

Bendamustin – přehled ve světě a prvotní zkušenosti v ČR

J. Minařík

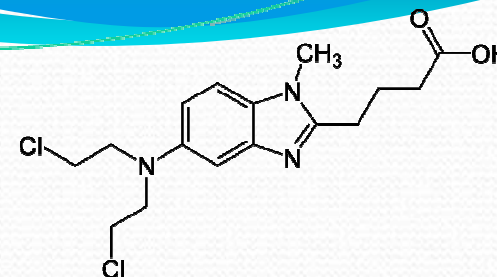
Bendamustin

(Ribomustin, Treanda, Levact, SDX-105)

- **Alkylační chemoterapeutikum** vyrobené v roce 1963 v NDR (Ozegowski a Krebs) – Institut Mikrobiologie a Experimentální léčby, Jena¹
- **Cíl** – molekula s nižší toxicitou, mající kromě alkylačního efektu též **účinek antimetabolitů** (resp. purinových analog)
- Do roku 1990 používané prakticky pouze ve Východním Německu jako monoterapie, „znovuobjeven“ pro studie od r. 1990
 - Testován i na I.IK LF UP a FN Olomouc (prof. Wiedermann)
- V roce 2008 schválen FDA v USA pro léčbu CLL a B-NHL progredujících po rituximabu
- V současnosti schválen v USA, Německu, Singapuru, v EU se na schválení čeká

¹Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393, (-[1-Methyl-5-bis-(β-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-butyric acid hydrochloride, a new cytostatic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds [in German] *Zbl Pharm.* 1971;110:1013–9.

Bendamustin



- gamma-[1-methyl-5-bis(β-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-2]-butyric acid hydrochloride
- **Aplikace** – nitrožilní – metabolizován CyP450 1A2, v 95% vázán na sérový alb, biolog. poločas cca 30-40min., vylučován převážně játry (90% zvířecí model)
- Hladina **není ovlivněna mírnou jaterní či renální insuficiencí²** - není třeba redukovat dávku při clearance ≥ 10 ml/min,
 - Doporučené dávkování při jaterním postižení:
 - Bi < 1,2mg/dl (20,5umol/l) – bez redukce
 - Bi 1,2-3,0mg/dl (20,5-51,3umol/l) – 30% redukce
 - Bi >3,0mg/dl (51,3umol/l) – není známo
- **Nemá zkříženou rezistenci s CFA** (resp. pouze parciální cross-rezistence s ostatními alkylačními látkami)

¹Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res.* 2008;14:309–17

²Preiss R et al. *Hematology J* 2003;4(Suppl 1):Abs 394 and associated poster

Bendamustin

- užíváný k léčbě CLL a Hodgkinova lymfomu, NHL, zkoušen též v rámci chemoterapie Ca plic a sarkomů
- **Dávka** – mezi 60-150mg/m², „limitní dávka“ 100mg/m²
- **Mechanismy účinku:**
 - a) **Cytotoxický** účinek (alkylační a +/- antimetabolit)
 - b) Štěpení dvouvláknové DNA nezávisle na buněčném cyklu
 - c) Aktivace signální dráhy pro poškození DNA
 - d) Spouštění **p53 závislé i p53 nezávislé apoptózy** a stresové odpovědi
 - e) Inhibice mitotických kontrolních bodů¹ a **indukce „mitotic catastrophe“**

Tageja N. Bendamustine: Safety and Efficacy in the Management of Indolent Non-Hodgkins Lymphoma, *Clin Med Insights Oncol.* 2011; 5: 145–156.

