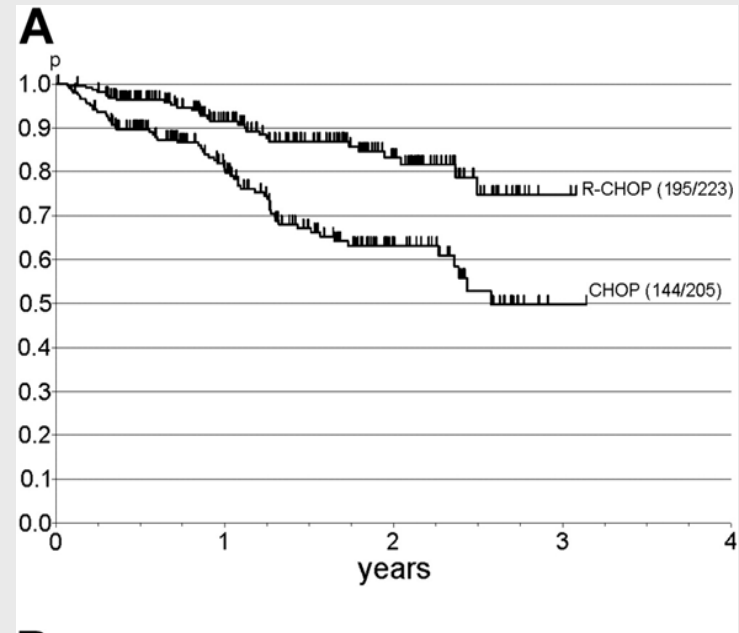
## Follikuläre Lymphome

### Vergleich mit R-CHOP in GLSG-Studie



Progression free survival

Rummel ASH 2009



Time to treatment failure

Hiddemann et al. Blood 2005

**Cave:** in GLSG-Studie jüngeres Alter (54 versus 63 Jahre), 6-8 Zyklen R-CHOP und Konsolidierung mit Hochdosis bzw. Interferonerhaltung

## ASH 2009

# Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

## R-Benda gegen R-CHOP

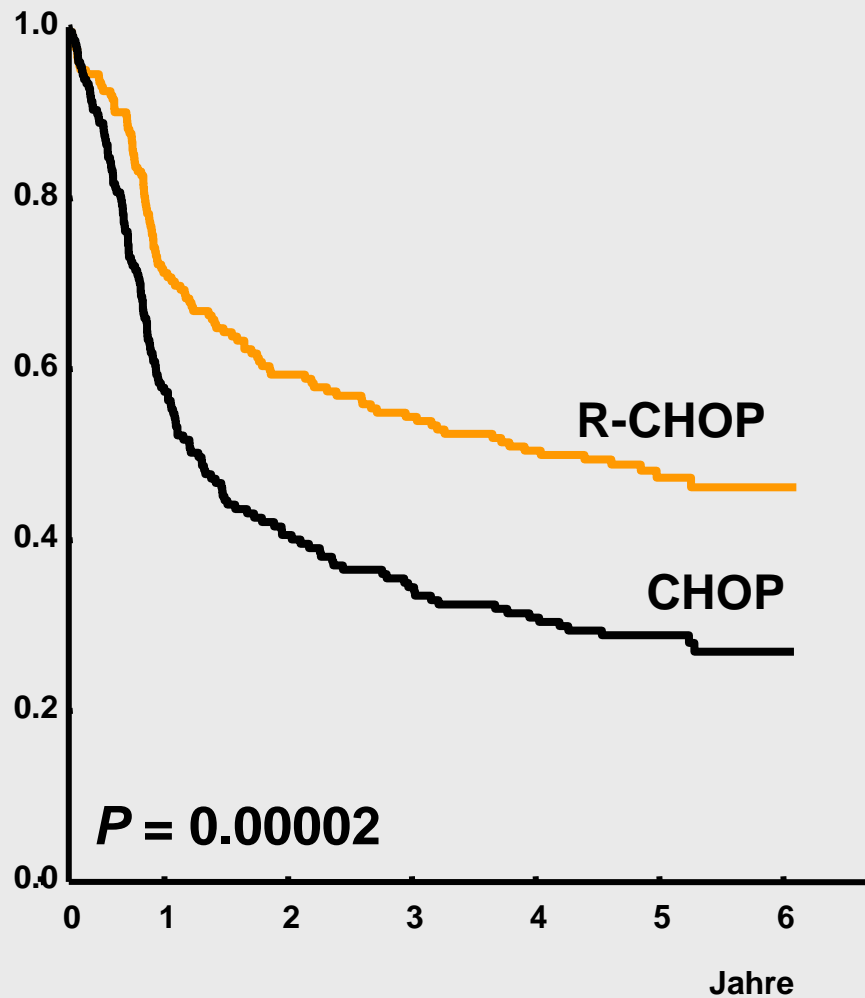
### Zusammenfassung:

