

Ambulante Behandlung von Patienten mit malignen Lymphomen - Aktuelle Versorgungsforschungsergebnisse aus Onkologischen Schwerpunktpraxen in Rheinland-Pfalz

Prof. Dr. Rudolf Weide
Praxis für Hämatologie und Onkologie
Neversstrasse 5
56068 Koblenz

Überlebensverbesserung von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) in der Routineversorgung 1995 - 2017

R. Weide¹, S. Feiten², G. Chakupurakal¹, V. Friesenhahn², K. Kleboth²,
H. Köppler¹, J. Lutschkin², J. Thomalla¹, C. van Roye¹, J. Heymanns¹

¹ Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie, Koblenz

² Institut für Versorgungsforschung in der Onkologie, Koblenz

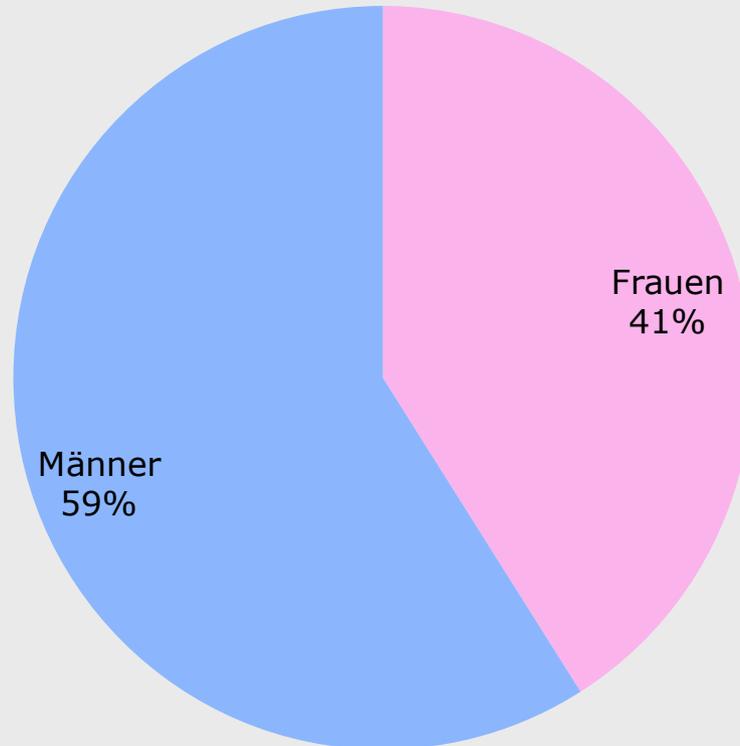
Weide R et al.

Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)
in routine care 1995-2017. *Leuk Lymphoma* (2019); 61(3): 557-566.

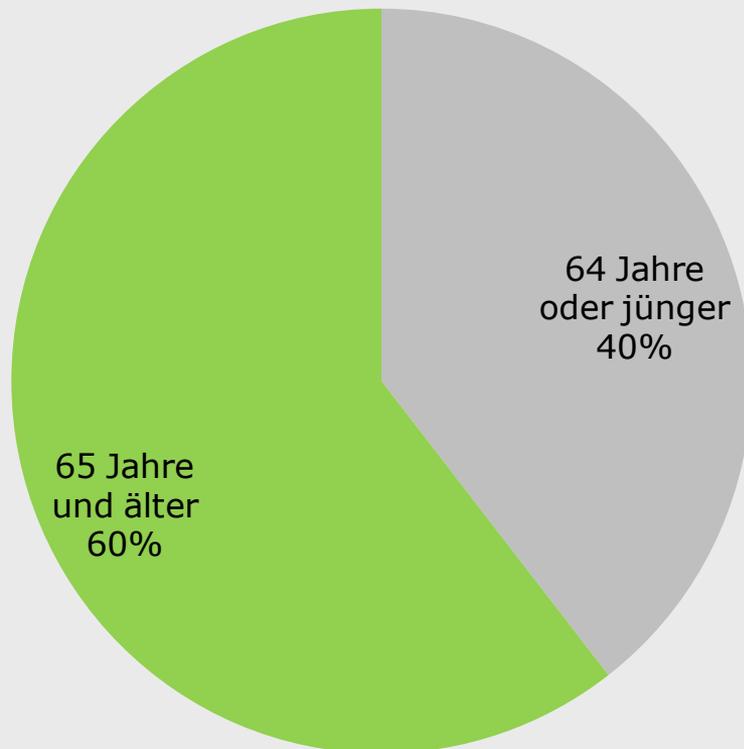
Projektsteckbrief

- Hintergrund** Innerhalb von prospektiven klinischen Studien konnten Fortschritte in der Behandlung von CLL-Patienten erzielt werden. Aufgrund notwendiger Ein- und Ausschlusskriterien wird aber nur eine sehr begrenzte Anzahl von Patienten in Studien behandelt, weshalb die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Versorgungsalltag übertragen werden können. Klinische Daten zur Routineversorgung von CLL-Patienten sind dagegen kaum verfügbar.
- Zielgruppe** CLL-Patienten einer Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie im Zeitraum 06/1995 – 12/2017.
- Stichprobe** N=724
- Methode** Retrospektive Analyse des Zeitraums 06/1995 – 12/2017. Die Daten wurden aus den Krankenakten in eine Datenbank übertragen und mit SPSS 19.0 und SURVSOFTE ausgewertet.

Geschlechtsverteilung



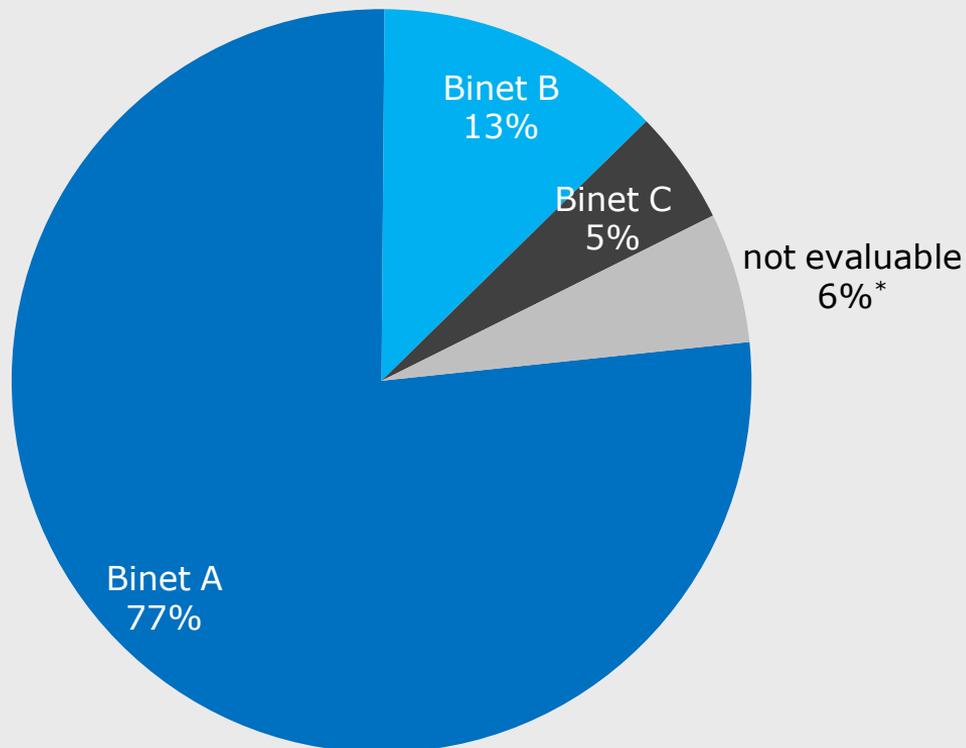
Alter bei Erstdiagnose CLL



Median: 67 Jahre
Mittelwert: 67 Jahre
Minimum: 35 Jahre
Maximum: 92 Jahre

N=724

Binet-Stadium bei Erstdiagnose



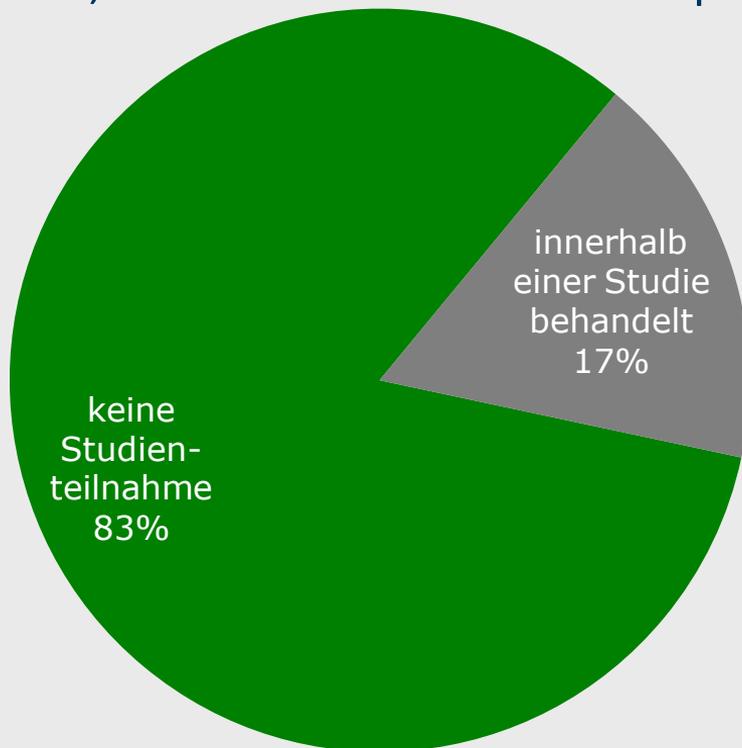
* Binet-Stadium aufgrund externer Diagnostik nicht immer ermittelbar

N=724

Anteil therapiebedürftiger Patienten

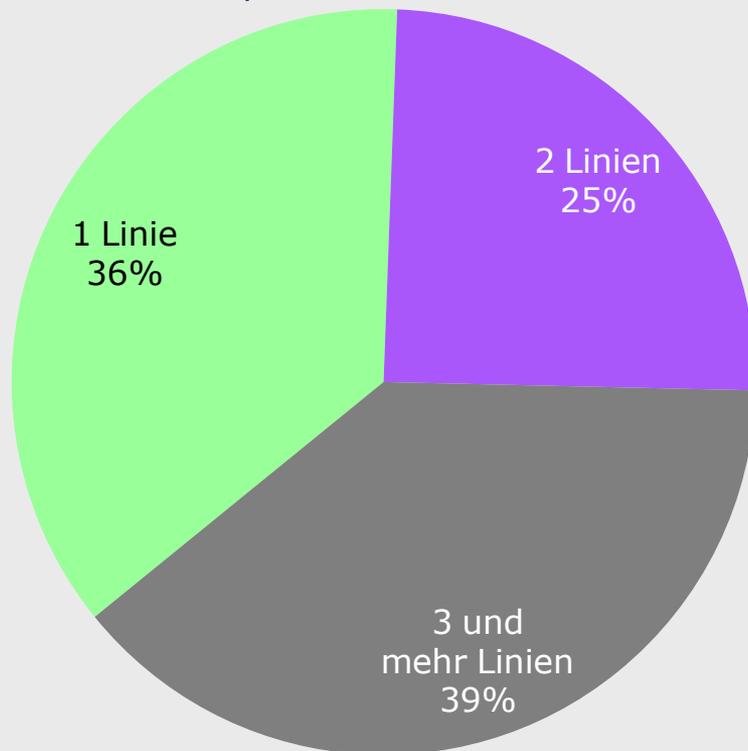


Anteil Patienten, die innerhalb klinischer Studien behandelt wurden - nur Patienten, die mindestens eine Therapie erhielten -



Anzahl Therapielinien je Patient

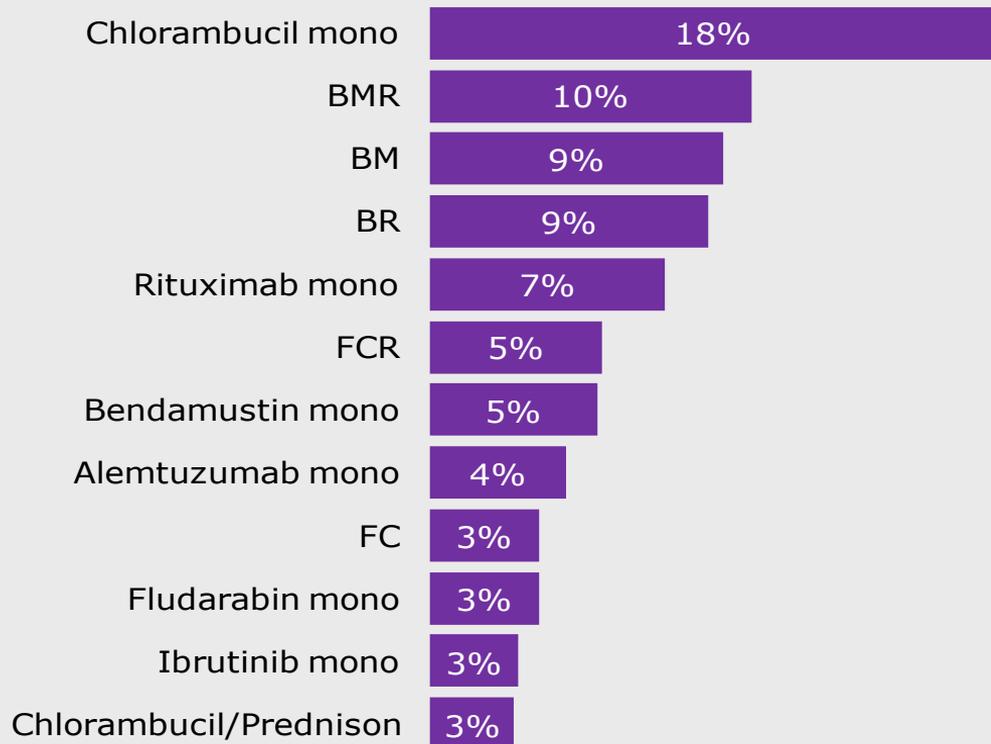
- nur Patienten, die mindestens eine Therapie erhielten -



Median: 2 Linien
Mittelwert: 2,7 Linien
Minimum: 1 Linie
Maximum: 13 Linien

N=335

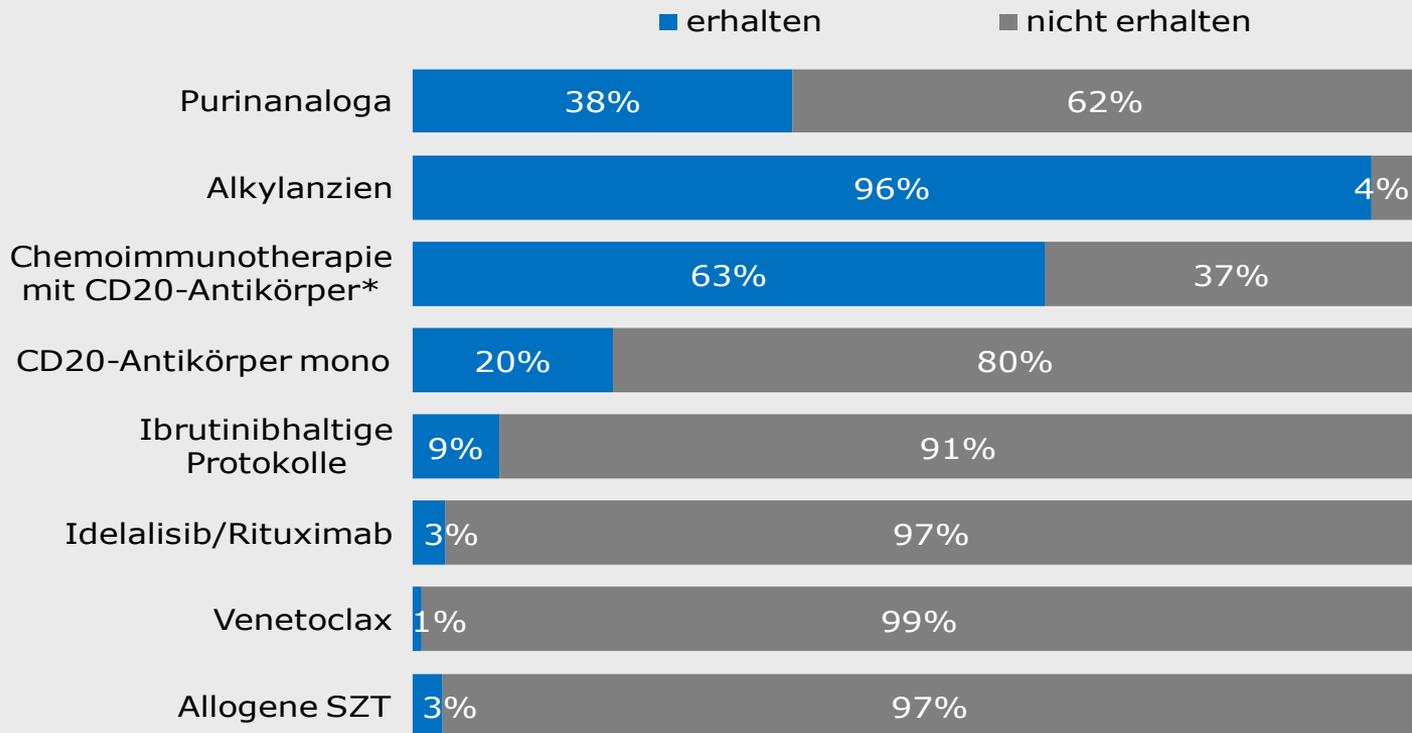
Am häufigsten eingesetzte Therapieprotokolle - nur Patienten, die mindestens eine Therapie erhielten -