Knop S *et al.* Haematologica 2005;90:1287–8

Bendamustin

Nežádoucí účinky

- **Hematologická toxicita:** anémie, **trombopenie**, **neutropenie**, (lymfopenie)
- **Nehematologické toxicita:** infekce, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, alopecie, **neuropatie**, ztráta chuti k jídlu, kašel, bolesti hlavy, váhový úbytek, dušnost, vyrážka, stomatitida, **kardiotoxicita** (arytmie, hypotonie), zvýšení jaterních testů, ospalost, afonie
- Experimentálně – fetální malformace

Bendamustin a mnohočetný myelom

- Původní použití v NDR – i na MM, nejsou validní data

Studie s bendamustinem u MM

Studie	Počet pacientů	režim	Celková léčebná odpověď -ORR		Trvání léčebné odezvy -DOR	PFS/TTP	Celkové přežití
			%	CR(%)			
Bremer (fáze II)	25/?	60 mg/m ² den 1-5, 28 dnů	52	4	17	52	17,5
Knop (fáze I/II)	?/progrese po ASCT	60-100 mg/m ² den 1-2, co 28 dnů	55	6	8	6,2	-
Hrusovsky (fáze III)	17/ relaps	B 60 mg/m ² den 1, 8; BTZ: 1-1.3 mg/m ² den 1, 4, 8, 11 Dex: 3x8mg den 1-3, 8-10, co 21 dnů	85	12	6+	-	-
