



Anti CD20-Antikörper plus Bendamustin in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms

Zusammenfassung

Die Prüfungsstelle Niedersachsen (für die Prüfung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung) hat im September 2019 auf Antrag der AOK Niedersachsen ein Prüfverfahren zur Feststellung eines Verstoßes gegen die Arzneimittel-Richtlinie bei Einsatz von Levact® (Bendamustin) in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem, symptomatischem, follikulärem Lymphom eingeleitet.

Die Kombination von Bendamustin mit einem Anti-CD20-Antikörper ist eine Standardtherapie in dieser Indikation. Sie wird national und international von Fachgesellschaften und Studiengruppen empfohlen.

Im Folgenden fassen wir die Datengrundlage für diese Empfehlung zusammen.

Studiendaten

Ziel in der Behandlung des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms ist, den Patienten eine möglichst lange symptomfreie und krankheitsfreie Zeit ohne Einschränkung der Lebensqualität zu ermöglichen. Bei fehlender Symptomatik ist im fortgeschrittenen Stadium eine abwartende Haltung (watch & wait) indiziert. Die Behandlung wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, rasche Lymphomprogression, Organkompression) eingeleitet.

Bei Therapiebedürftigkeit besteht der Standard entsprechend nationalen und internationalen Therapieempfehlungen in der Kombination eines Anti-CD20 Antikörpers mit Chemotherapie. Daten randomisierter Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Systemische Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, follikulären Lymphoms

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Rummel, 2013 [1]	Erstlinie	CHOP + Rituximab	Bendamustin + Rituximab	279	91 vs 93 ⁷ n. s. ⁹	40,9 vs n.e. ¹⁰ 0,618 ⁸ p = 0,0072	n.e. vs n.e. n. s.

Flinn, 2014, 2019 [2]	Erstlinie	CHOP/CVP + Rituximab	Bendamustin + Rituximab	314	94 vs 99 n. s.	n.e. vs n.e. 0,70 p = 0,0582	n.e. vs n.e. n. s.
Marcus, 2017 [3], Dossier	Erstlinie	Chemotherapie⁶ + Rituximab	Chemotherapie + Obinutuzumab	1202	77 vs 79 n. s.	73,3 vs 80,0¹¹ 0,66 p = 0,001	92,1 vs 94,0¹¹ n. s.

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Chemotherapie: Bendamustin, CHOP oder CVP; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**, ⁸ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ⁹ Median nicht erreicht; ¹⁰ bezogen auf die ganze Studiengruppe; ¹¹ bezogen auf die gesamte Gruppe der Patienten mit indolenten NHL (n=371);

Bendamustin und CHOP wurden in zwei Studien prospektiv randomisiert miteinander verglichen [1, 2]. Es zeigte sich in beiden Studien eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Bendamustin (HR 0,61, 95% CI 0,42 – 0,87; p = 0,0072 und HR 0,70, 95% CI 0,49 – 1,01; p = 0,0582). In der Gesamtkohorte der zweiten Studie war der Unterschied statistisch signifikant (HR 0,61, 95% CI 0,45 – 0,85; p = 0,0025) bei deutlich niedrigeren Raten von Nebenwirkungen (19% vs. 29%; Anteil FL-Patienten an Gesamtkohorte: 54%).

In einer anderen prospektiven, nicht-randomisierten Studie, in der CHOP und Bendamustin in Kombination mit dem anti-CD20 Antikörper Obinutuzumab eingesetzt wurden, war das Bendamustin dem CHOP in der Remissionsrate und progressionsfreiem Überleben nicht unterlegen (84% vs 90%); es zeigten sich zudem keine wesentlichen Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum (55% vs 37% der Patienten zeigten mindestens eine Grad 3-4 Nebenwirkung) [3].

In einer weiteren Studie wurde als Anti-CD20 Antikörper ebenfalls Obinutuzumab eingesetzt, randomisiert zwischen Obinutuzumab-Bendamustin und Obinutuzumab-CHOP. In dieser GALLIUM Studie wurden keine Unterschiede in der Remissionsrate oder dem progressionsfreien Überleben zwischen Obinutuzumab-Bendamustin und Obinutuzumab-CHOP berichtet [4].