Basis: 1.259 Therapien

Therapielinien je Patient

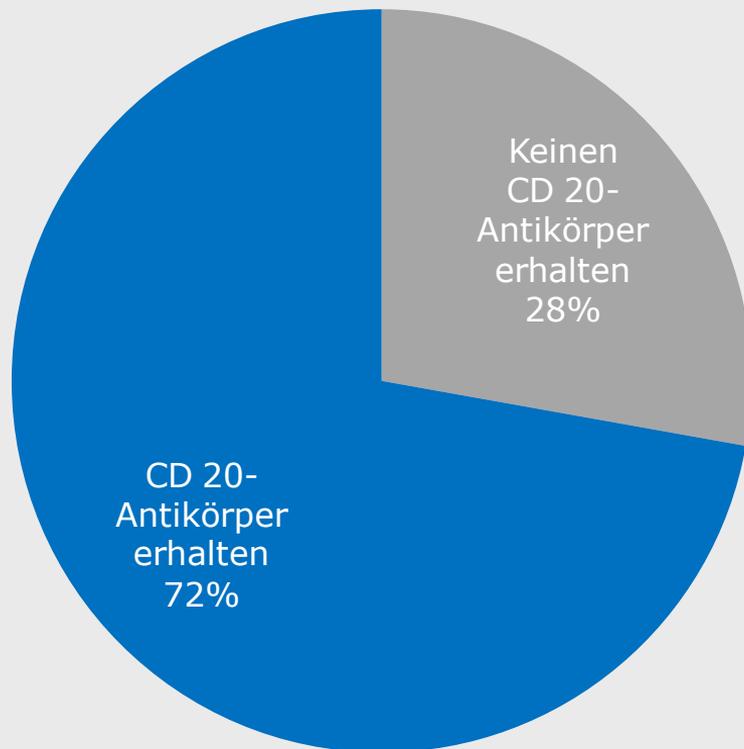
- nur Patienten, die mindestens eine Therapie erhielten -



***Ohne Idelalisib/Rituximab**

N=335

Therapielinien mit CD20-Antikörpern je Patient - nur Patienten, die mindestens eine Therapie erhielten -

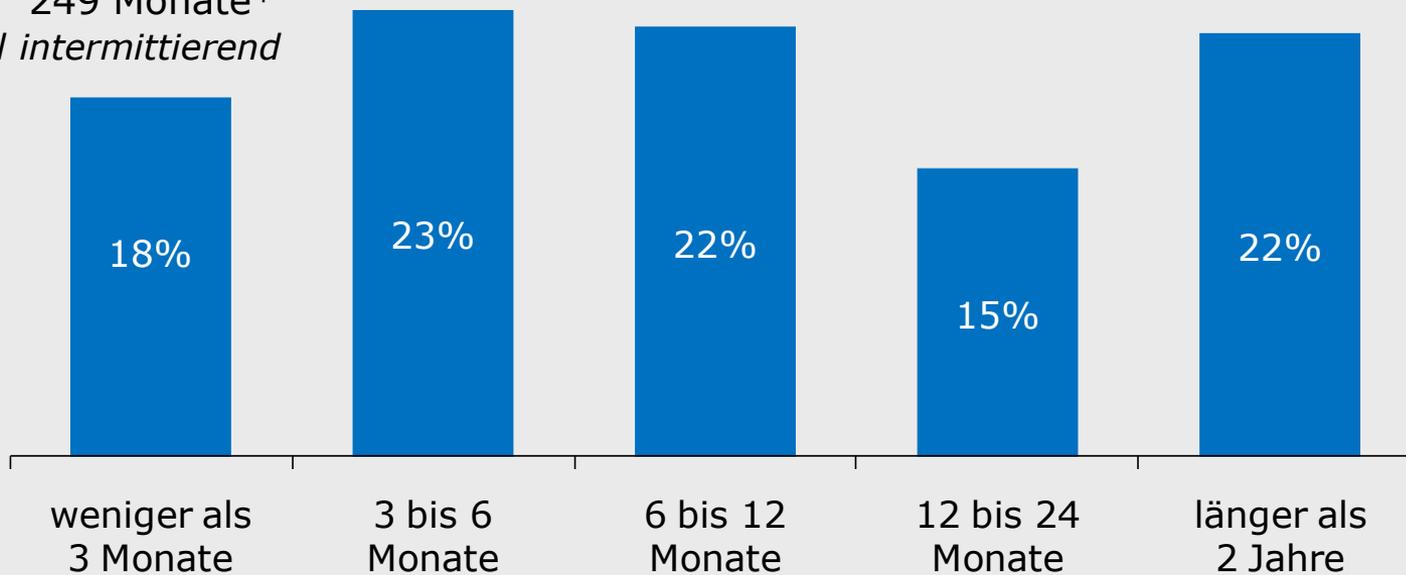


Kumulierte Zeit unter Therapie je Patient

- nur Patienten, die mindestens eine Therapie erhielten -

Median: 8 Monate
Mittelwert: 16 Monate
Minimum: <1 Monat
Maximum: 249 Monate*

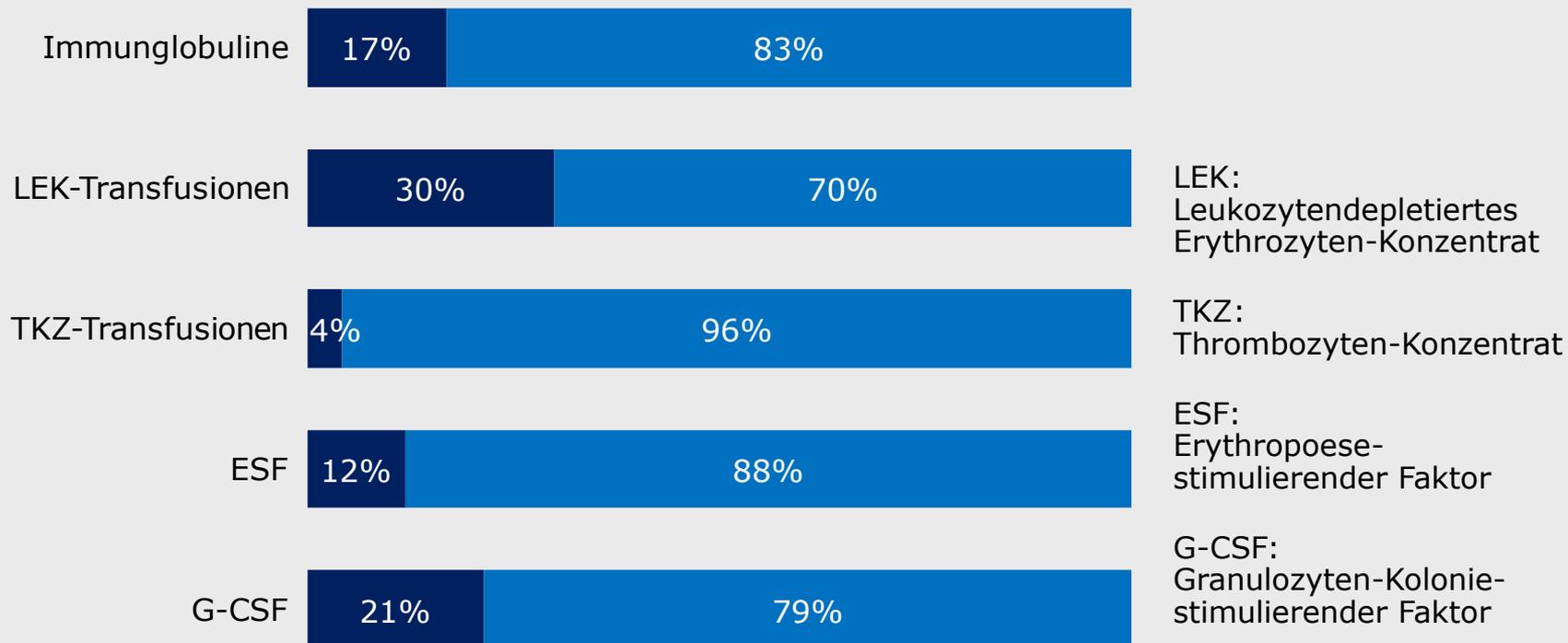
* *Chlorambucil intermittierend*



N=331

Übersicht Begleittherapien je Patient

■ erhalten ■ nicht erhalten



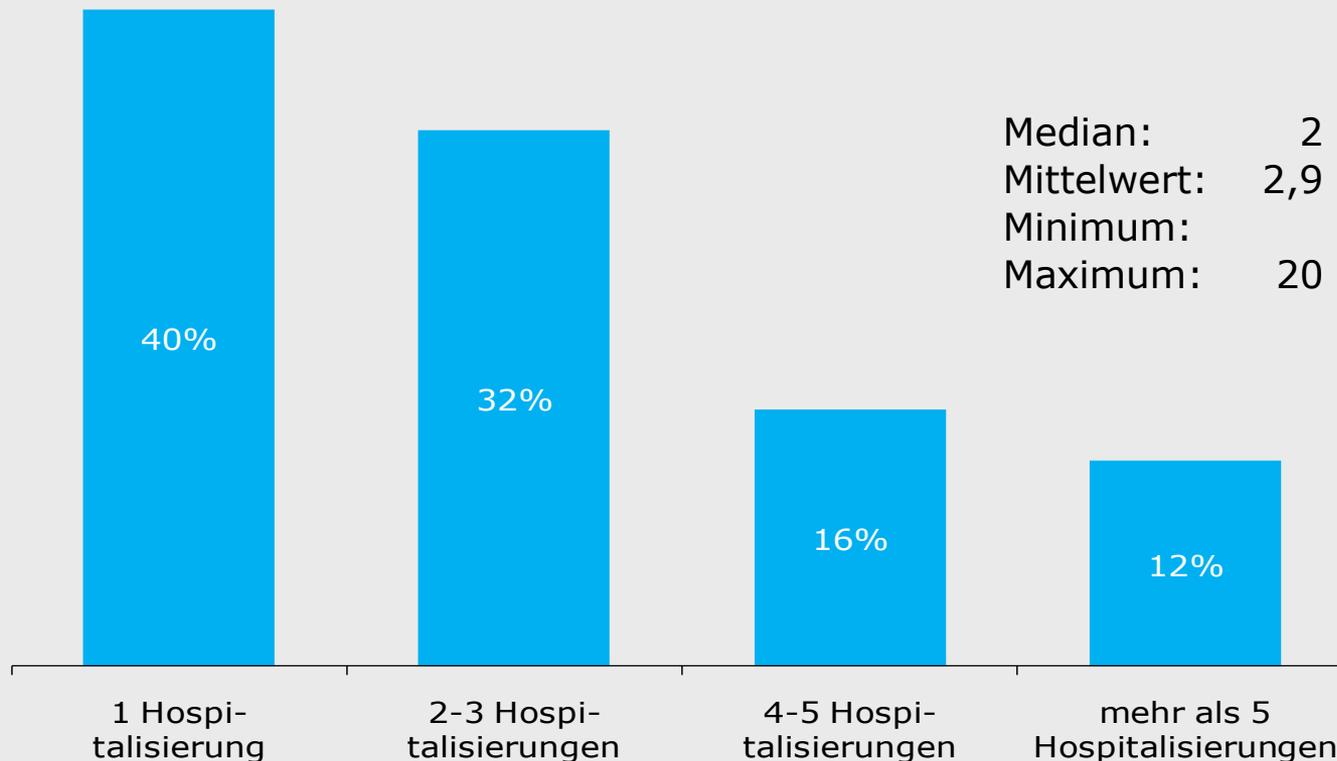
N=724

Anteil hospitalisierter Patienten (seit Erstdiagnose CLL)



Anzahl Hospitalisierungen je Patient

- nur Patienten, die mindestens einmal hospitalisiert wurden -



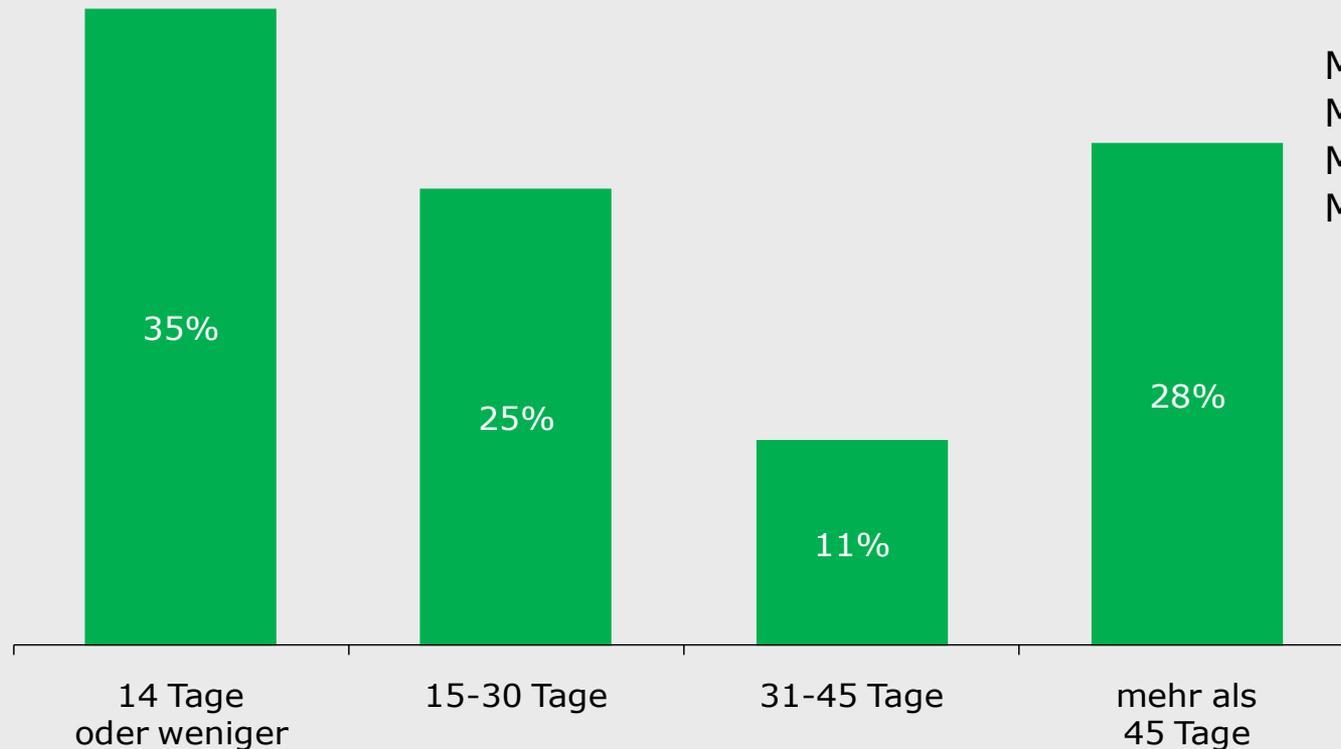
Median: 2 Hospitalisierungen
Mittelwert: 2,9 Hospitalisierungen
Minimum: 1 Hospitalisierung
Maximum: 20 Hospitalisierungen

N=451

Anteil Patienten, die aufgrund therapiebedingter Nebenwirkungen hospitalisiert wurden



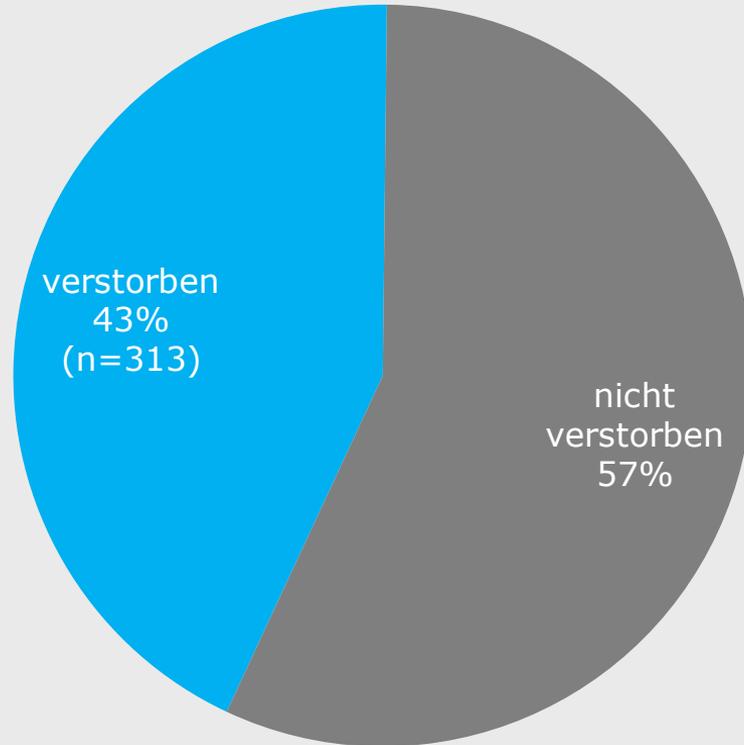
Kumulierte Dauer Hospitalisierungen je Patient - nur Patienten, die mindestens einmal hospitalisiert wurden -