- R-Bendamustin verbessert signifikant das PFS und die CR-Rate verglichen mit R-CHOP bei Patienten mit FL, MCL und M. Waldenström
- R-Bendamustin ist weniger toxisch als R-CHOP
  - keine Alopezie
  - weniger Hämatotoxizität, G-CSF-Gebrauch, Infektionen und PNP
- kein Survival-Unterschied

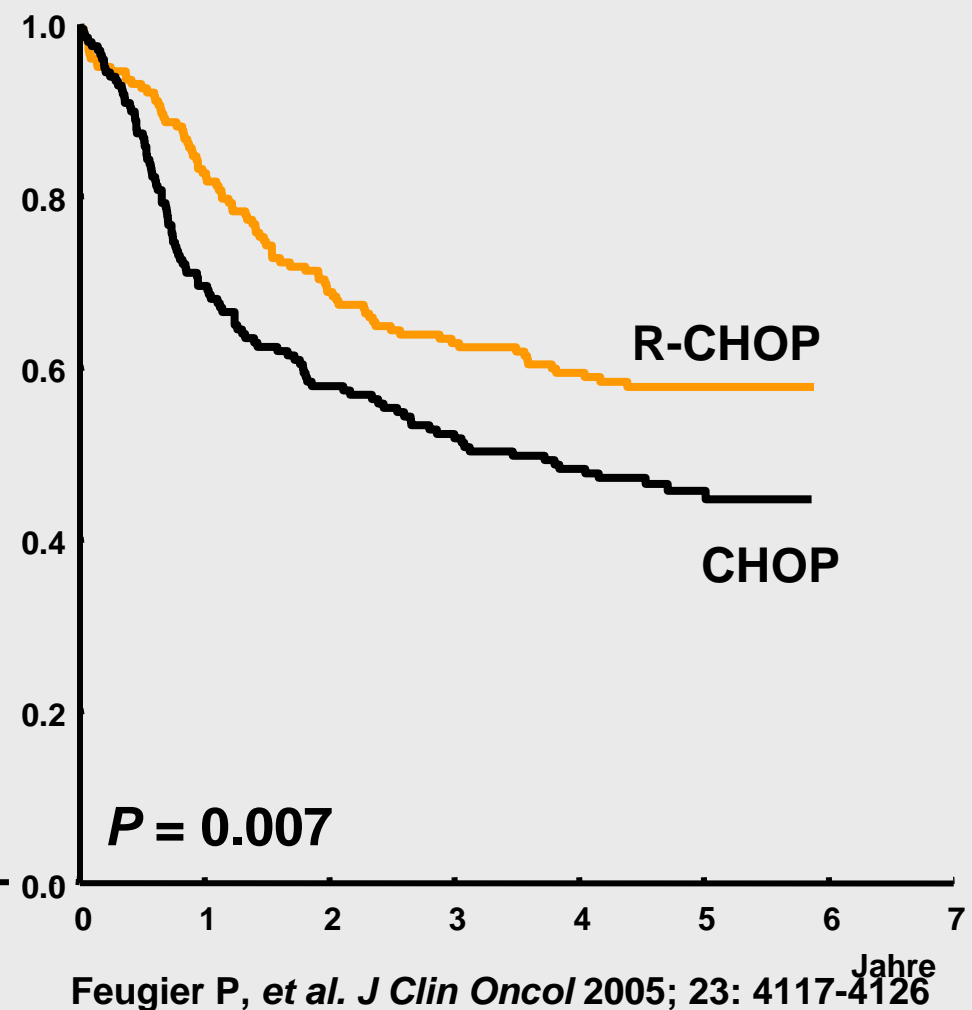
„Bendamustine plus Rituximab has the potential to become a treatment of 1st-choice in these disease entities“