Pönisch (fáze III)	136/neléčení						
BP		B 150 mg/m ² den 1-2; P 60 mg/m ² den 1-4,	75	32 (p=0,007)	18	-	32
MP		M 15 mg/m ² IV den 1 P 60 mg/m ² den 1-4	70	13	12	-	33

Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: Rebirth of an Old Drug. J Clin Oncol, 2009,27 (9): 1492 – 1502

Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone: A randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 132:205-212, 2006

Knop S, Straka C, Haen M, et al: The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. Haematologica 90:1287-1288, 2005

Studie fáze III – 1. linie BP vs MP

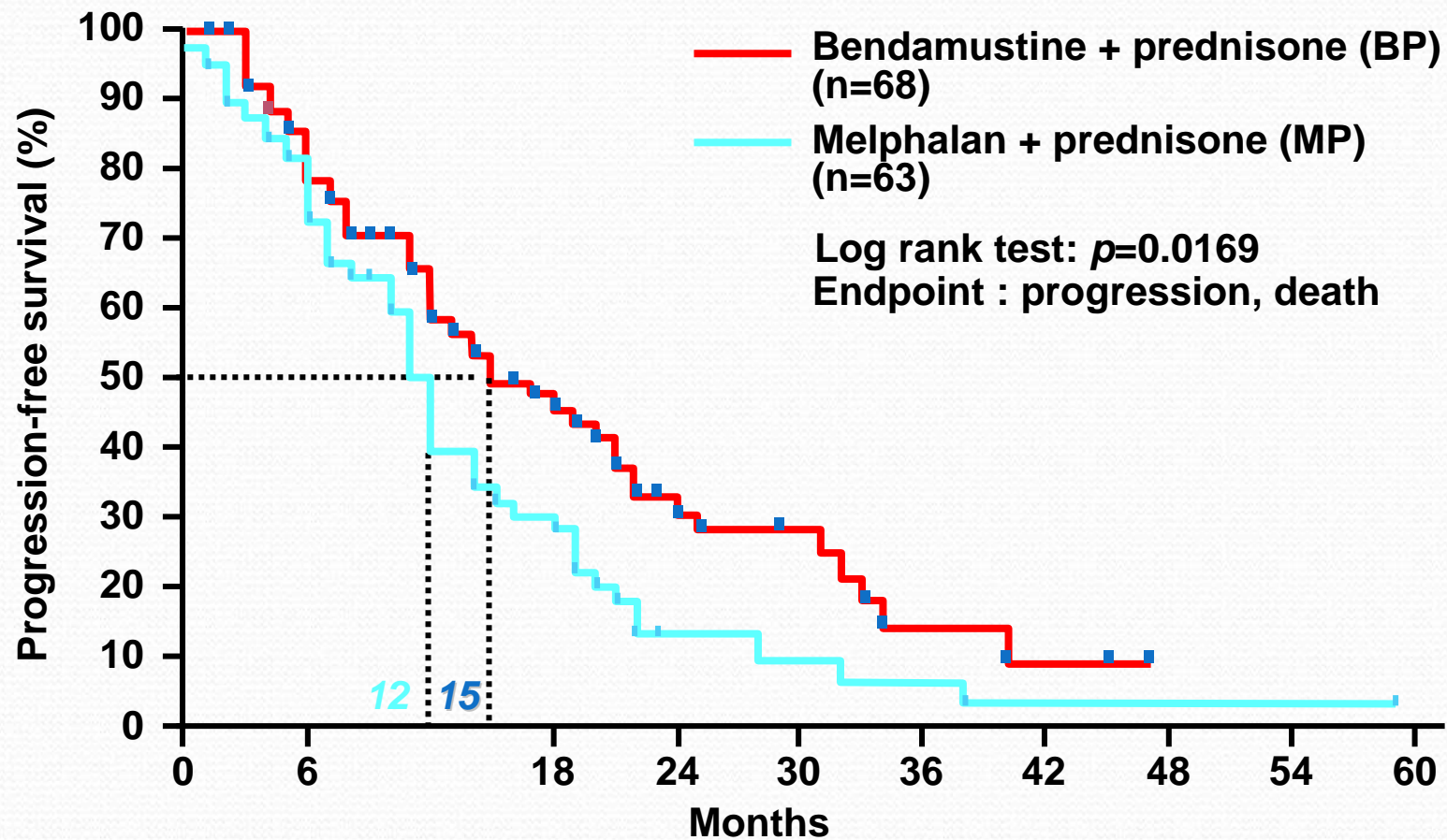
Response	BP (n=68)	MP (n=63)
Overall response rate, ORR %	75	70
Complete response, CR %	32*	13*
Partial response, PR %	43	57
Stable disease, SD %	23	27
Progressive disease, PD %	2	3
Počet cyklů	6,8	8,7
Čas do selhání léčby (měsíce)	14*	10*
Duration of remission, DOR	18*	12*
Progression free survival, PFS	15*	12*
Medián OS (overall survival)	32	33