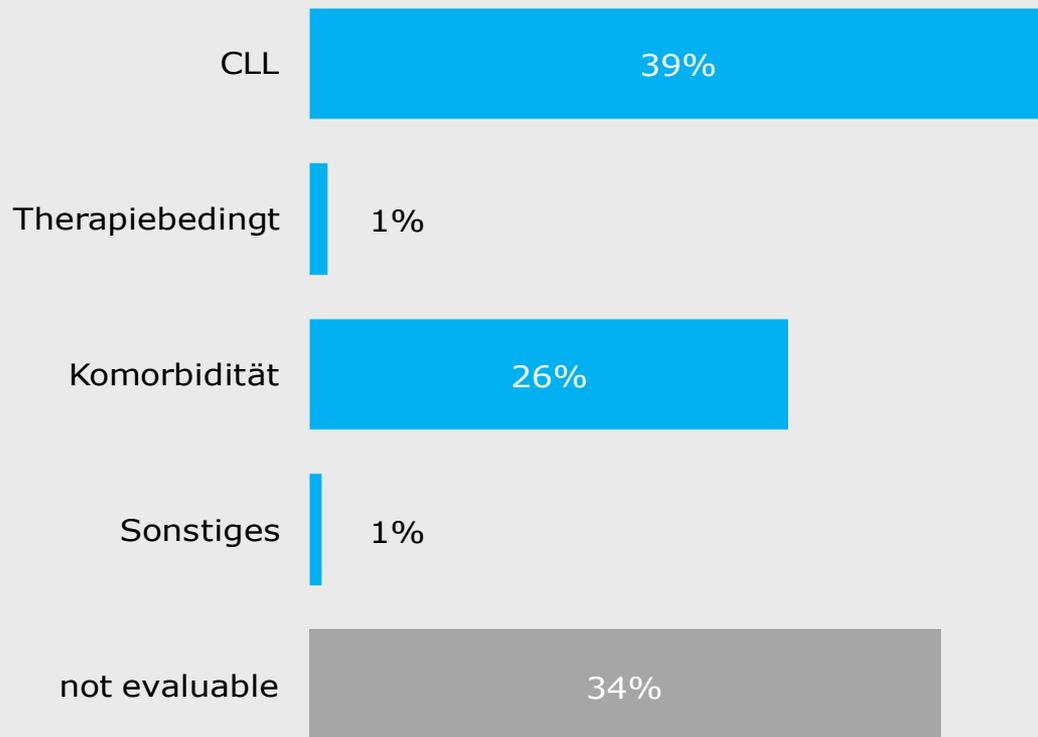
Median: 23 Tage
Mittelwert: 37 Tage
Minimum: 1 Tag
Maximum: 407 Tage

N=351

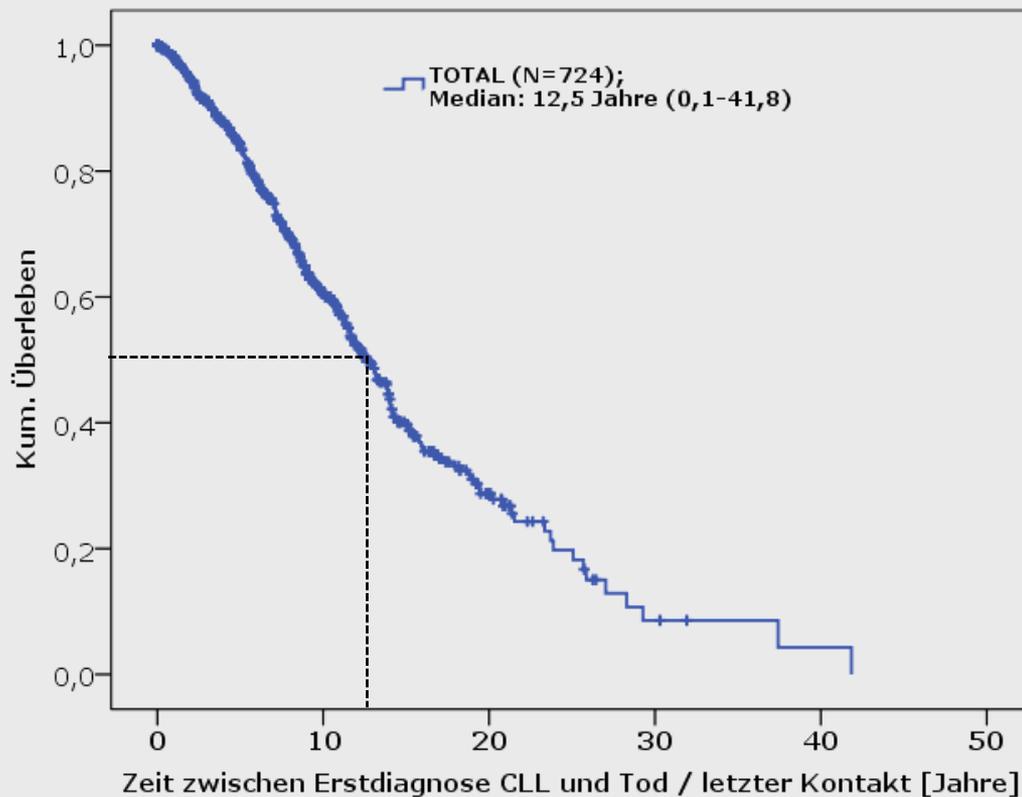
Anteil verstorbenen Patienten



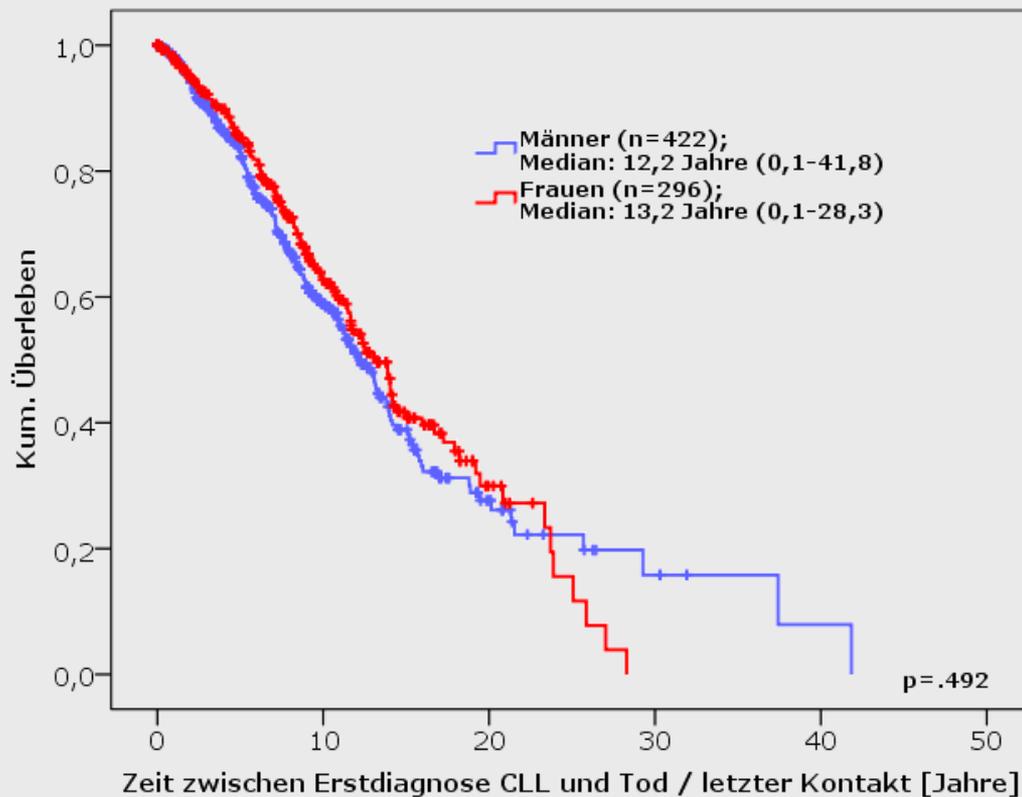
Todesursachen



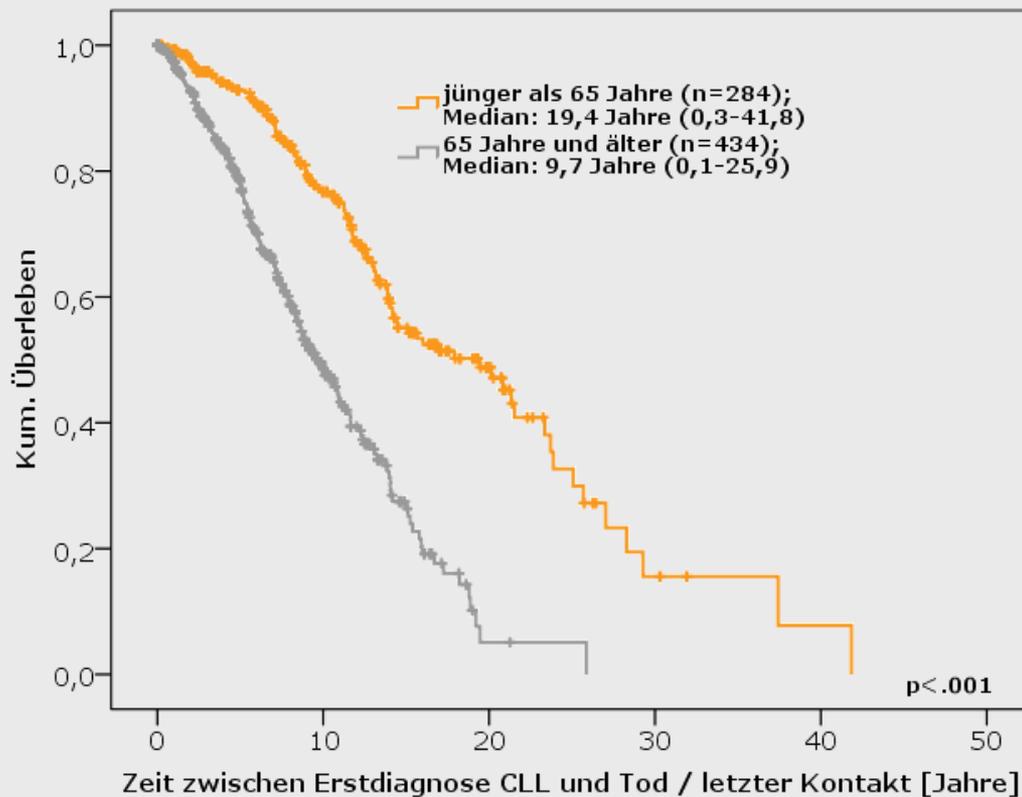
Overall Survival (OS) ab Erstdiagnose - TOTAL



OS ab Erstdiagnose - Geschlecht

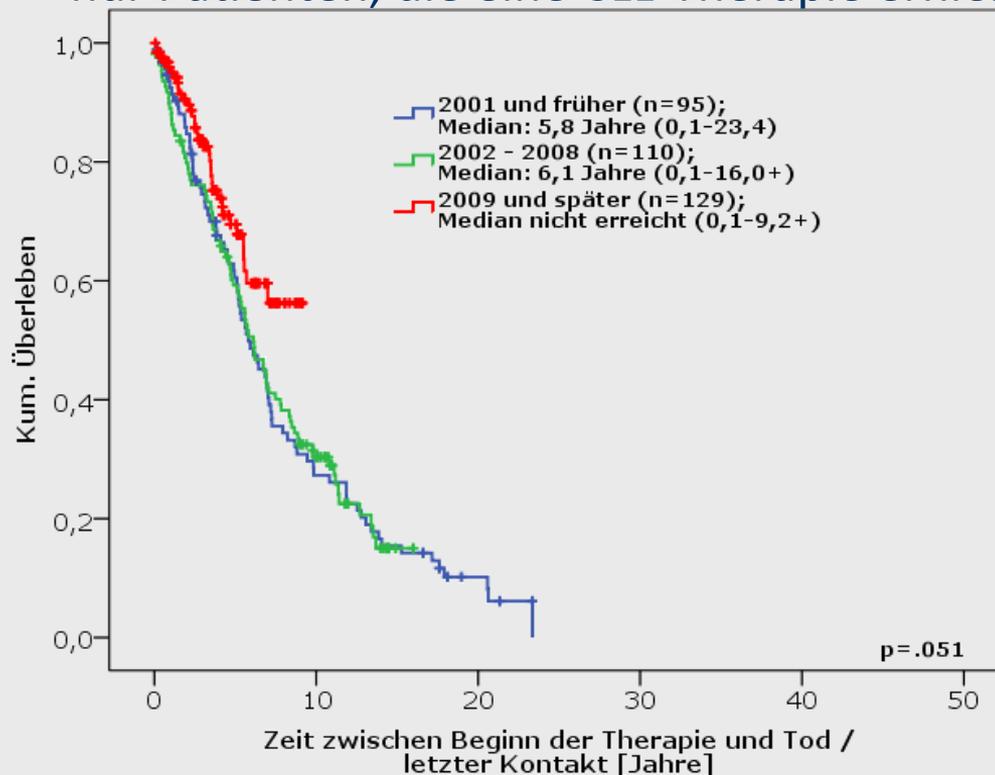


OS ab Erstdiagnose – Alter bei Erstdiagnose

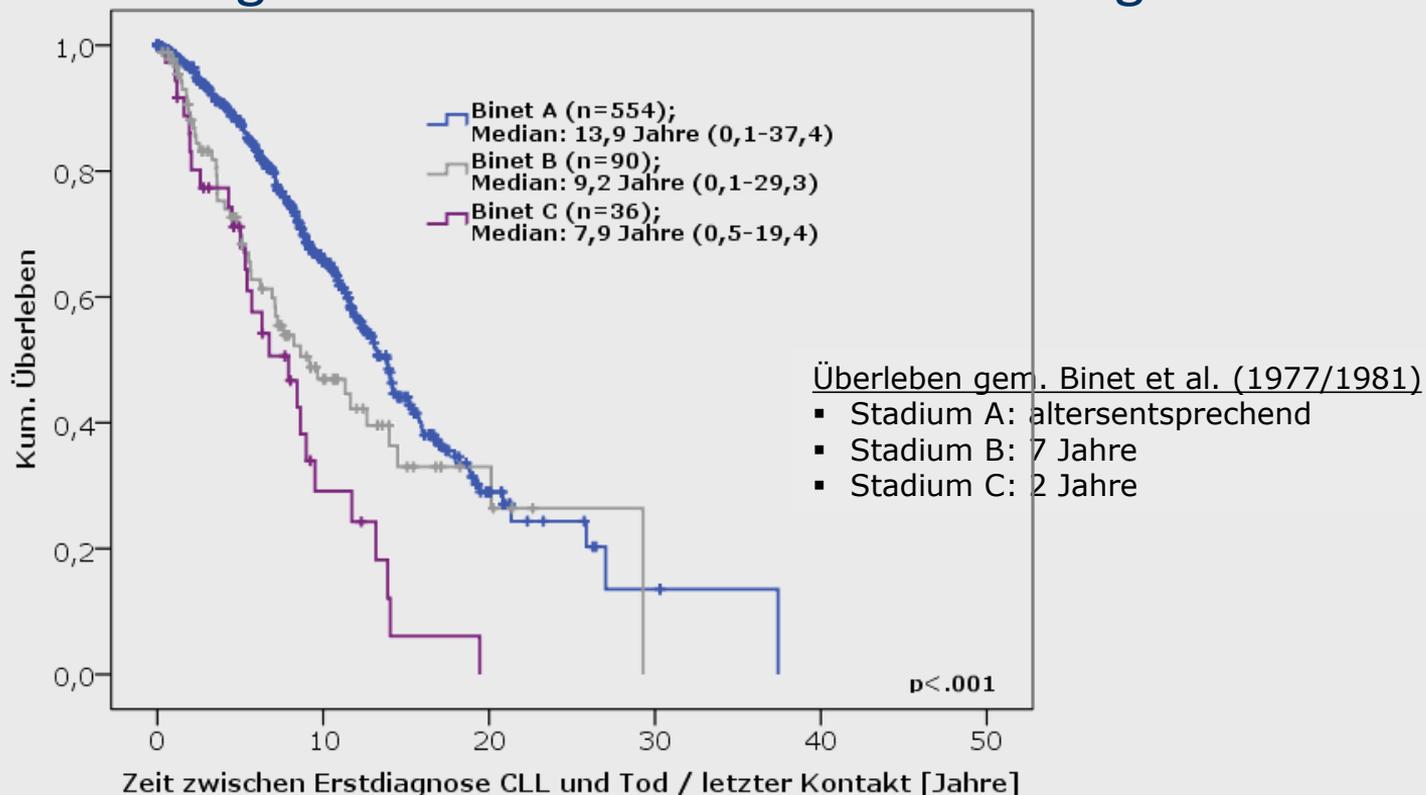


OS ab Therapiebeginn - nach Diagnosezeitraum

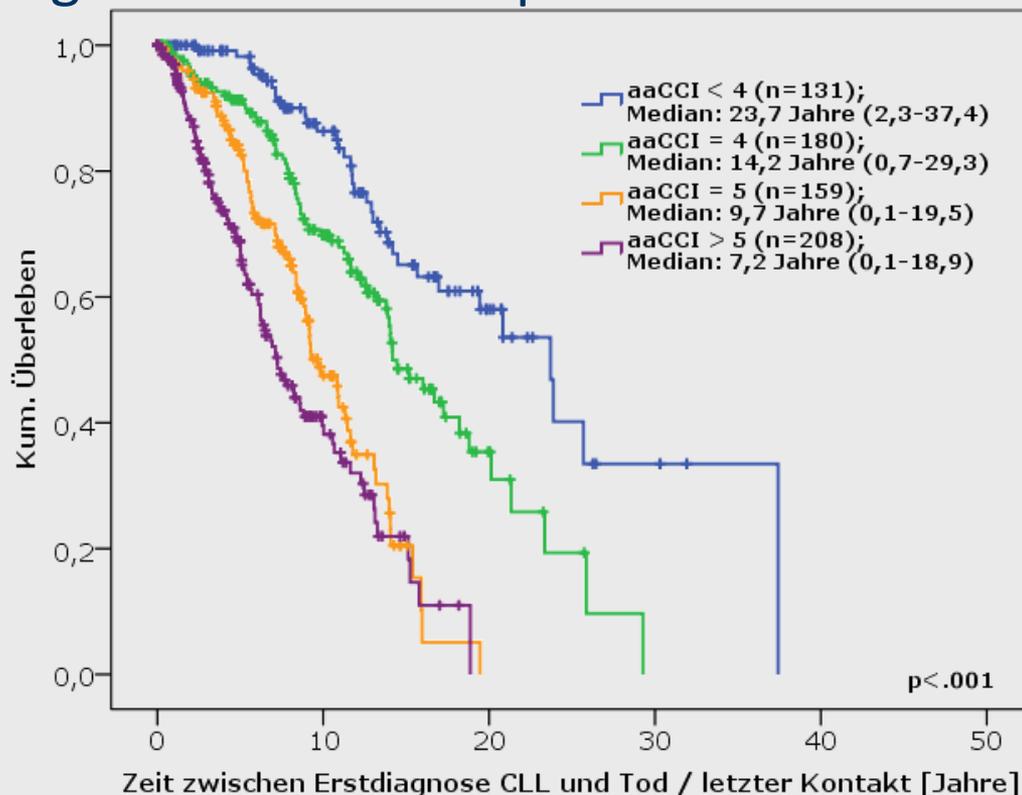
– nur Patienten, die eine CLL-Therapie erhielten -