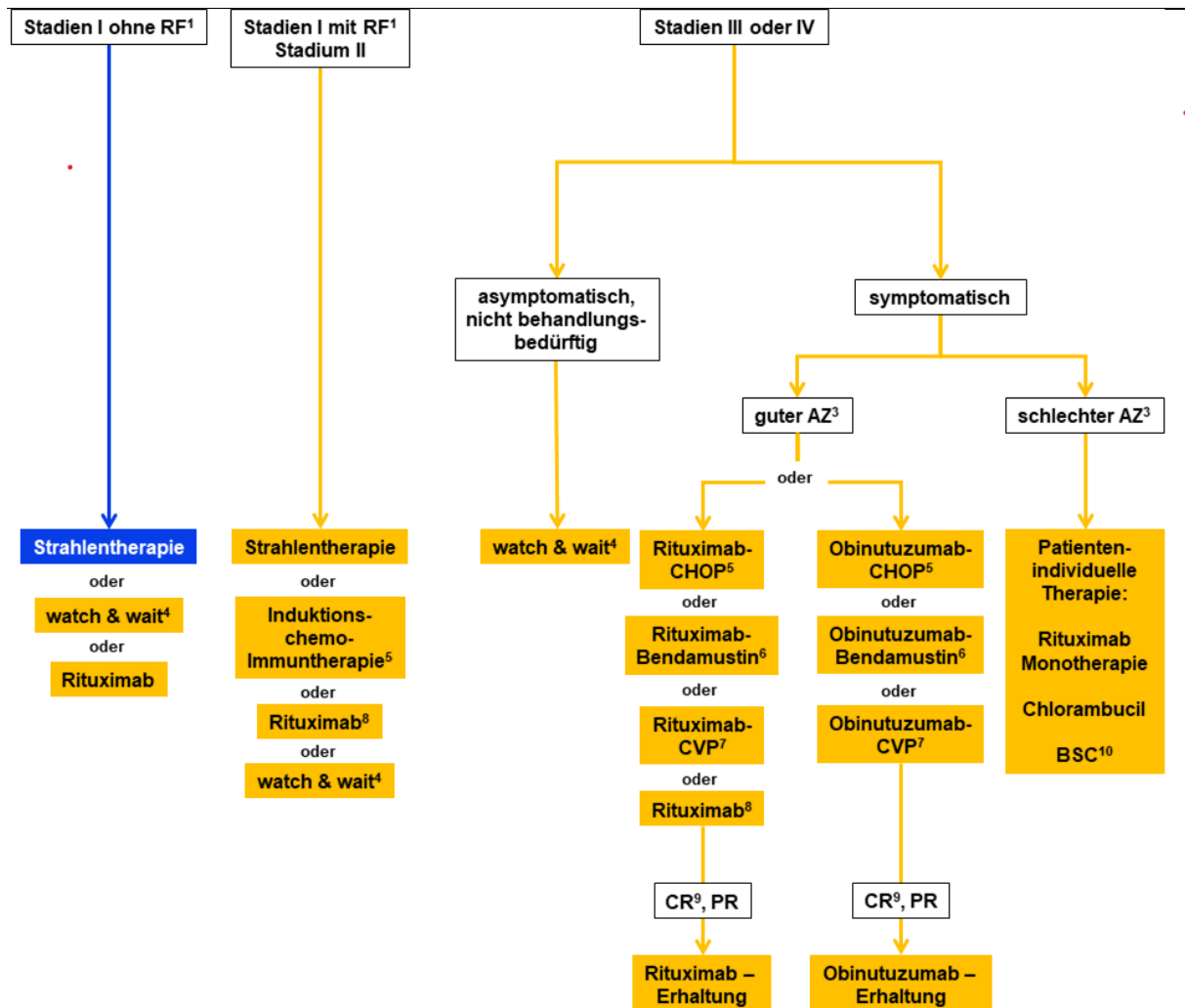
Auch bei Patienten mit rezidiertem follikulären Lymphom zeigt Bendamustin in prospektiven Studien eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit: eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führte bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Responderate von 96% mit 71% kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [5]. Aber auch in einer aktuelleren Studie, in denen alle Patienten bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch (95% mit 80% kompletten Remissionen) [6].