Rummel et al. Abstract # 405

Event-free survival



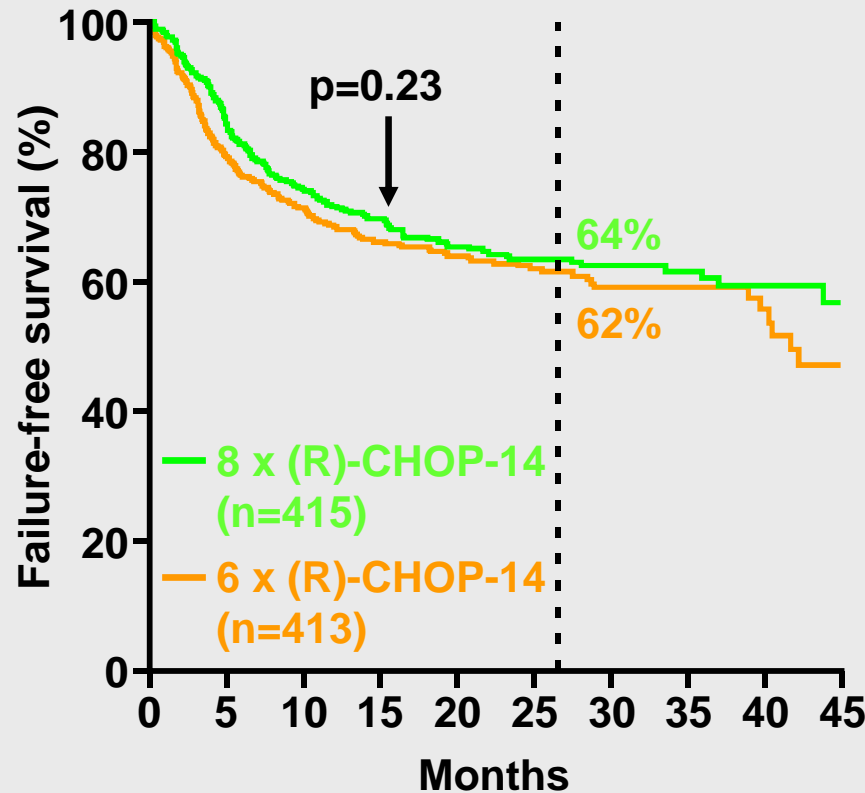
Survival



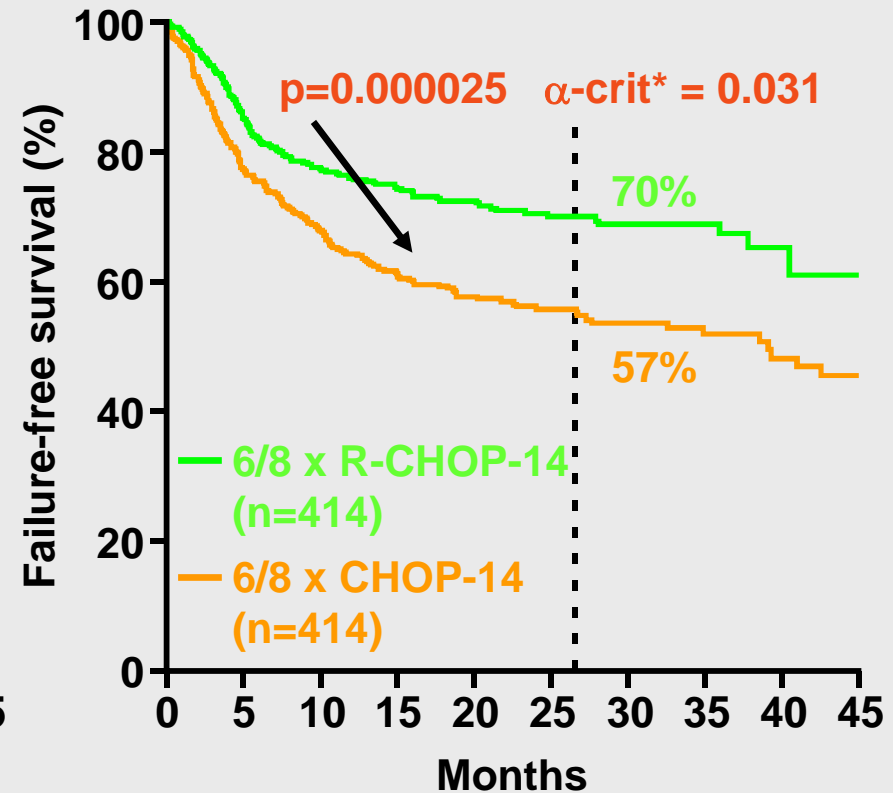
Feugier P, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-4126