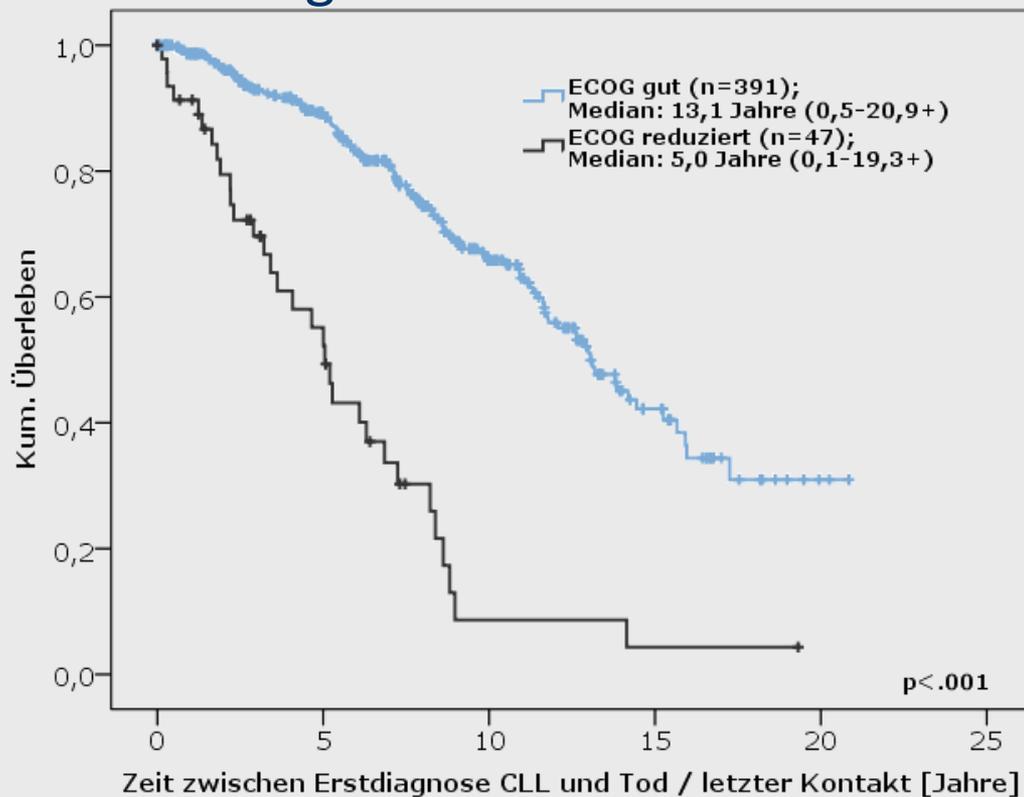
OS ab Erstdiagnose – Binet-Stadium bei Erstdiagnose



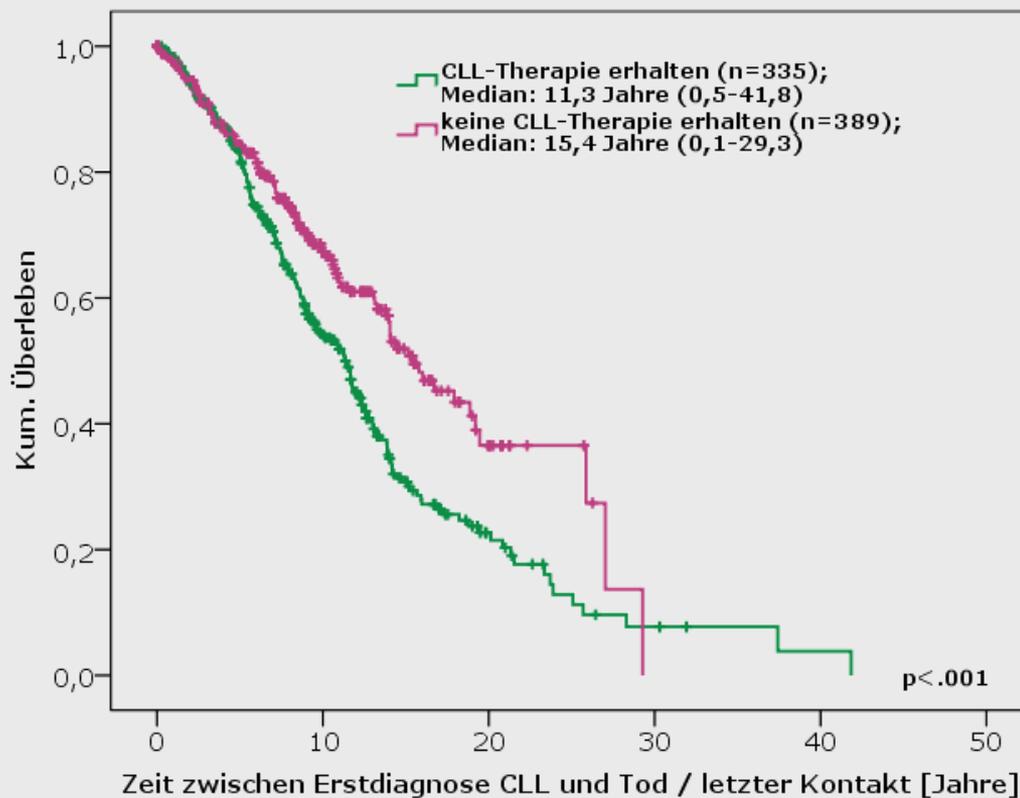
OS ab Erstdiagnose – Altersadaptierter Charlson Comorbidity Index



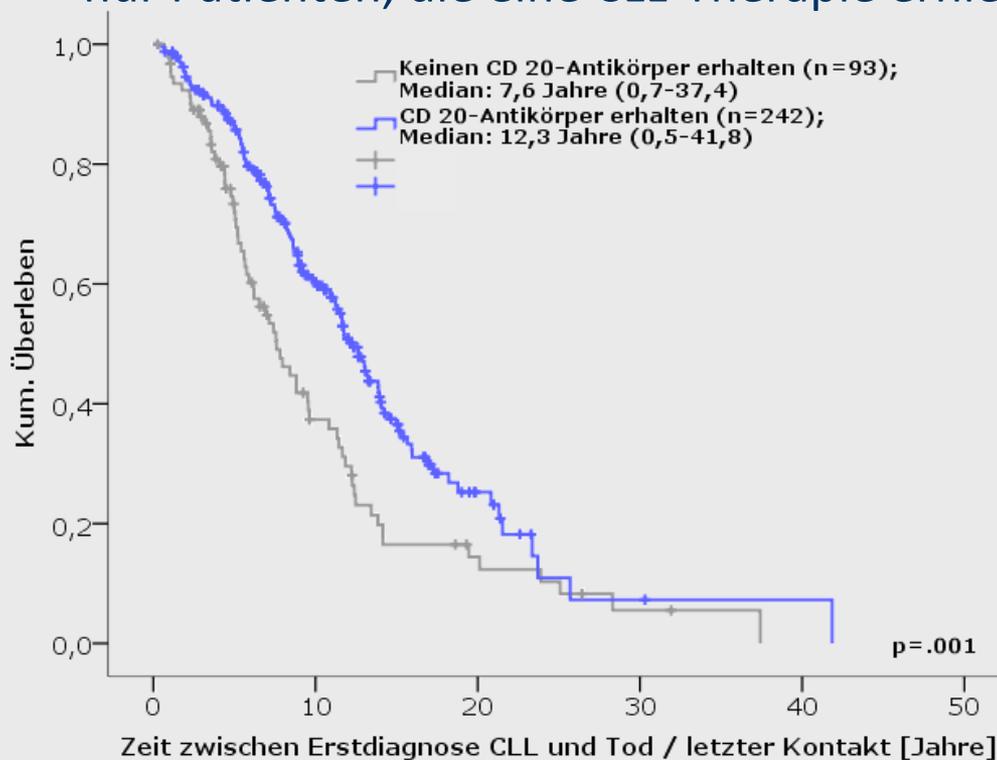
OS ab Erstdiagnose – ECOG Performance Status



OS ab Erstdiagnose – Therapiebedürftigkeit



OS ab Erstdiagnose - nach Therapie – nur Patienten, die eine CLL-Therapie erhielten -



Vergleich mit Registerdaten – krankheitsspezifisches Überleben

	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Praxisklinik Koblenz 1995 - 2017	99,1%	97,6%	84,3%
Tumorregister München 1998 - 2014	88,3%*	81,0%*	57,8%
EUROCARE-5: 2000 - 2007			
Europa	78,2%	68,6%	-
Deutschland	82,2%	73,7%	-
Krebsregister Schweden 1994 - 2003 Kristinsson et al. (2009)	-	73%	53%
Krebsregister Norwegen 2003 - 2012 Lenarova et al. (2016)	-	81,1%	61,9%
Pulte et al. and GEKID Cancer Survival Group (2016)			
Deutschland	-	80,2%	59,5%
USA	-	82,4%	64,7%
SEER-13, USA 1988-2012	87,6%	80,7%	63,7%

* gewichtete Mittelwerte aus 2 Zeiträumen

Vergleich mit Studiendaten – OS therapiebedürftige Patienten

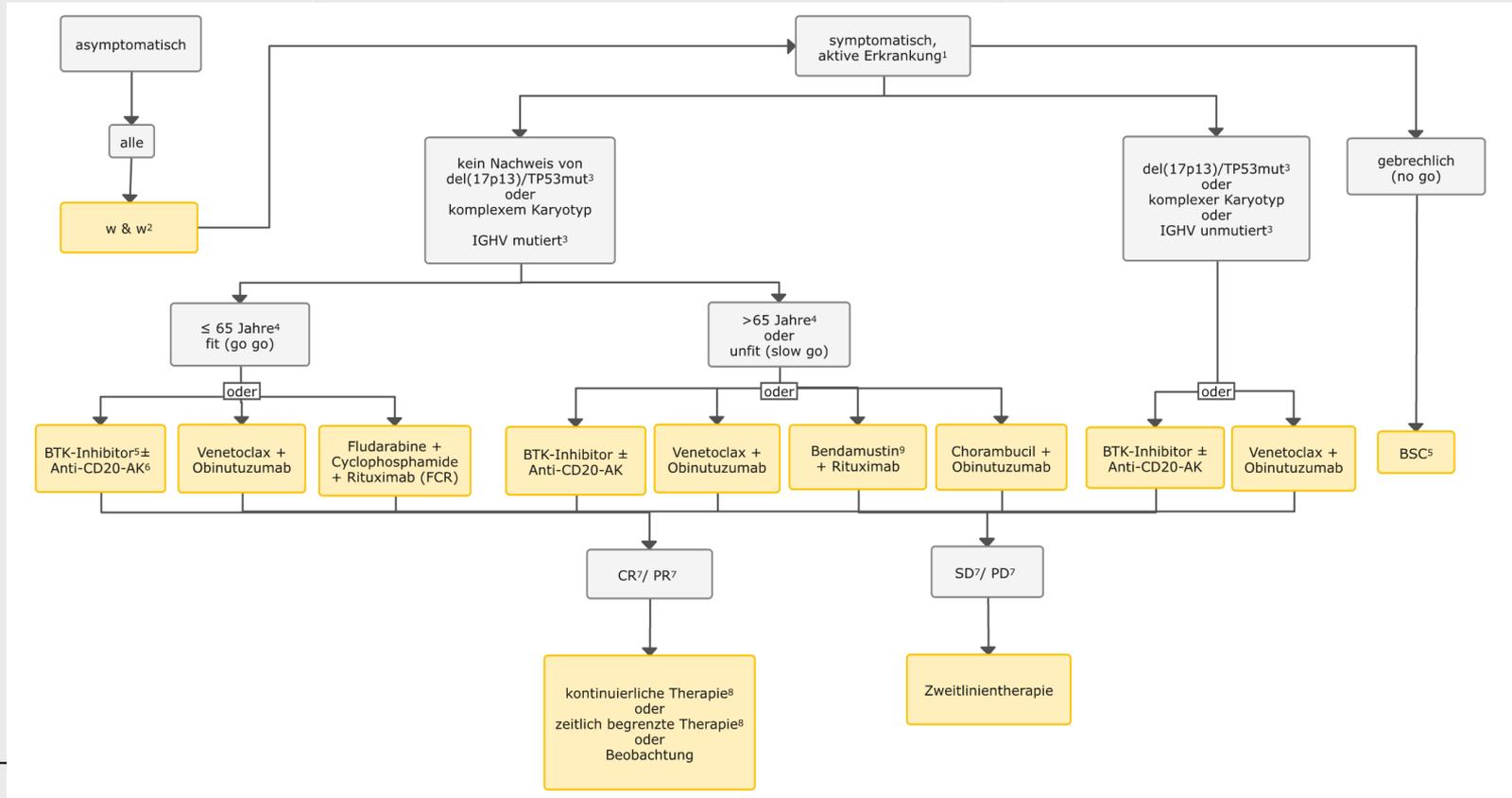
	Median	2 Jahre	4 Jahre
Praxisklinik Koblenz 1995 - 2017			
- Therapie mit CD20-Antikörper	12,3 Jahre	94,5%	89,8%
- Therapie ohne CD20-Antikörper	7,6 Jahre	92,3%	80,9%
Lee et al. (2018): comparative effectiveness analysis in the province of British Columbia, Canada			
- Therapie mit Rituximab	8,9 Jahre	-	-
- Therapie ohne Rituximab	6,2 Jahre	-	-
Cramer et al. (2015)*: meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group			
- Therapie mit CD20-Antikörper	nicht erreicht	91,5%	84,9%
- Therapie ohne CD20-Antikörper	7,2 Jahre	88,6%	73,8%

* gewichtete Mittelwerte aus 2 Zeiträumen

Summary CLL

1. Das Überleben von CLL-Patienten in der Routineversorgung hat sich in den vergangenen 22 Jahren verbessert.
2. Der Grund für das längere Überleben liegt in der verbesserten zytoreduktiven Therapie, insbesondere im Einsatz von monoklonalen Anti-CD 20 Antikörpern.
3. Alle therapeutischen Optionen werden, entsprechend der Expertenempfehlungen, in der Routineversorgung eingesetzt.
4. Wichtige prognostische Faktoren, die zu einer kürzeren Überlebenszeit führen, sind ein fortgeschrittenes Stadium bei der Diagnose, eine hohe Anzahl von Komorbiditäten, eine aktive Erkrankung und eine Therapie ohne einen monoklonalen Anti-CD 20 Antikörper.