Retrospektive Daten von 88 Patienten mit indolentem NHL und CLL legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann [7]. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76% (mit einer niedrigeren CR Rate von 7%) ohne unerwartete Toxizität. Bei Patienten mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m²) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie gegen Bendamustin 120mg/m² als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95% CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80% FL-Patienten) HR 0,67, 95% CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5% (B+G) vs 65,5% (B)) [8].

Leitlinien

Auf dieser Grundlage hat sich national wie auch international die Kombination Rituximab-Bendamustin als eine Standardtherapie beim fortgeschrittenen follikulären Lymphom etabliert [9, 10, 11]. Dies spiegelt sich in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) wider, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, follikulären Lymphoms [9]



Ein „oder“ zwischen Behandlungsempfehlungen bedeutet, dass alle aufgeführten Optionen als Standard angesehen werden. Konkret sind beim fortgeschrittenen, symptomatischen, follikulären Lymphom neben der Wirksamkeit vor allem die Nebenwirkungen in der patienten-individuellen Situationen abzuwägen sind.

Zu den spezifischen Nebenwirkungen von CHOP gehören Kardiotoxizität (Doxorubicin), Neuropathie (Vincristin), Paravasate (Doxorubicin, Vincristin) Steroid-assoziierte Nebenwirkungen (Prednison) und die häufig stigmatisierende Alopezie. Bei Bendamustin ist das erhöhte Risiko zum Teil fataler opportunistischer Infektionen zu berücksichtigen. Hier wird sowohl in Kombination mit Rituximab als

auch mit Obinutuzumab eine antibakterielle (Pneumocystis – jirovecii – Pneumonie) eine und antivirale Prophylaxe (CMV) unter Beachtung der CD4-Lymphozyten empfohlen.

Auch in der gerade konsentierten S3-Leitlinie „Follikuläres Lymphom“ im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie wird die Immunchemotherapie mit Anti-CD20 Antikörper plus Bendamustin dezidiert als einer der Standardoptionen in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms aufgeführt.

Einsatz von Bendamustin in Deutschland

Rituximab-Bendamustin ist die am Häufigsten verwendete Therapie für das fortgeschrittene follikuläre Lymphom in Deutschland und wird nach vorliegenden Registerdaten bei 68 % der Patienten mit follikulärem Lymphom als Erstlinientherapie eingesetzt [12]. Daten aus den genannten prospektiven Studien wie auch aus den Registerdaten belegen die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der Anti-CD20 Antikörper/Bendamustin-Kombination.

Referenzen

- 1 Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS et al.: Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 123:2944-2952, 2014. DOI: [10.1182/blood-2013-11-531327](https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-531327)
- 2 Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al.: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial Lancet 381, 1203-1210, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2)
- 3 Grigg A, Dyer MJ, Diaz MG et al.: Safety and efficacy of obinutuzumab with CHOP or bendamustine in previously untreated follicular lymphoma. Haematologica 102:765-772, 2016. DOI: [10.3324/haematol.2016.152272](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152272)
- 4 Marcus R, Davies A, Ando K et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 377:1331-1344, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1614598](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614598)
- 5 Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant 24:1172-1179, 2018. DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.03.02](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.02)
- 6 Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al.: Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 23:3383-3389, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.08.100](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.100)
- 7 Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y et al.: A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. Int J Hematol 101:554-562, 2015. DOI: [10.1007/s12185-015-1767-3](https://doi.org/10.1007/s12185-015-1767-3)
- 8 Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 17:1081-1093, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
9. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>

10. <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Follicular-Lymphoma>,
11. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
12. Knauf W, Abenhardt W, Nusch A, Grugel R, Marschner N: Treatment of indolent NHL by office-based haematologists in Germany. Hematological Oncology. Abstract 372, 2013; <https://doi.org/10.1002/hon.2059>)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. M. Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München) und Prof. Dr. Lorenz Trümper (Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Göttingen) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, DGHO Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

für die GLA



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Präsident