## Failure Free Survival

6 Zyklen versus 8 Zyklen



CHOP-14 versus R-CHOP-14



-> Schlussfolgerung: 6 x R-CHOP-14 + 2x R neuer Standard

Pfreundschuh et al ASH 2005, Abstract 13, Lancet oncology 2008

- Zwischenauswertung eines randomisierten Vergleichs zwischen 8 x R-CHOP 21 und 8 x R-CHOP 14 bei 202 Patienten
- Keine zwingend vorgegebene G-CSF-Gabe im R-CHOP-14-Arm
- Mehr Hämatotoxizität und febrile Neutropenie sowie mehr Krankenhaustage im R-CHOP-14-Arm

	RCHOP 14	RCHOP 21
<b>CR + CRu</b>	67%	75%
<b>ORR</b>	81 %	84 %
<b>2-Jahres-EFS</b>	48 %	61%
<b>2-Jahres OS</b>	67 %	70 %
<b>Dosisintensität (DOX)</b>	83 %	95 %

(Ergebnisse jeweils nicht signifikant unterschiedlich)

Delarue ASH 2009

# Trial design: R-CHOP14 vs 21



# Patients without Rx delays

	R-CHOP21		R-CHOP14*
Cycle	<u># treated without delay</u> # receiving cycle	# patients receiving G-CSF	<u># treated without delay</u> # receiving cycle
1		16 %	
2	80 %	28 %	86 %
3	85 %	36 %	91 %
4	85 %	40 %	91 %
5	83 %	45 %	87 %
6	83 %	48 %	81 %
7	85 %	51 %	90 % (R alone)
8	86 %	44 %	95 % (R alone)