Onkopedia-Leitlinie-CLL-Stand September 2020



Die Versorgungsrealität von Patienten mit einem Follikulären Lymphom (06/1995 – 05/2012)

R. Weide¹, S. Feiten², V. Friesenhahn², J. Heymanns¹,
K. Kleboth², J. Thomalla¹, C. van Roye¹, H. Köppler¹

¹ Praxisklinik für Hämatologie und Onkologie, Koblenz

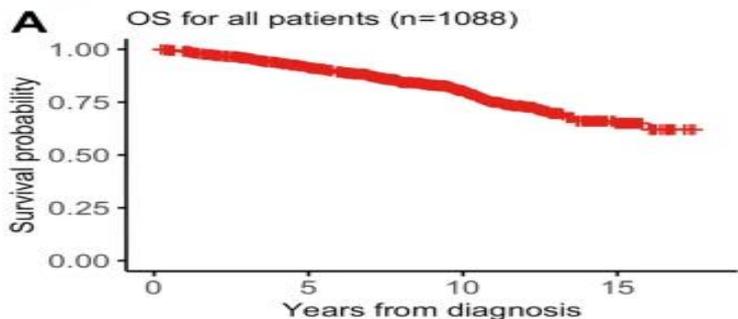
² Institut für Versorgungsforschung in der Onkologie, Koblenz

Projektsteckbrief

Hintergrund	Die Versorgungsrealität von Patienten mit einem Follikulären Lymphom sollte analysiert werden.
Zielgruppe	Patienten einer Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie mit einem Follikulären Lymphom, die im Zeitraum 06/1995 – 05/2012 die Praxis aufgesucht haben.
Stichprobe	N=174
Methode	Retrospektive Analyse des Zeitraums 06/1995 – 05/2012. Die Daten wurden aus den Krankenakten in eine Datenbank übertragen und mit Hilfe von SPSS 19.0 und SURVSOFT ausgewertet.
Analyse	Institut für Versorgungsforschung in der Onkologie, Koblenz

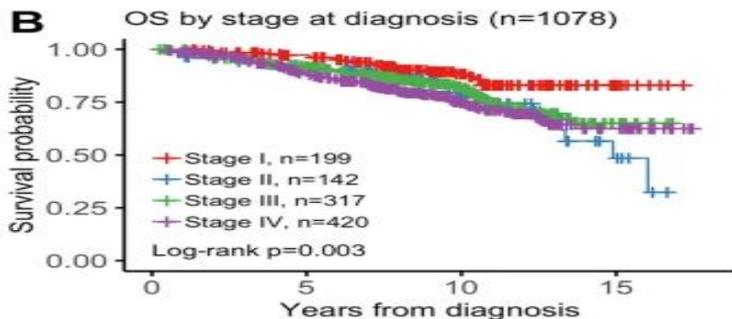
Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups

Fig. 2: Survival outcomes.



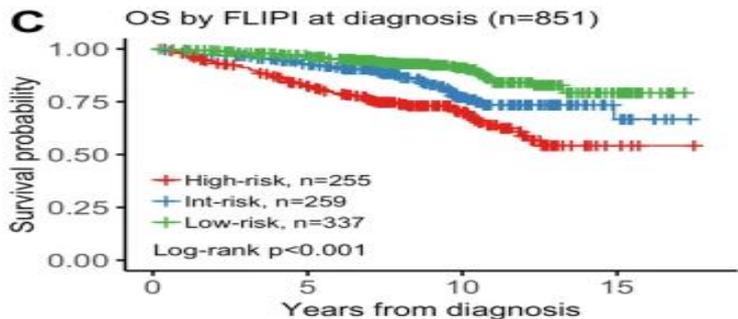
Number at risk

All pts	1088	870	357	52
---------	------	-----	-----	----



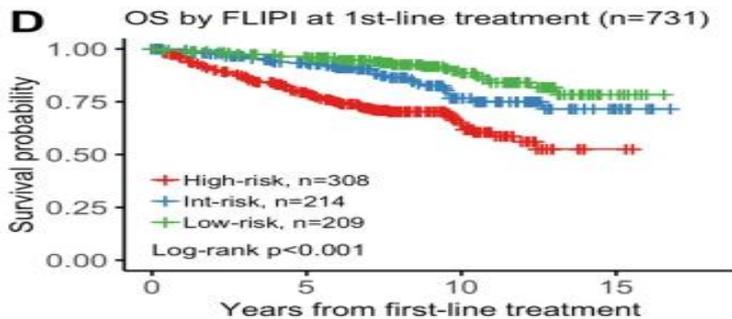
Number at risk

I	199	171	75	9
II	142	118	43	16
III	317	251	113	13
IV	420	320	120	23



Number at risk

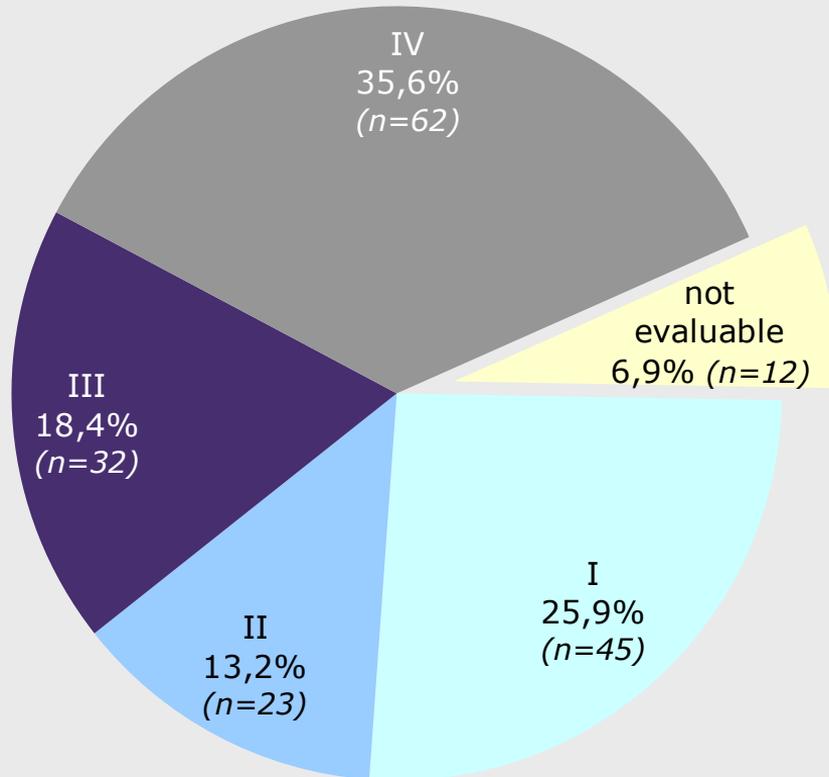
HR	255	190	74	4
IR	259	214	74	10
LR	337	284	126	23



Number at risk

HR	308	196	58	2
IR	214	168	53	9
LR	209	176	76	7

Stadium nach Ann Arbor bei Erstdiagnose

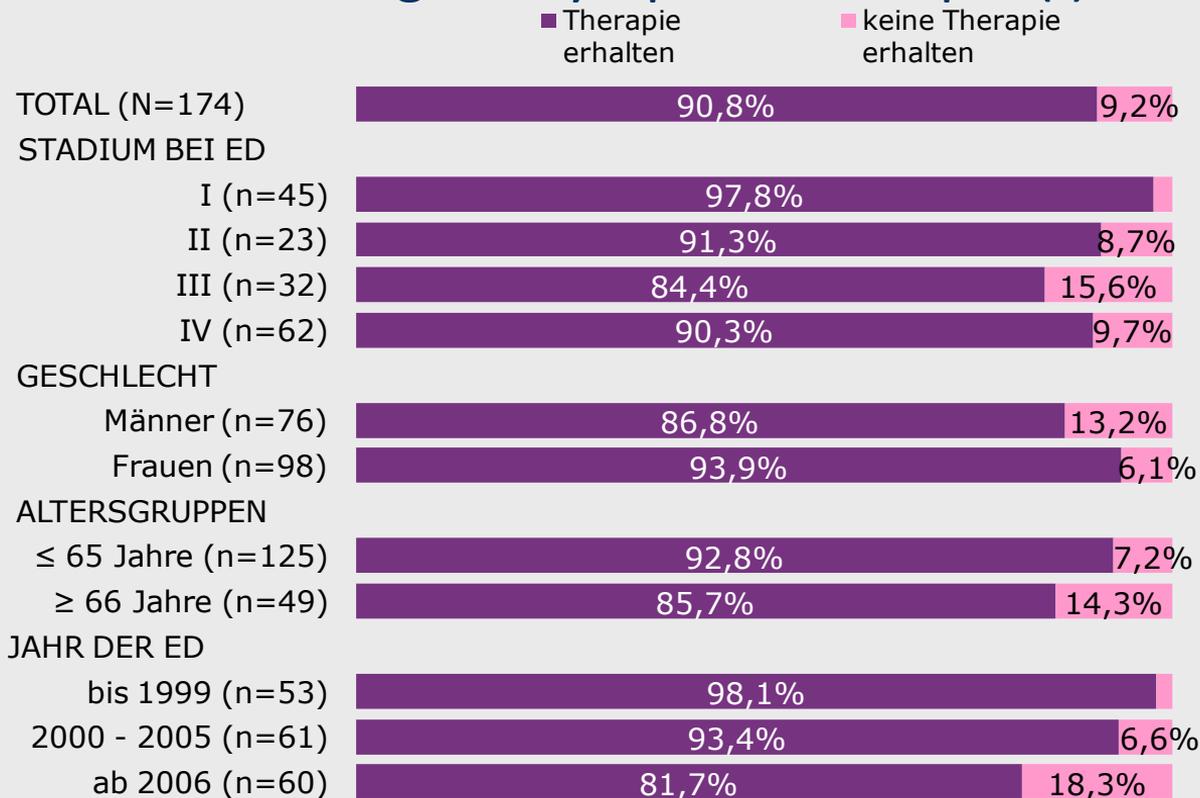


- ⇒ Für 12 extern diagnostizierte Patienten konnte das Stadium bei Erstdiagnose, trotz entsprechender Rückfragen, nicht mehr ermittelt werden! Da es sich bei diesen Patienten um eine Mischung aus allen 4 Stadien handelt, wird diese Subgruppe im Folgenden nicht mehr ausgewiesen!
- ⇒ Bei allen Analysen zum Stadium, z.B. auch bei Therapien, handelt es sich immer um das Stadium nach Ann Arbor bei Erstdiagnose!

Alter bei Erstdiagnose

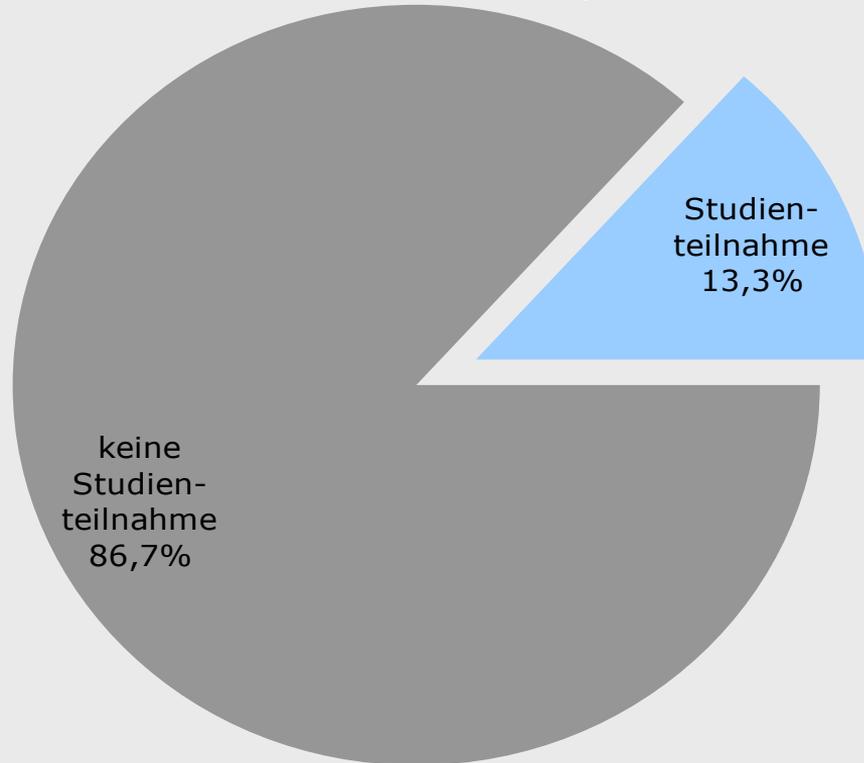
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
TOTAL (N=174)	58,2	60	27	87
GESCHLECHT				
Männer (n=76)	54,6	56	27	85
Frauen (n=98)	60,9	61	31	87
STADIUM BEI ED				
I (n=45)	55,9	55	31	79
II (n=23)	55,2	55	33	78
III (n=32)	56,6	57	28	83
IV (n=62)	60,7	62	31	87

Häufigkeit Lymphomtherapie (I)

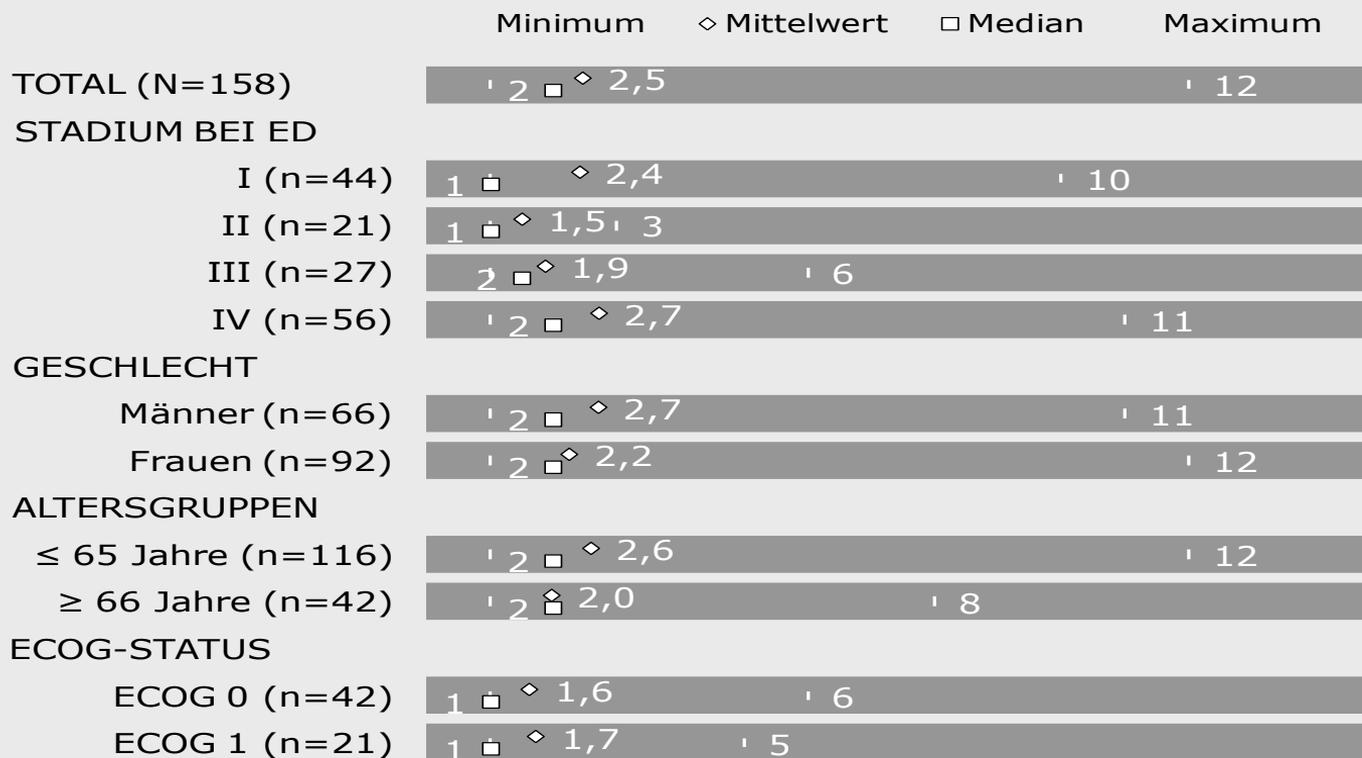


Studienteilnahme

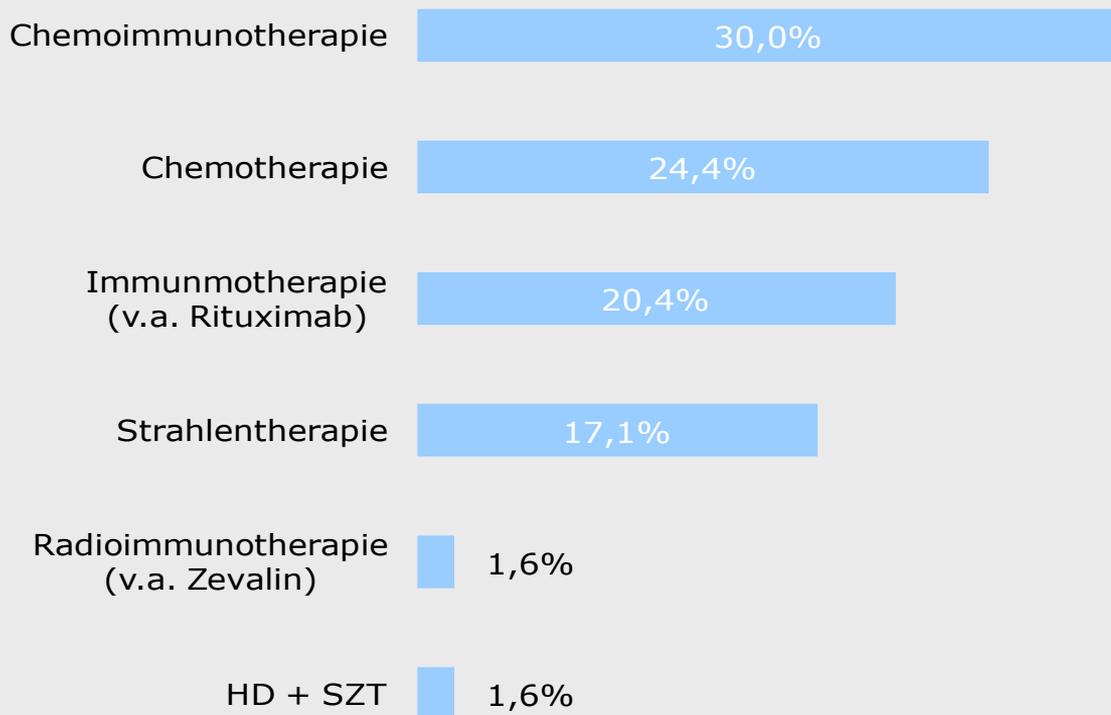
- nur Patienten, die eine Therapie erhalten haben -