BP, bendamustine + prednisone;
MP, melphalan + prednisone.

* $p=0.007$ for difference between BP and MP.
Total observation period: 47 months.

Adapted from Pönisch W *et al.*
J Cancer Res Clin Oncol 2006;132:205–12

Studie fáze III - bendamustin + prednison – první linie léčby u MM: progression-free survival

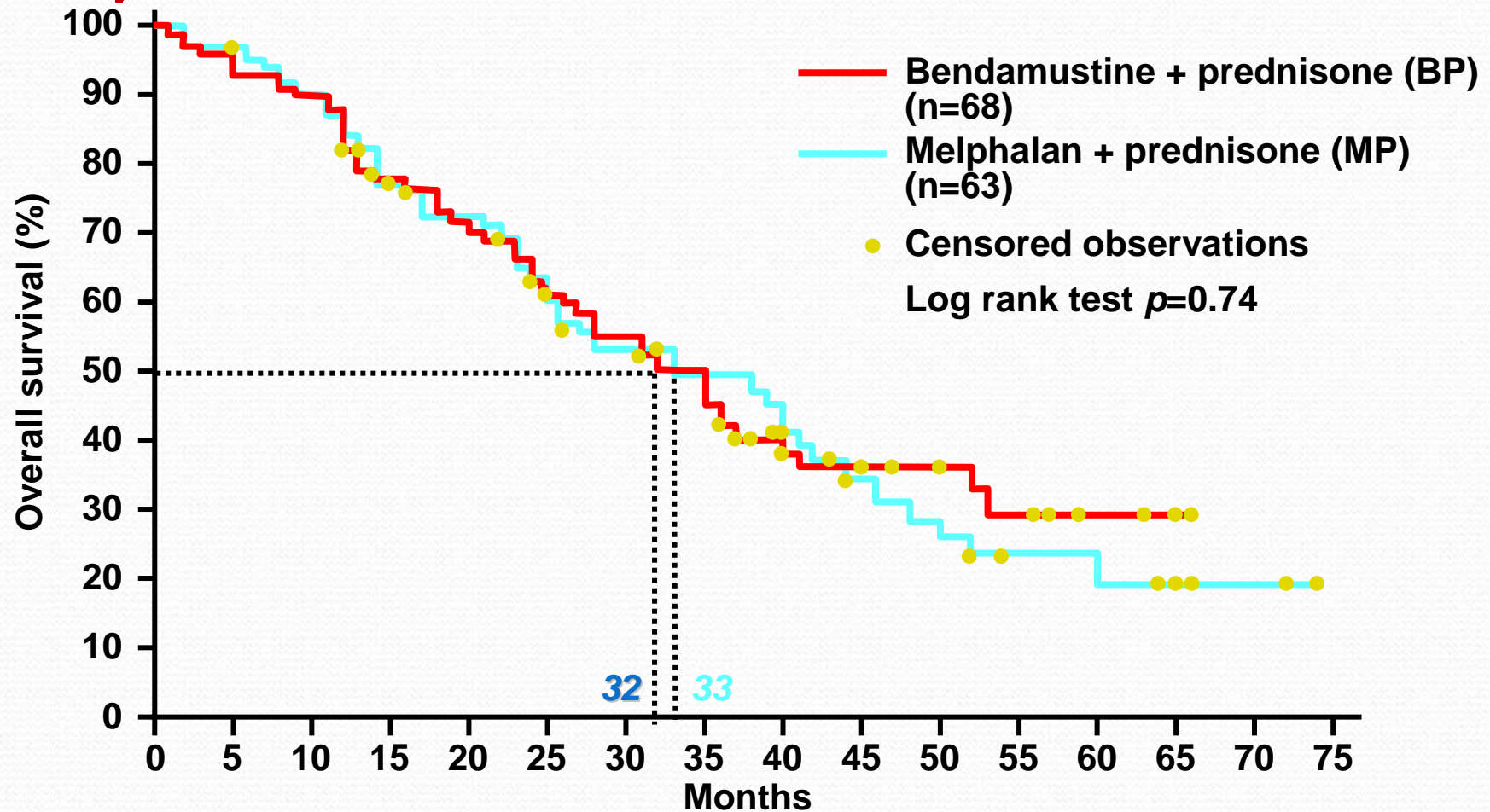


Progression-free survival: 15 months for BP;
12 months for MP.

Cox regression model $p=0.0566$; log-rank model $p=0.0206$.

Mundipharma International Ltd, data on file UK/BEN-10007

Studie fáze III - bendamustin + prednison – první linie léčby u MM: overall survival



OS for BP: 32 months, 95% CI (24–53), for MP: 33 months, 95% CI (4–48)

Adapted from Pönisch W, *et al.* J Cancer Res Clin Oncol 2006;132:205–12

Bendamustin ve světě

- Srovnatelná efektivita jako u Alkeranu
- Kombinační **režimy s novými léky** (thalidomid¹, bortezomib^{2,3}, i lenalidomid⁴) – výrazné **zvýšení efektu léčby**
 - ORR 89-95%,
 - PFS v 1 roce 92-100%

¹Ponisch et al., Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. Br J Hematol, 2008; 143(2): 191-200.

²Fenk R, Michael M, Zohren F, et al: Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone, and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma 48:2345-2351, 2007

³Hrusovsky I, Heidtmann H-H: Combination therapy of bortezomib with low-dose bendamustine in elderly patients with advanced multiple myeloma. Blood 106:363b, 2005 (abstr 5122)

⁴Lentsch S, et al. Combination of Bendamustine, Lenalidomide, and Dexamethasone In Patients with Refractory or Relapsed Multiple Myeloma Is Safe and Highly Effective: Results of a Phase I Clinical Trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 116: 989

Bendamustin v ČR

- Ribomustin 25mg a 100mg
- Specifický léčebný program SÚKLu
 - pro nemocné s relabující CLL a MM
- Schválená pracoviště – celkem 15 vybraných pracovišť
- program platí do 31.3.2012
- celkem 3000 lahviček (pro celou ČR)