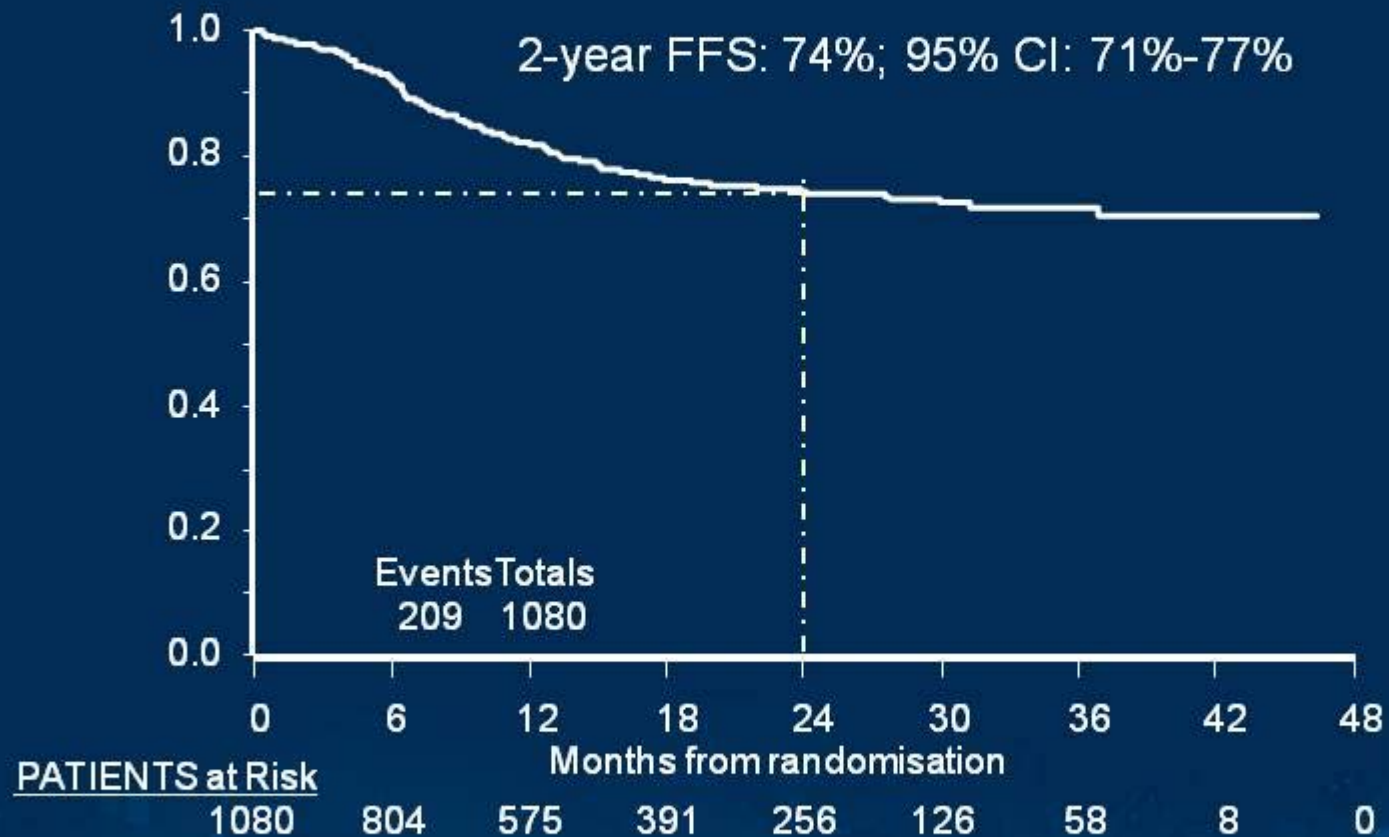
# Toxicity during treatment

Toxicity grade $\geq 3$	R-CHOP21 %	R-CHOP14 %
Neutropenia*	58	31
Thrombocytopenia*	4	9
Anaemia	1	2
Febrile neutropenia*	13 (2 deaths)	5
Infection	22 (1 death)	18 (2 deaths)
Cardiac	0.4	2
Neurological	7	11
Other grade 5 toxicities	n=4	n=4

# Overall response rates

Based on end of treatment scan n=831		R-CHOP21 n= 405 %	R-CHOP14 n=426 %
CR		49	40
CRu		14	18
PR		24	32
SD		6	5
PD/relapse		6	4
<b>CR/CRu</b>	<b>p=0.183</b>	<b>63</b>	<b>58</b>
<b>CR/CRu/PR</b>	<b>p=0.139</b>	<b>88</b>	<b>91</b>

# Failure-free survival: Entire cohort



- Es liegen jetzt die vorläufigen Auswertungen zweier Studien vor
- In beiden Studien zeigt sich keine höhere Ansprechrate unter R-CHOP-14 im Vergleich zu R-CHOP-21
- Die kleinere französische Studie zeigt keinen Benefit für R-CHOP-14, sogar einen nachteiligen Trend
  - Probleme: - keine durchgängige G-CSF-Gabe
  - keine der Ricover-Studie vergleichbare, erreichte Dosisdichte (125 % <->147 %)

Fazit: **Die Endauswertung der englischen Studie sollte abgewartet werden.**

## **R-CEOP bei Kontraindikation für Anthrazykline**

Hintergrund: 5-10 % der DLBCL-Patienten können nicht mit Anthrazyklinen behandelt werden wegen

- Herzinsuffizienz
- Anthrazyklinvorbelastung
- schwerer Komorbiditäten

Behandlung von konsekutiven 81 Patienten in British Columbia, Fallkontroll-Studie mit 162 nach Alter, Stadium und IPI gewählten Vergleichsfällen