Anzahl Therapielinien pro Patient



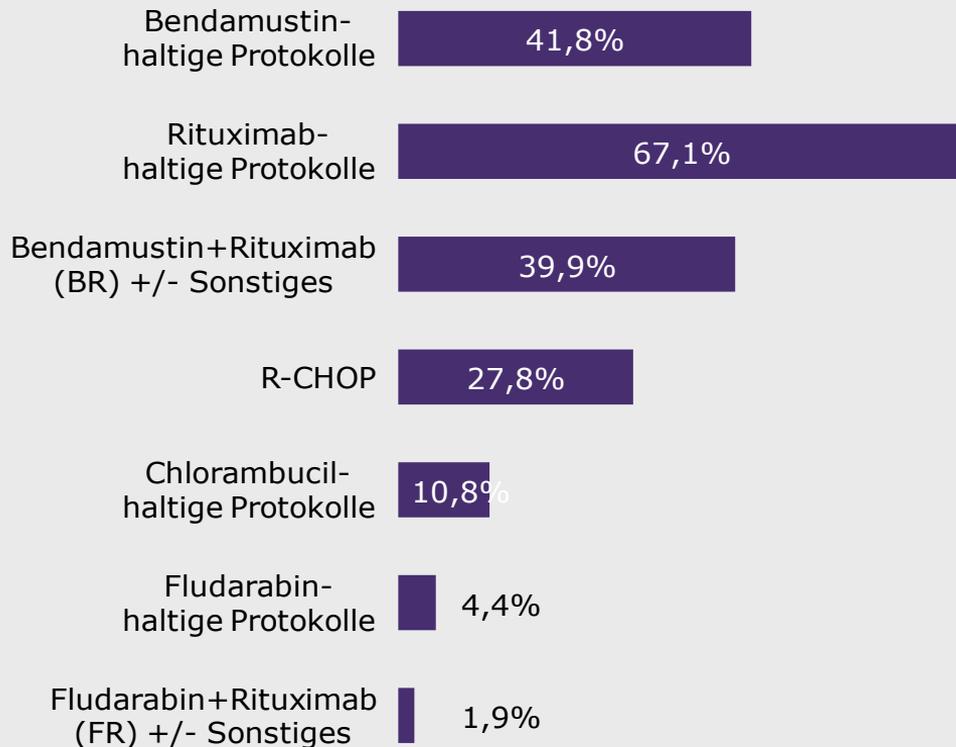
Wichtigste Therapiearten - Basis: alle Lymphomtherapien -



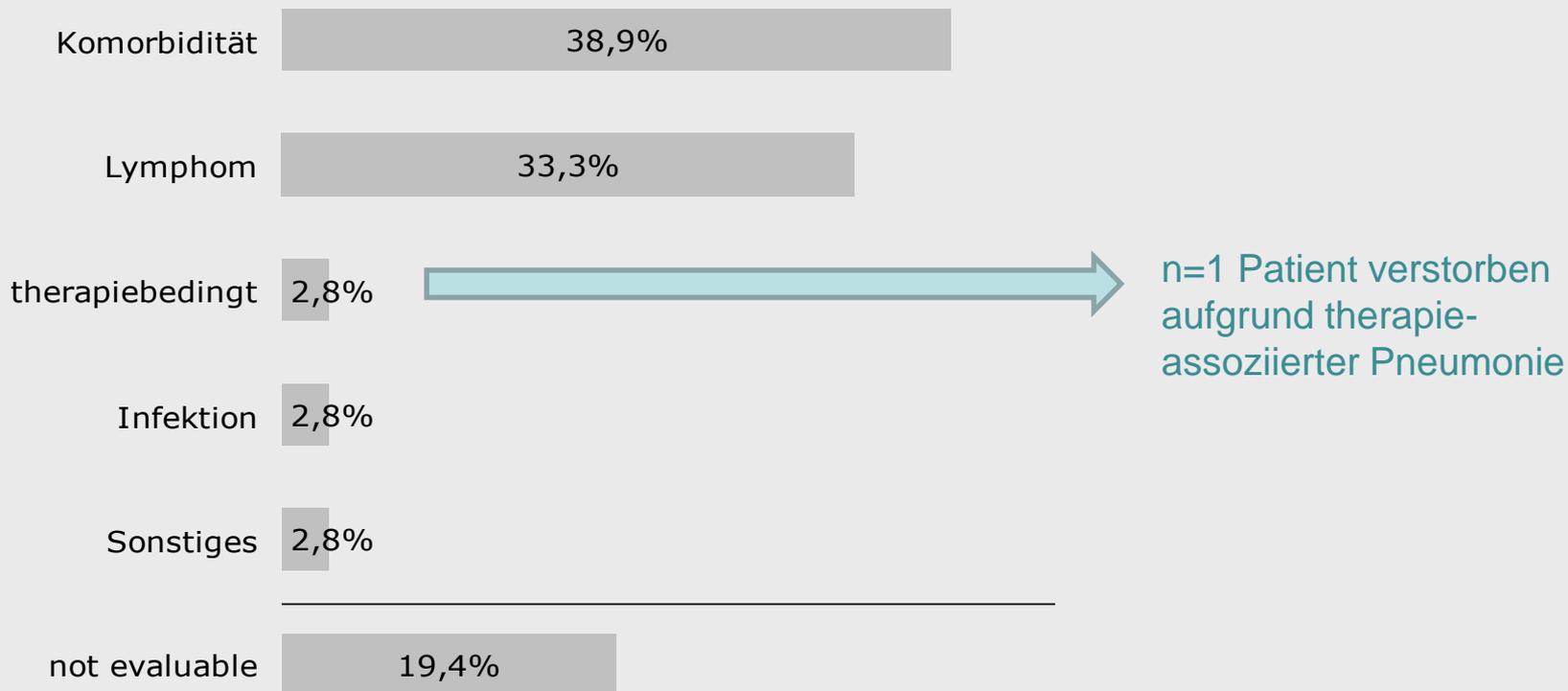
Basis: 496 Therapien

Therapieprotokolle pro Patient

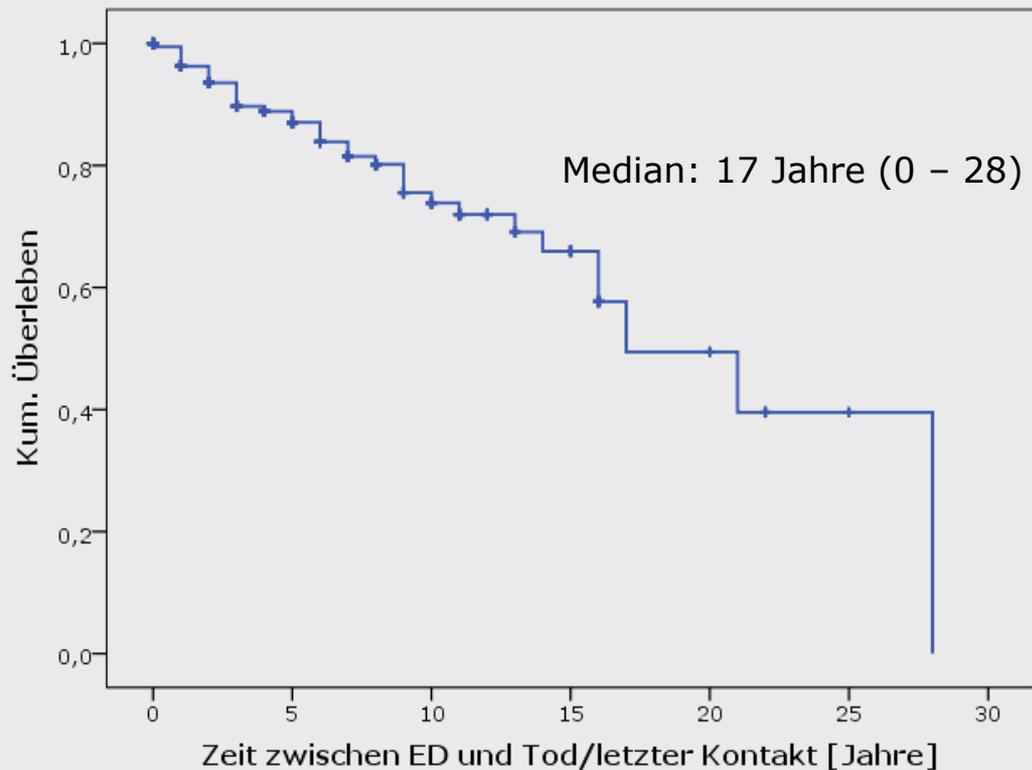
- nur Patienten, die eine Therapie erhalten haben -



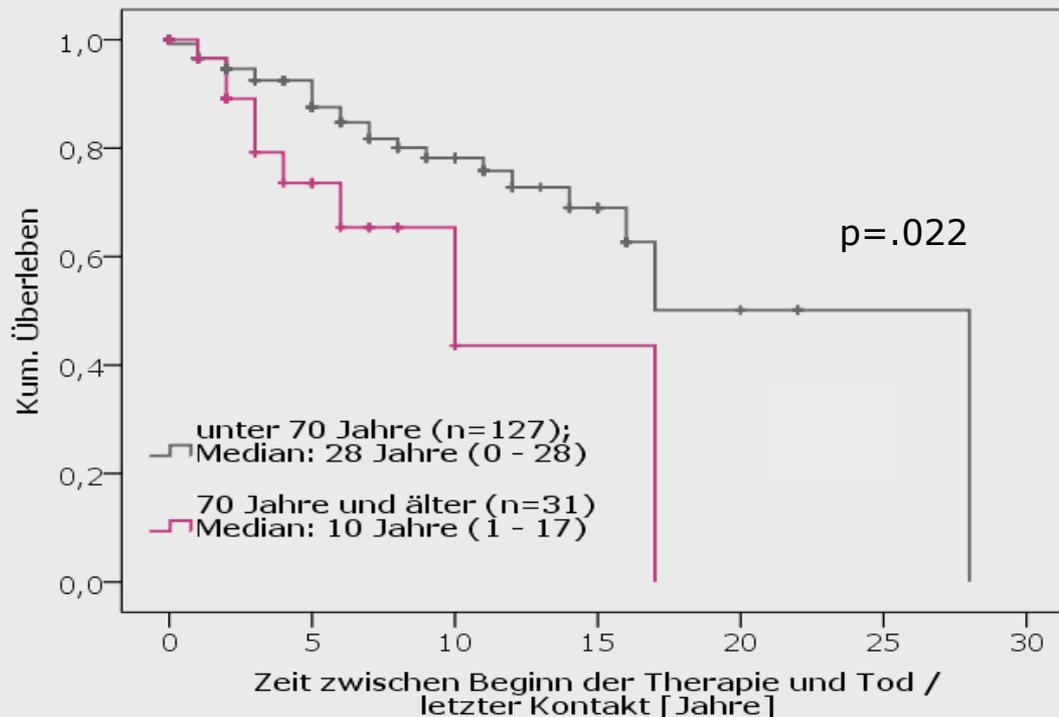
Todesursache



Overall Survival - TOTAL



OS ab Therapiebeginn – Altersgruppen - nur Patienten, die eine Therapie erhalten haben -

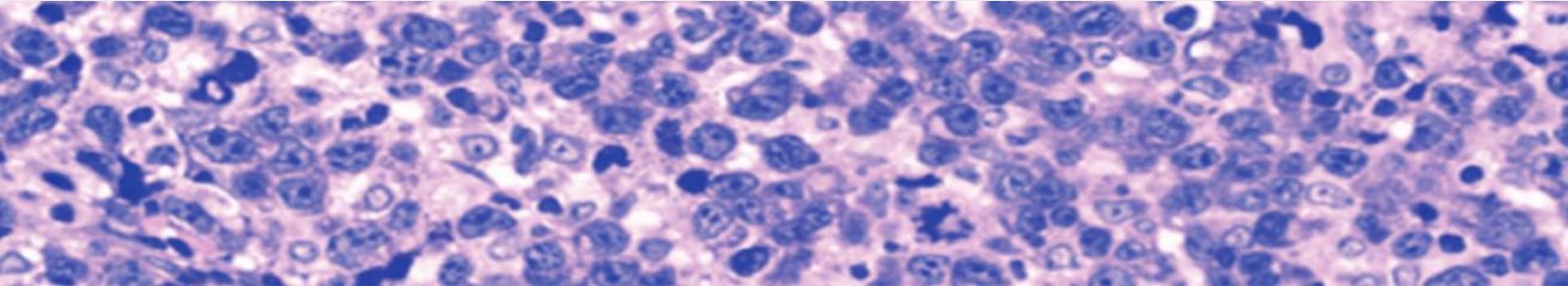


Vergleich mit Referenzwerten aus der Literatur

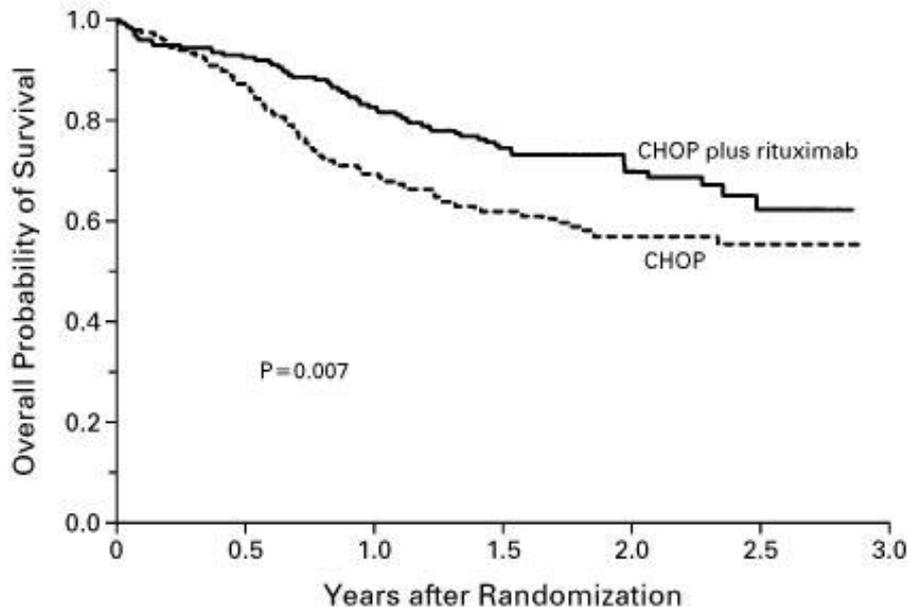
	Medianes Überleben absolut	Medianes Überleben relativ	5-Jahres-Überleben absolut	5-Jahres-Überleben relativ	10-Jahres-Überleben absolut	10-Jahres-Überleben relativ
Weide et al. (2013) 1995 - 2012 (N=174) - local (n=68) - advanced (n=94)	17 Jahre 28 Jahre 17 Jahre	nicht erreicht nicht erreicht 17,4 Jahre	88,9% 96,6% 81,7%	94,4% 99,1% 89,3%	73,9% 87,8% 66,4%	86,6% 100,0% 74,8%
Keegan et al. (2009) 1998 - 2005 (N=8.002) - local (n=3.215) - advanced (n=4.025)	-	-	-	80,5% 89,9% 73,5%	-	-
Swenson et al. (2005) 1990 - 1999 (N=7.761) - local (n=3.631) - advanced (n=3.659)	93 Monate 114 Monate 72 Monate	-	-	74,1% - 65,3%	43,7% - -	60,8% - 50,8%
Marcos-Gragera et al. (2011) 1995 - 2002 (N=9.392) EUROCARE-4 (20 Länder)	-	-	-	72,8%	-	-
Pulte et al. (2012) 2002 - 2006 Deutschland (n=7.543) USA (n=12.769)	-	-	-	- 77,5% 80,2%	-	-

Behandlungsergebnisse von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die in der Routineversorgung eine Standard-Chemoimmunotherapie mit MabThera® erhielten, im Vergleich zu Patienten, die mit einem Rituximab Biosimilar behandelt wurden.