Bendamustin v ČR

- **Indikace MM:**

- stádium II/III (DS) v progresi
- kombinace s Prednisonem

- I.v. aplikace 30-60min

- **Vstupní kritéria:**

- Le >4tis./ul, Tr >100tis./ul
- (vysadit při Le ≤3tis./ul, Tr ≤100tis./ul)

- **Dávkování:**

- Ribomustin: 120-150mg/m², den 1-2, 28-denní cyklus
- Prednisolon/prednison: 60mg/m² i.v. nebo p.o., den 1-4

Bendamustin v ČR

- bendamustin je v ČR nově registrován od 3.srpna 2011 pod názvem **LEVACT**
- zatím nemá stanovenou cenu a úhradu (řízení probíhá)

Levact terapeutické indikace

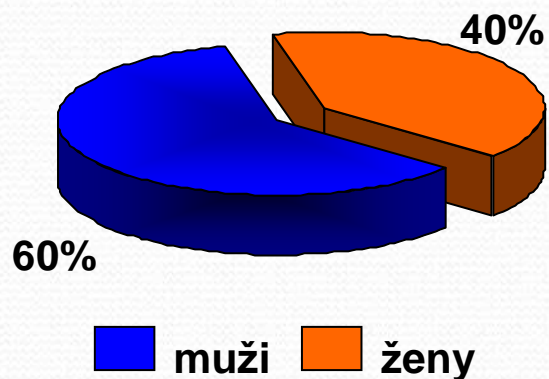
- **Léčba první linie chronické lymfocytární leukémie** (stádia B nebo C dle Bineta) u pacientů, pro které není vhodná kombinovaná chemoterapie obsahující fludarabin.
- V monoterapii **k léčbě indolentního non-Hodgkinova lymfomu** u pacientů, kteří progredovali během léčby rituximabem nebo režimem zahrnujícím rituximab nebo během 6 měsíců po takové léčbě.
- **Léčba první linie mnohočetného myelomu** (stádia II s progresí nebo stádia III dle Durie-Salmona) v kombinaci s prednisonem u pacientů **starších 65 let**, pro které **není vhodná autologní transplantace** kmenových buněk a kteří v době diagnózy **trpí klinickou neuropatií**, což vylučuje použití terapie obsahující thalidomid nebo bortezomib.