<b>Etoposide</b>	<b>50 mg/m<sup>2</sup> IV d1, 100 mg/m<sup>2</sup> PO d2,d3</b>
<b>Vincristine</b>	<b>1.4 mg/m<sup>2</sup> IV d1</b>
<b>Cyclophosphamide</b>	<b>750 mg/m<sup>2</sup> IV d1</b>
<b>Prednisone</b>	<b>45 mg/m<sup>2</sup> PO d1-d5</b>
<b>Rituximab</b>	<b>375 mg/m<sup>2</sup> IV d1</b>

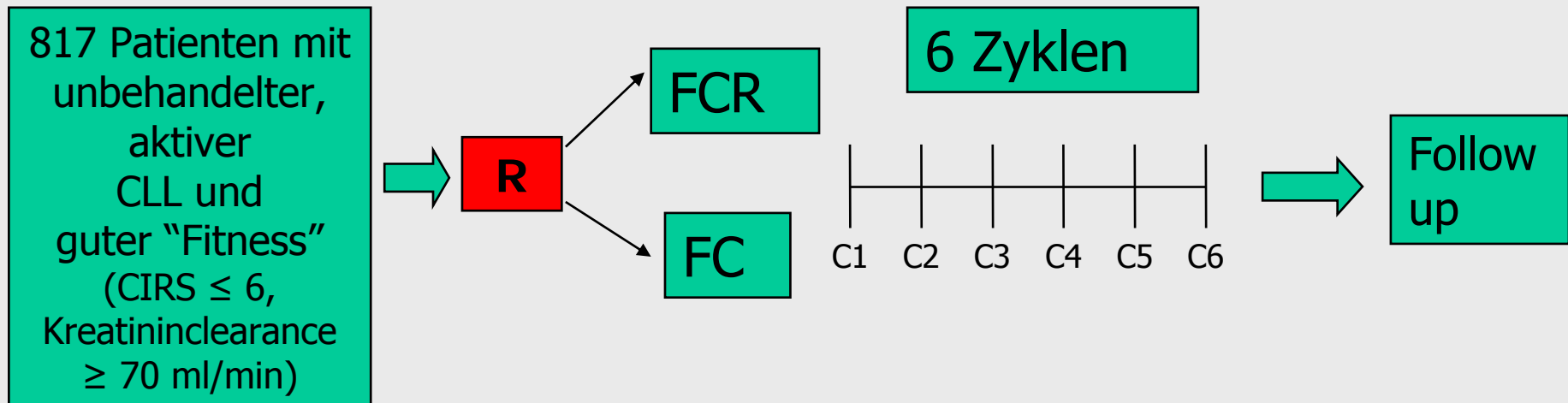
Moccia et al. abstract # 408

## **R-CEOP bei Kontraindikation für Anthrazykline**

- **5-Jahres TTP vergleichbar bei Patienten unter R-CEOP und unter R-CHOP (57% versus 62%, p=0.21)**
- **5-Jahres OS geringer bei Patienten unter R-CEOP (49% versus 64%, p=0.02)**
- **5-Jahres Disease-Specific Survival nicht signifikant unterschiedlich zwischen R-CEOP und R-CHOP (64% versus 68%, p=0.17)**

Moccia et al. abstract # 408

# ASH 2009 CLL-8-Studie FC gegen FCR



Update der Ergebnisse (2. Zwischenanalyse)  
Mediane Beobachtungsdauer 37,7 Monate.

## ASH 2009 CLL-8-Studie FC gegen FCR

	FC	FCR
CR*	21.8%	44.1%
PR	66.6%	51.0%
Overall response rate	88.4%	95.1%
PFS	32,8 Monate	51,8 Monate
3-Jahres-OS	82,5 Monate	87,2 Monate