R. Weide¹, O. Burkhard², T. Steinmetz³, R. Schnell⁴, U. Vehling-Kaiser⁵,
M. Koenigsmann⁶, P. Ehscheidt⁷, L. Müller⁸, B. Otremba⁹, J. Wierecky¹⁰, I. Tamm¹¹,
M. Hensel¹², J. Knoblich¹³, S. Feiten¹⁴, G. Chakupurakal¹, V. Friesenhahn¹⁴, K. Kleboth¹⁴,
H. Köppler¹, J. Lutschkin¹⁴, C. Lutz¹, J. Thomalla¹, C. van Roye¹, J. Heymanns¹



Overall Survival among 399 Patients Assigned to Chemotherapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) or with CHOP plus Rituximab



No. AT RISK	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
CHOP plus rituximab	202	187	167	118	64	21
CHOP	197	171	136	96	58	16

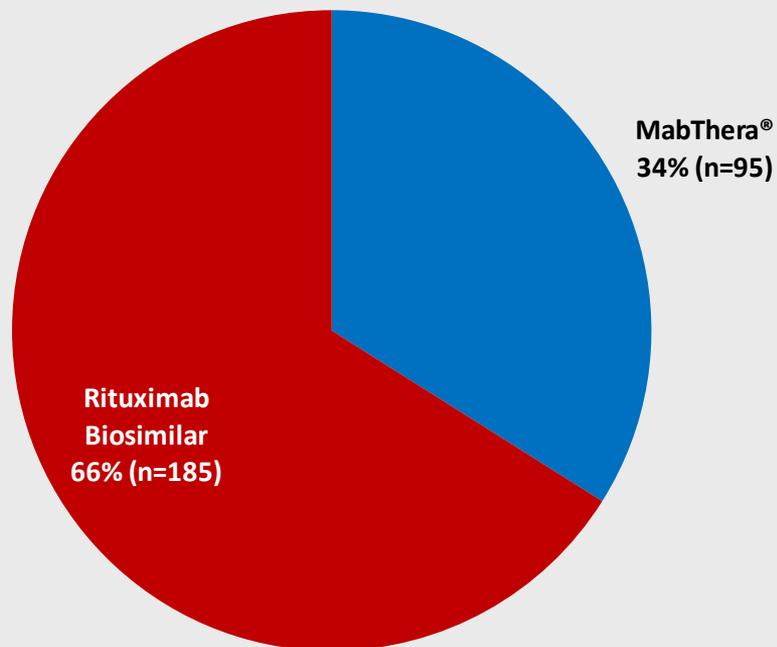
Coiffier, B. et al. N Engl J Med
2002;346:235-242



Projektsteckbrief

- Hintergrund** Die Behandlungsergebnisse von DLBCL-Patienten, die in der Routineversorgung eine Standard 1st line Chemoimmunotherapie mit MabThera[®] erhalten hatten, sollten im Vergleich zu Patienten, die mit einem Rituximab Biosimilar behandelt wurden, analysiert werden.
- Zielgruppe**
- a) Diagnose eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL)
 - b) de novo DLBCL (DLBCL hat sich nicht aus indolentem Lymphom entwickelt)
 - c) first line Chemoimmunotherapie mit R-CHOP oder R-CHOEP
 - d) Behandlung durchgängig entweder mit MabThera[®] oder mit einem Rituximab Biosimilar (kein Wechsel im Laufe der Therapie)
- Patientenzahl** N=280
- Methode** Retrospektive Analyse von Behandlungsverläufen aus den Jahren 2001 – 2020. Die Daten wurden aus den Krankenakten in eine Datenbank übertragen und mit Hilfe von SPSS 19 ausgewertet.

Rituximab-Verteilung in der Patienten-Population



Im Folgenden werden folgende Bezeichnungen verwendet:

MAB - MabThera®

BIO - Rituximab Biosimilar

N=280

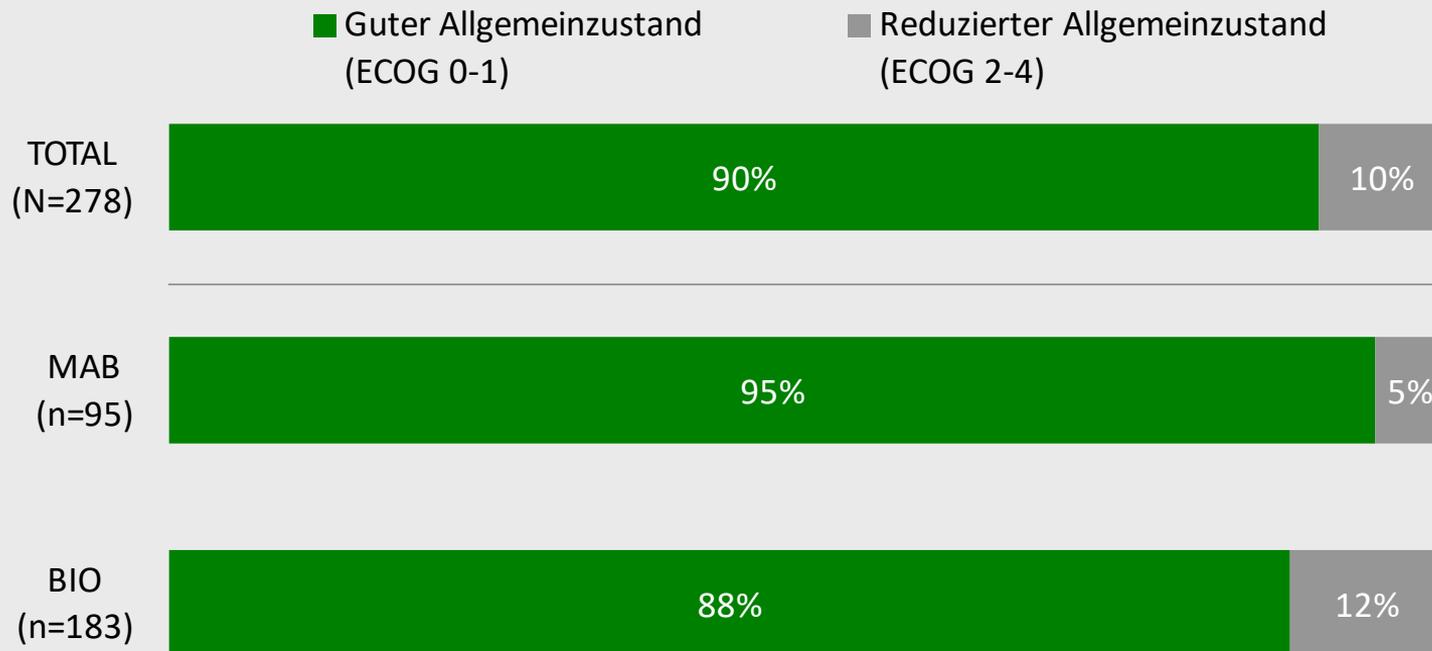
Alter bei Erstdiagnose DLBCL

	TOTAL (N=280)	MAB (n=95)	BIO (n=185)
Median:	70 Jahre	68 Jahre	70 Jahre
Mittelwert:	66 Jahre	64 Jahre	68 Jahre
Minimum:	19 Jahre	19 Jahre	26 Jahre
Maximum:	93 Jahre	89 Jahre	93 Jahre

p=.03

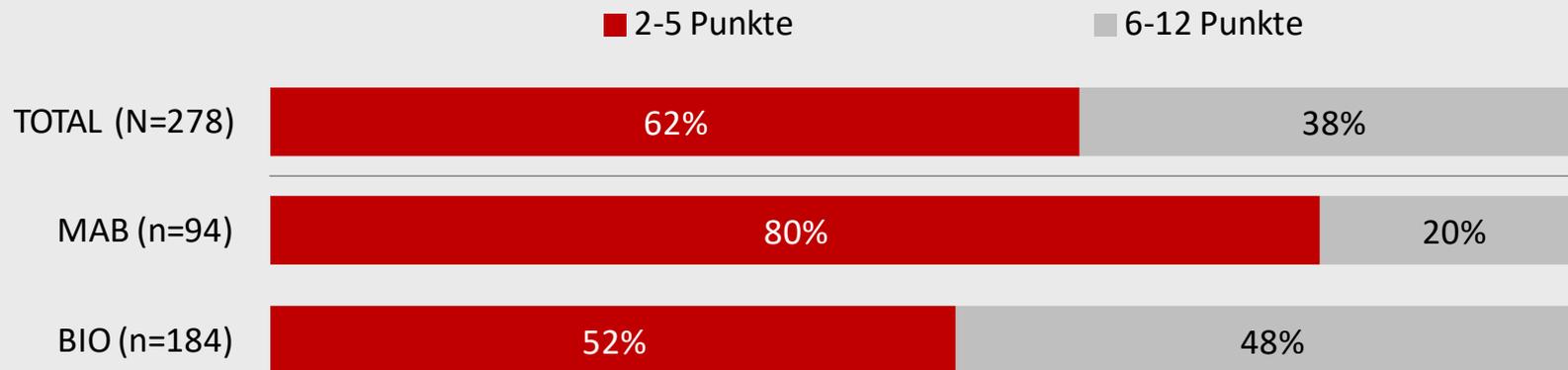


Allgemeinzustand (ECOG Performance Status)

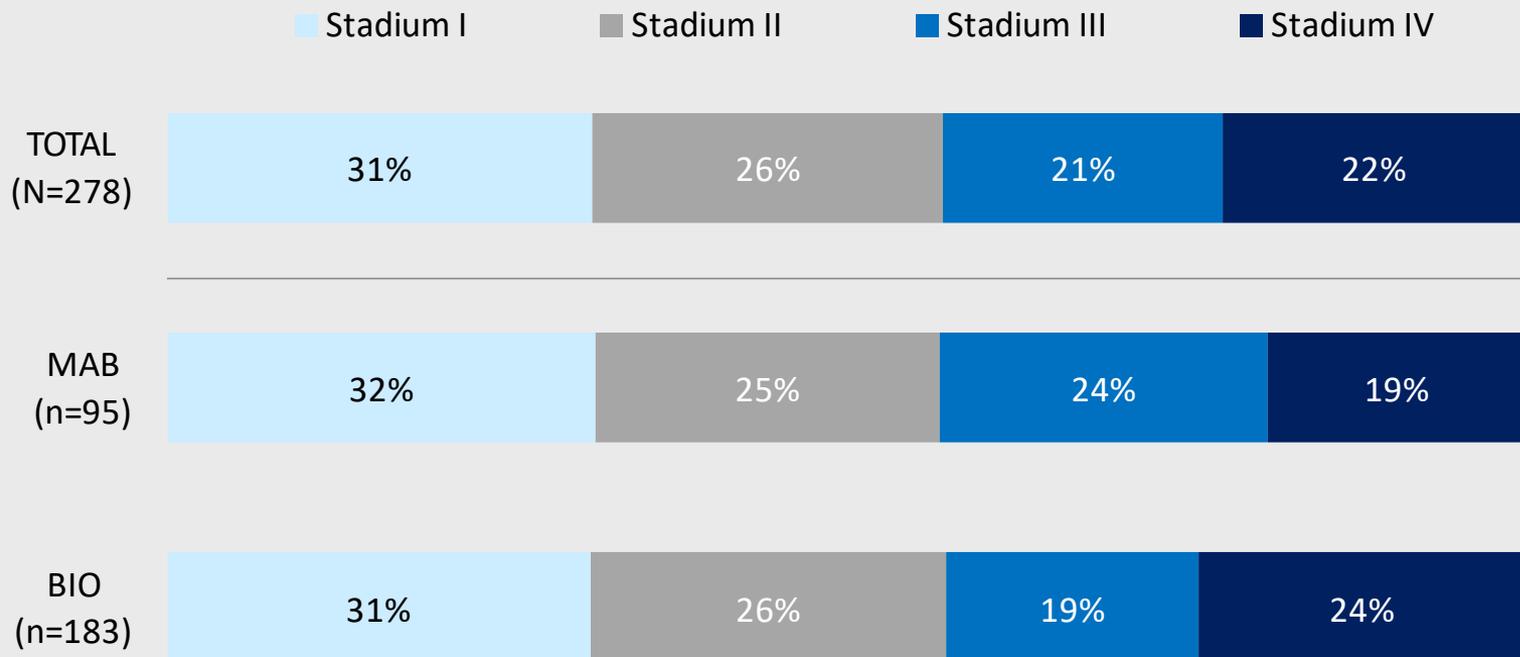


Altersadaptierter Charlson Komorbiditätsindex (aaCCI)

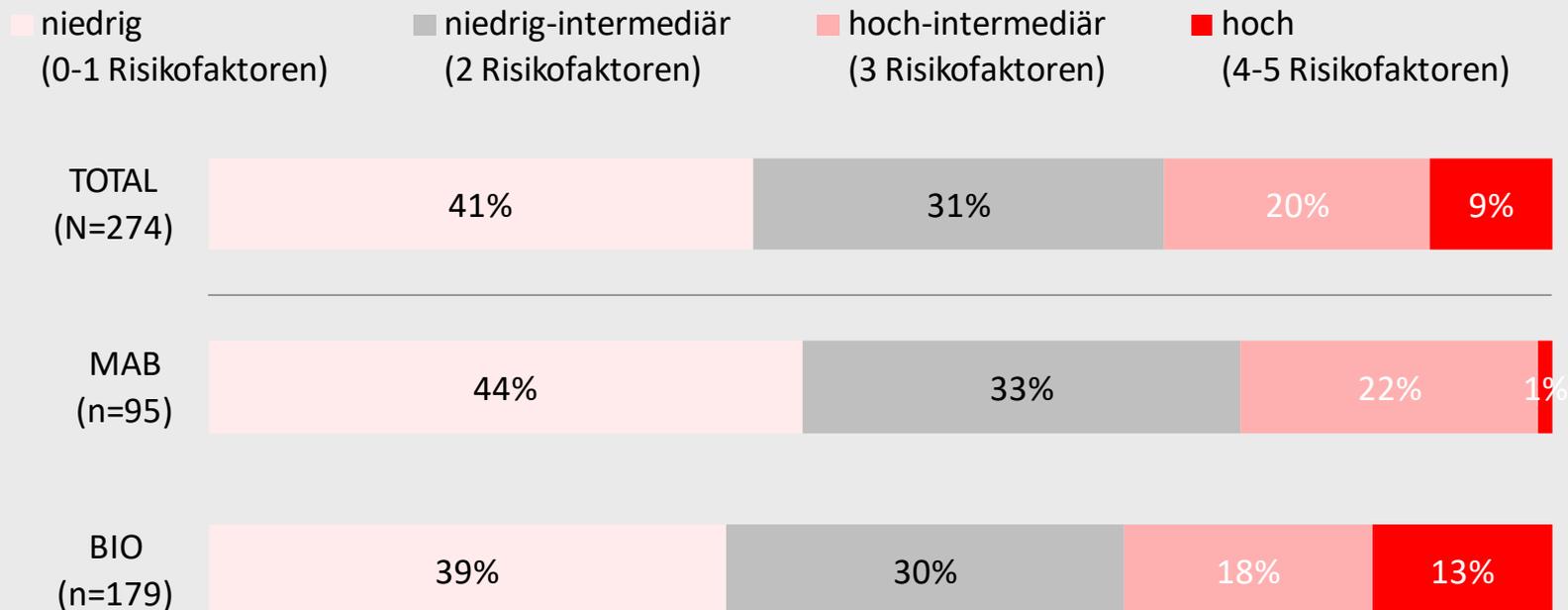
	TOTAL (N=278)	MAB (n=94)	BIO (n=184)
Median:	5 Punkte	5 Punkte	5 Punkte
Minimum:	2 Punkte	2 Punkte	2 Punkte
Maximum:	12 Punkte	11 Punkte	12 Punkte



Stadium nach Ann Arbor bei Erstdiagnose

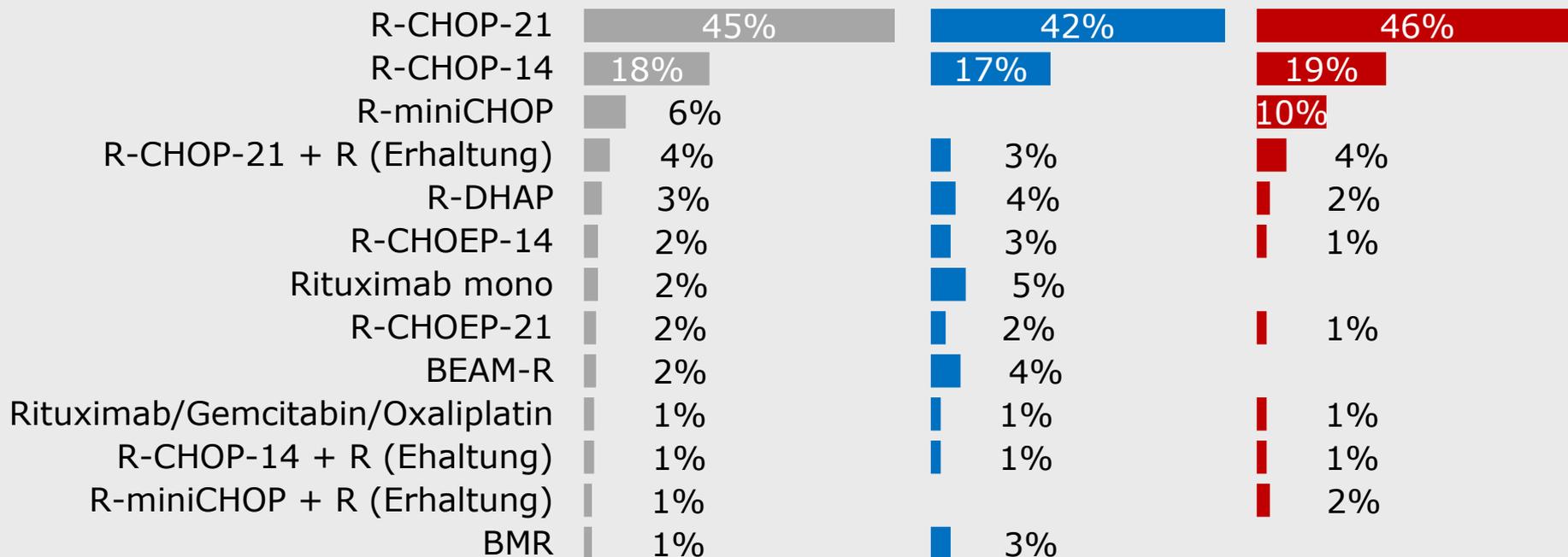


Prognostische Risikogruppen entsprechend International Prognostic Index (IPI) bei Erstdiagnose