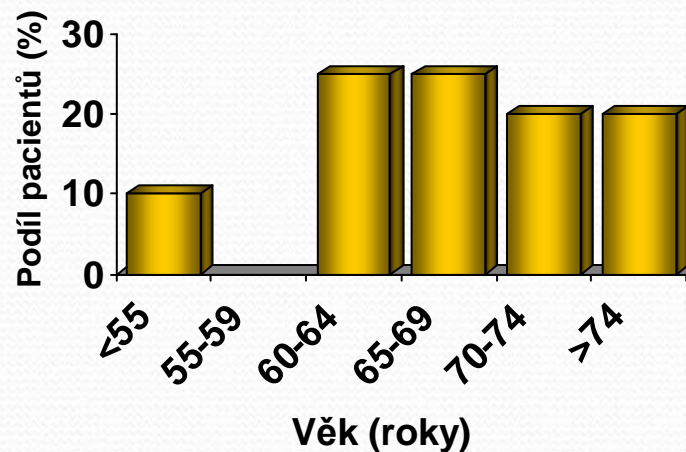
Bendamustin v CMG – první zkušenosti

Základní charakteristika souboru

Pohlaví

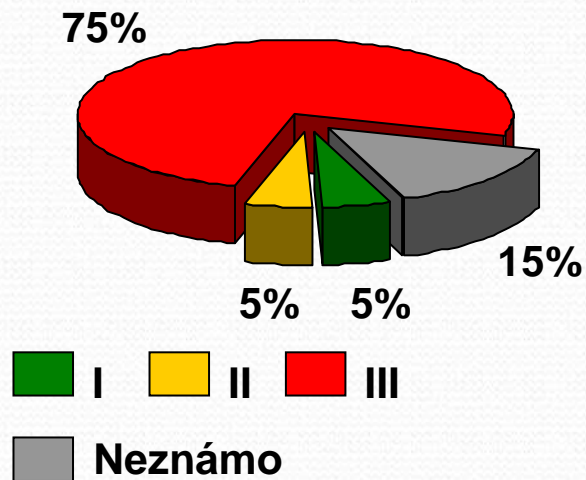


Věk

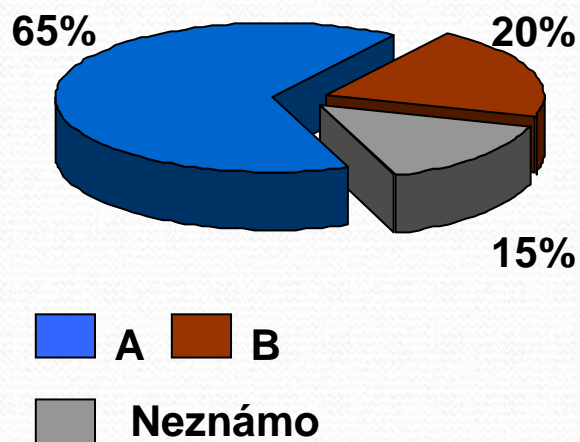


N	20
mean (SD)	68.2 (7.5)
median	67.0
min-max	51.0-78.5

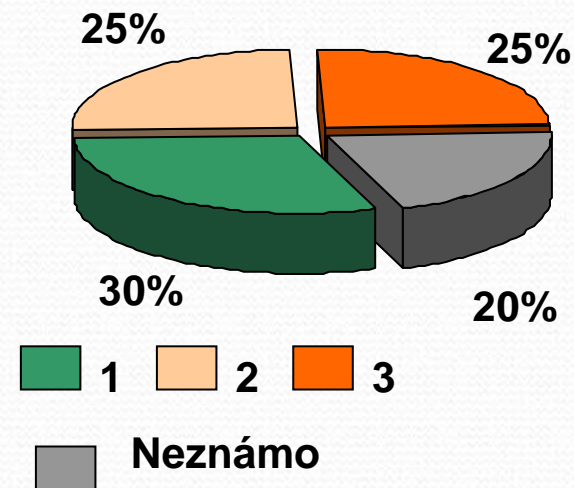
Stádium D-S



Stádium A-B



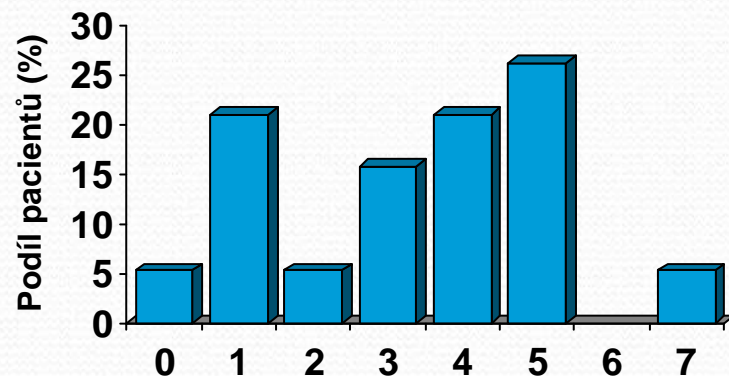
Stádium ISS



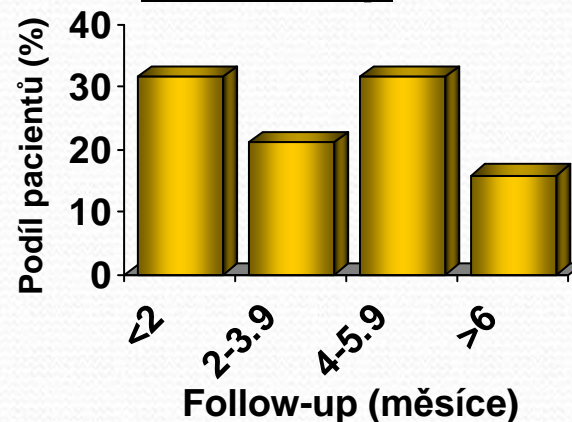
Bendamustin – CMG – předchozí léčba

- Thalidomid: 55%
- Lenalidomid: 70%
- Bortezomib: 95%
- Alkylační cytostatika: 90%
- ASCT: 50%