$P < 0.01$

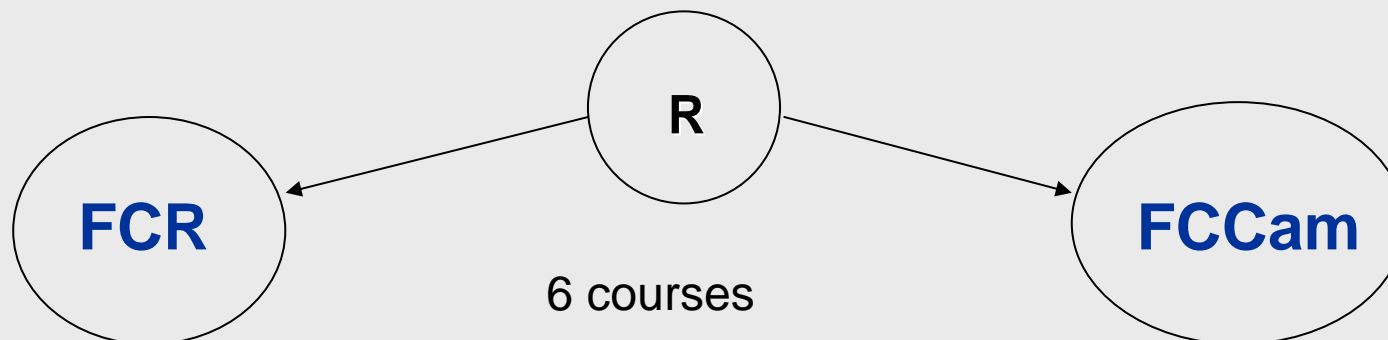
Keine Verbesserung der Ergebnisse bei den Patienten mit 17p-Deletion!

## ASH 2009 CLL-8-Studie FC gegen FCR

- FCR verbessert im Vergleich zu FC:
  - Die Response Rate (CR, ORR, MRD)
  - Das Progression-free survival
  - Das Overall survival
- Das Erreichen einer CR korreliert mit einem längeren Überleben.
- Erste Studie, die bei der CLL eine Auswirkung der Firstline-Therapie auf das Überleben zeigt
- FCR ist besonders effektiv bei Patienten mit del 11q, del 13q und Trisomie 12, bringt jedoch bei Patienten mit del 17p keine Verbesserung

# ASH 2009 CLL2007FMP Studie Phase III Studie aus Frankreich

178 Patienten mit symptomatischer, unbehandelter CLL  
Binet B oder C, < 65 Jahre, wenig Komorbidität (CIRS  $\leq$  6,  
creatinine clearance  $\geq$  60 ml/min), keine del 17p



(Lepetre ASH 2009)

# ASH 2009

## CLL2007FMP Studie

### Phase III Studie aus Frankreich

- **Die Studie wurde im Januar 2009 geschlossen**
  - > **6 Todesfälle im FCCam-Arm versus 0 im FCR - Arm**
- **Aktueller Stand (November 2009):**
  - **8 Todesfälle im FCCam-Arm**
  - **2 Todesfälle im FCR-Arm (bei Progression)**

(Lepetre ASH 2009)

## **Todesursachen im FCCam-Arm:**

### **4 Non-Hodgkin Lymphome**

- 2 EBV +**
- 2 EBV –**
- 2 schwere Infektionen**
  - 1 septischer Schock (Pseudomonas)**
  - 1 Mucormycose**
- 2 x Kardiale Dekompensation in der Neutropenie**

### **Weitere Toxizitäten:**

- 2 x Meningitis, 9 Pneumonien, 1 x Toxoplasmose**

(Lepetre ASH 2009)

# ASH 2009

## CLL2007FMP Studie

### Phase III Studie aus Frankreich

	<u>Total</u> N=158	<u>FCR</u> (n=81)	<u>FCCam</u> (n = 77)	p value
CR	106 (67%)	61 (74%)	45 (58%)	0.009
nPR	4	2	2	
PR	30	11	19	
OR	140 (88%)	74 (91%)	66 (85%)	0.08
SD	6	3	3	
PD	10	4	6	
NE	2	0	2	

(Lepetre ASH 2009)

<b>Regime</b>	<b>FC</b>	<b>FCR</b>	<b>BR</b>	<b>FCCam</b>
<b>CR</b>	21,8%	44,1/74%	32,7%	58%
<b>PR</b>	66,6%	51,0/16%	58,2%	27%
<b>OR</b>	88,4%	95,1/91%	90,9%	85%
<b>PD</b>	3,8%	1,0/5%	0%	8%
<b>Bemerkungen</b>		PFS und OS > FC		Inakzeptable Toxizität
<b>Quelle</b>	Hallek ASH 2009	Hallek/Lepetre ASH 2009	Fischer ASH 2009	Lepetre ASH 2009