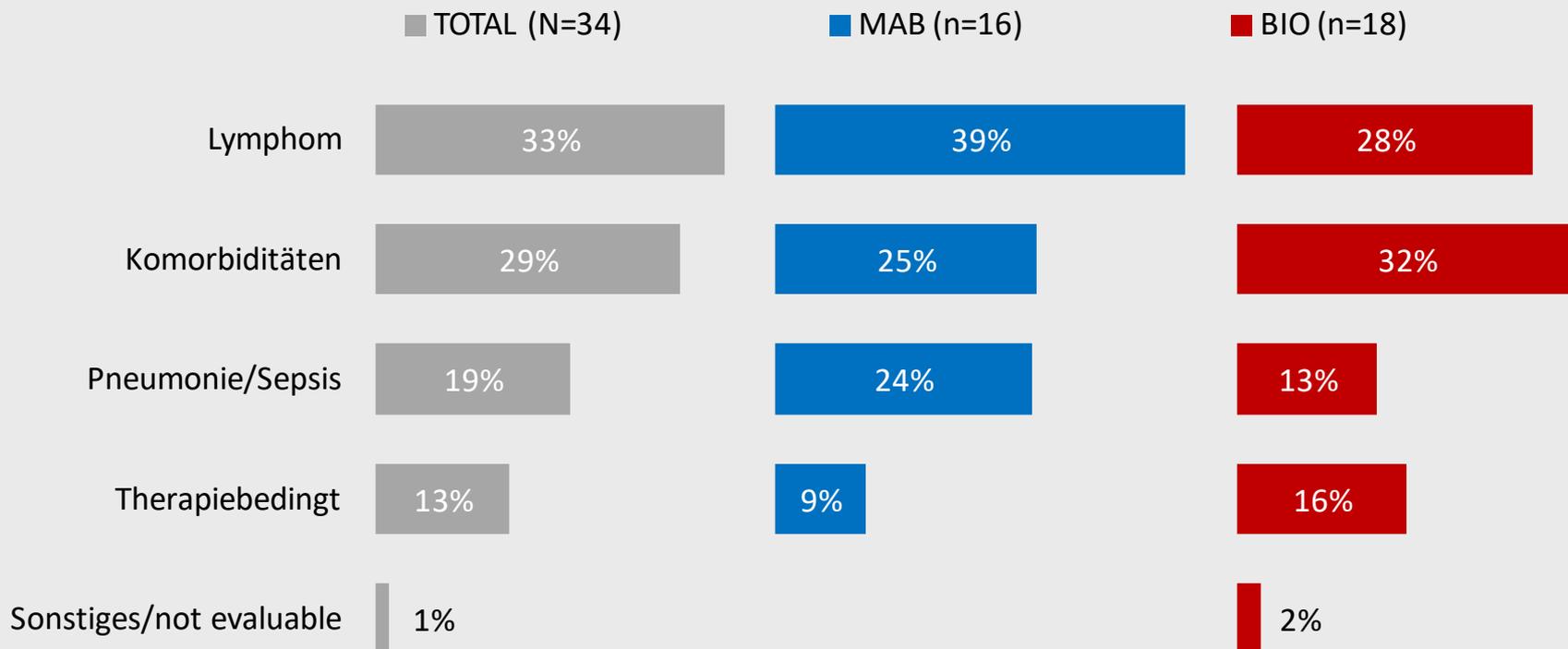


Therapieprotokolle - alle Linien

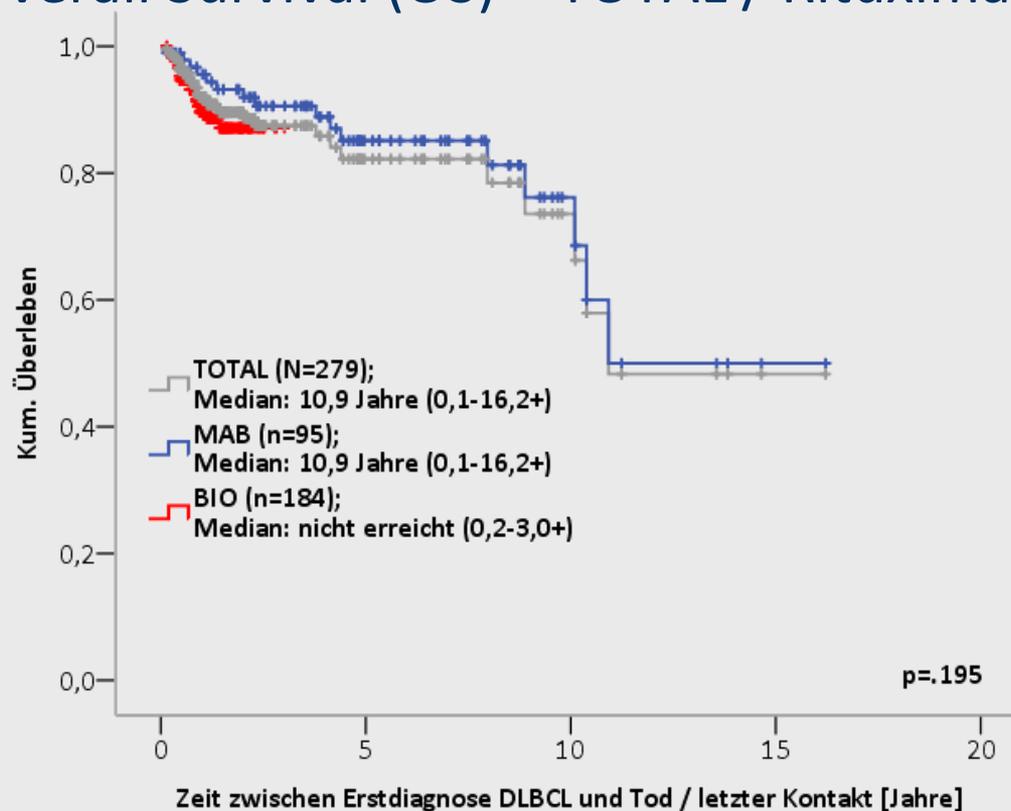
■ TOTAL (Basis: 348 Therapielinien) ■ MAB (Basis: 139 Therapielinien) ■ BIO (Basis: 209 Therapielinien)



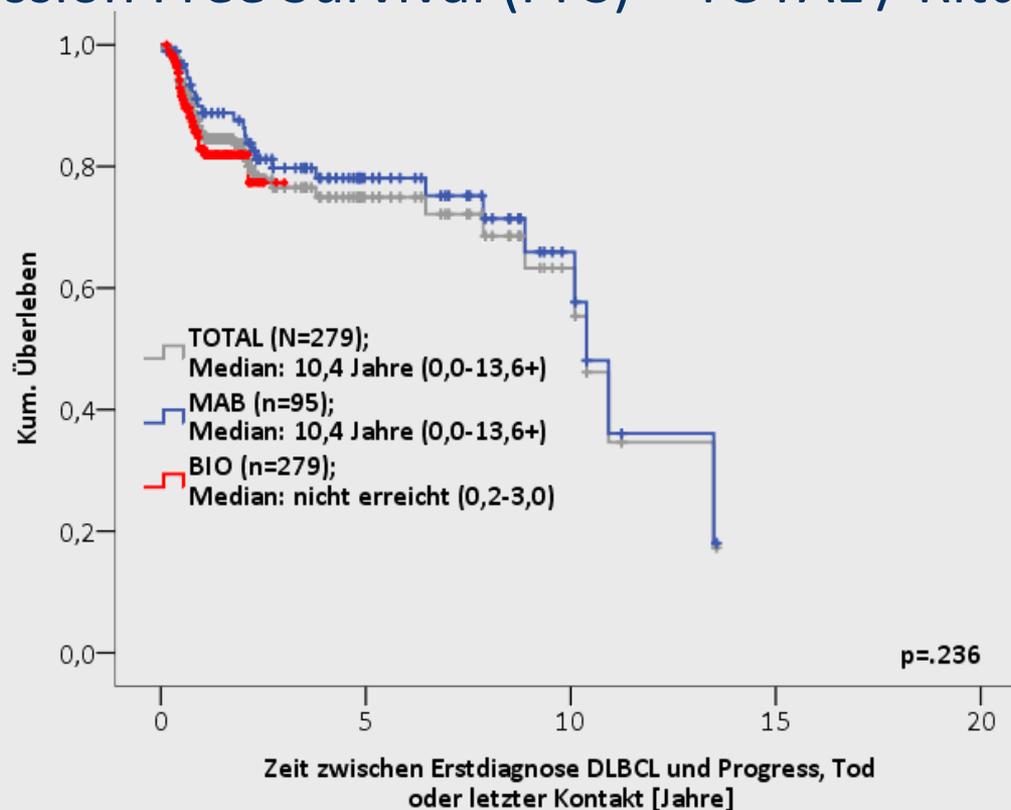
Todesursachen



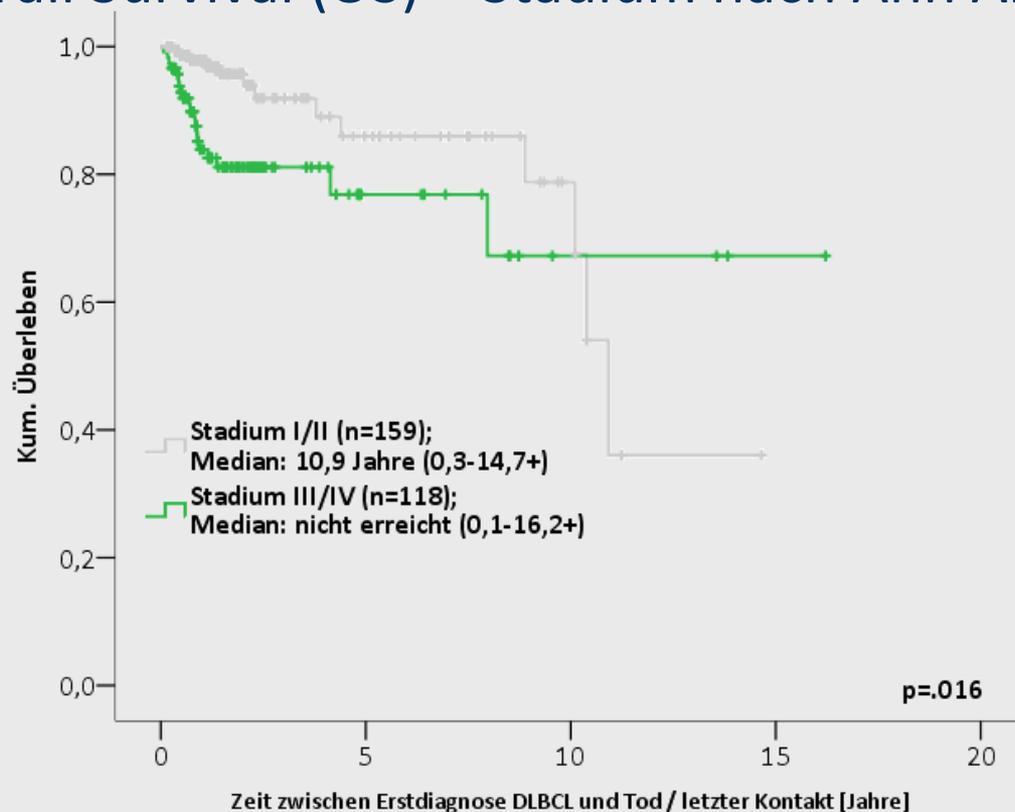
Overall Survival (OS) – TOTAL / Rituximab



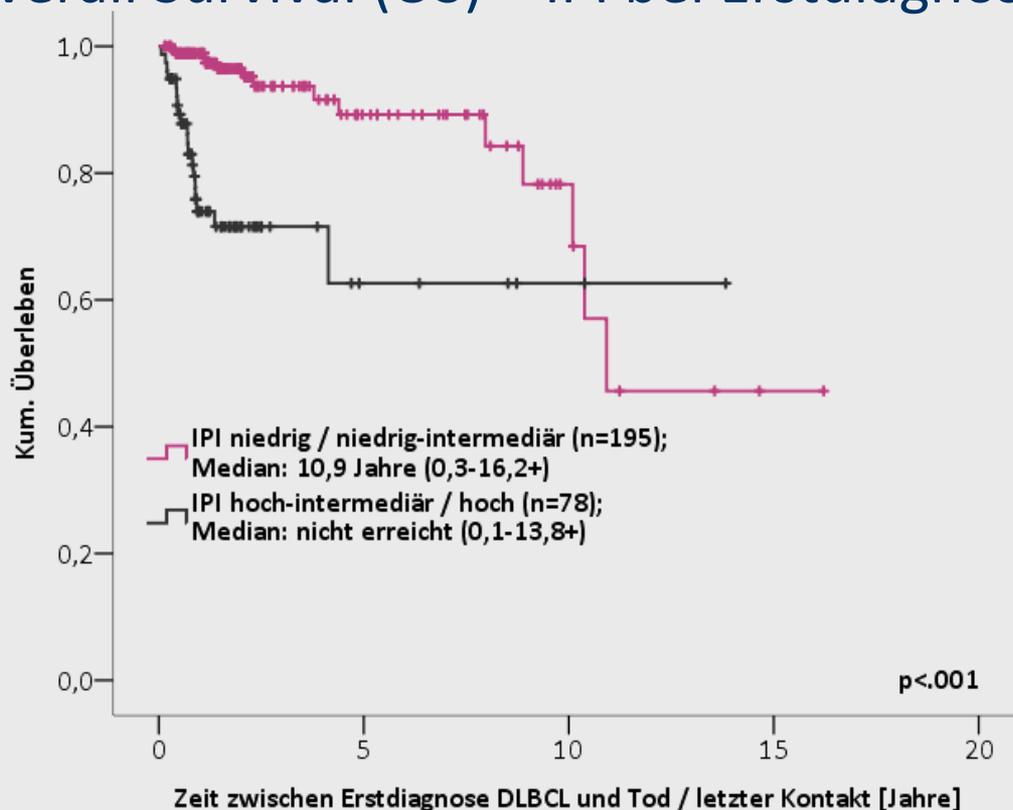
Progression Free Survival (PFS) – TOTAL / Rituximab



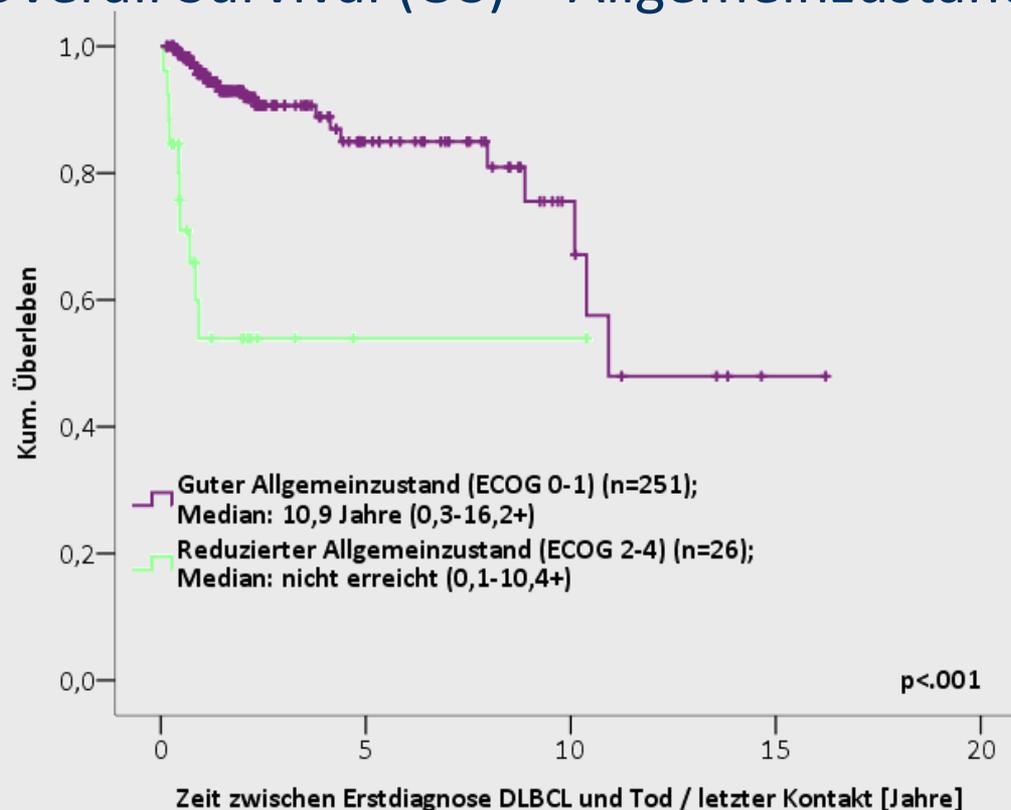
Overall Survival (OS) – Stadium nach Ann Arbor



Overall Survival (OS) – IPI bei Erstdiagnose



Overall Survival (OS) – Allgemeinzustand



Summary DLBCL

- Limitierung: Unterschiedliche Beobachtungszeiträume und Risikofaktoren zwischen MAB und BIO.
- Kein signifikanter Unterschied im OS und PFS.
- Überleben signifikant abhängig von Stadium, IPI, ECOG und Komorbiditäten.

Zusammenfassung

- Verbesserung des Überlebens bei der CLL durch Chemoimmunotherapie mit Anti CD20-Antikörpern (2000-2015)
- Weitere Verbesserung des Überlebens bei der CLL durch BTK-Inhibitoren und Venetoclax (2015-2020)
- Verbesserung des Überlebens beim folliculären Lymphom durch Chemoimmunotherapie mit Anti-CD20-Antikörpern (2000-2020)
- Verbesserung des Überlebens beim Diffus großzelligem Lymphom (DLBCL) durch Rituximab-CHOP („R-CHOP bleibt R-CHOP“ seit 2002)
- Biosimilares Rituximab ist äquieffektiv
- Studienergebnisse können in der Routineversorgung reproduziert werden.