Počet předchozích linií



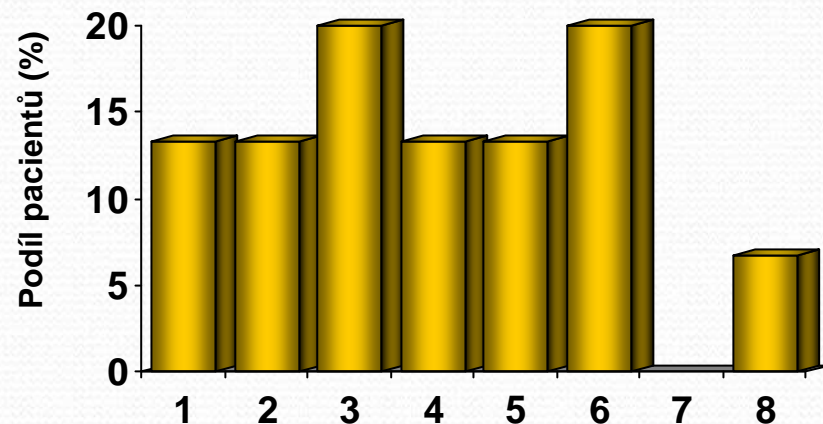
Follow-up



N	19
mean (SD)	3.3 (2.2)
median	3.2
min-max	0.3-7.3

Průběh léčby

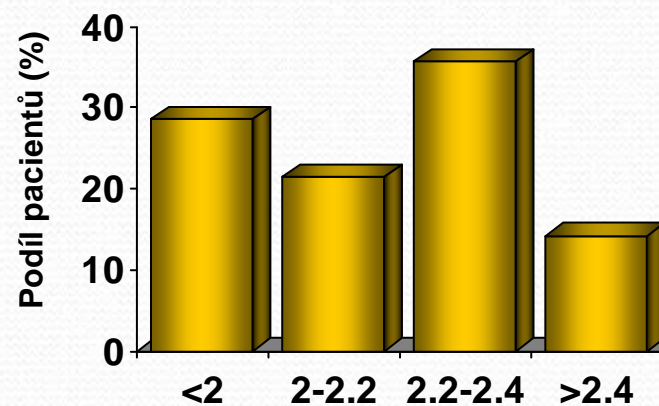
Počet cyklů



Počet cyklů

N	15
mean (SD)	3.9 (2.1)
median	4.0
min-max	1.0-8.0

Průměrná denní dávka

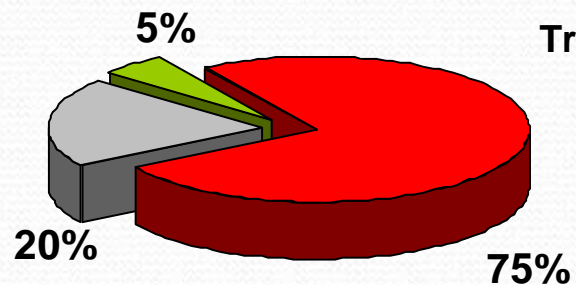


Dávka (mg)

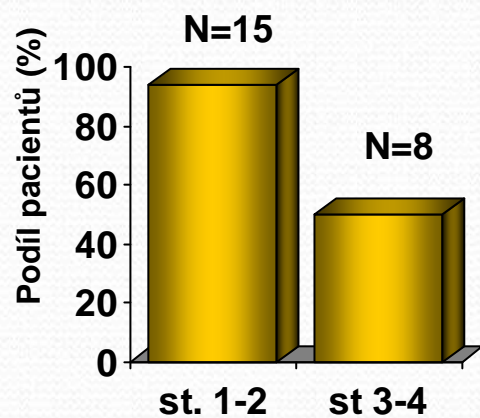
N	14
mean (SD)	2.2 (0.3) mg
median	2.2 mg
min-max	1.8-2.6 mg

Nežádoucí příhody

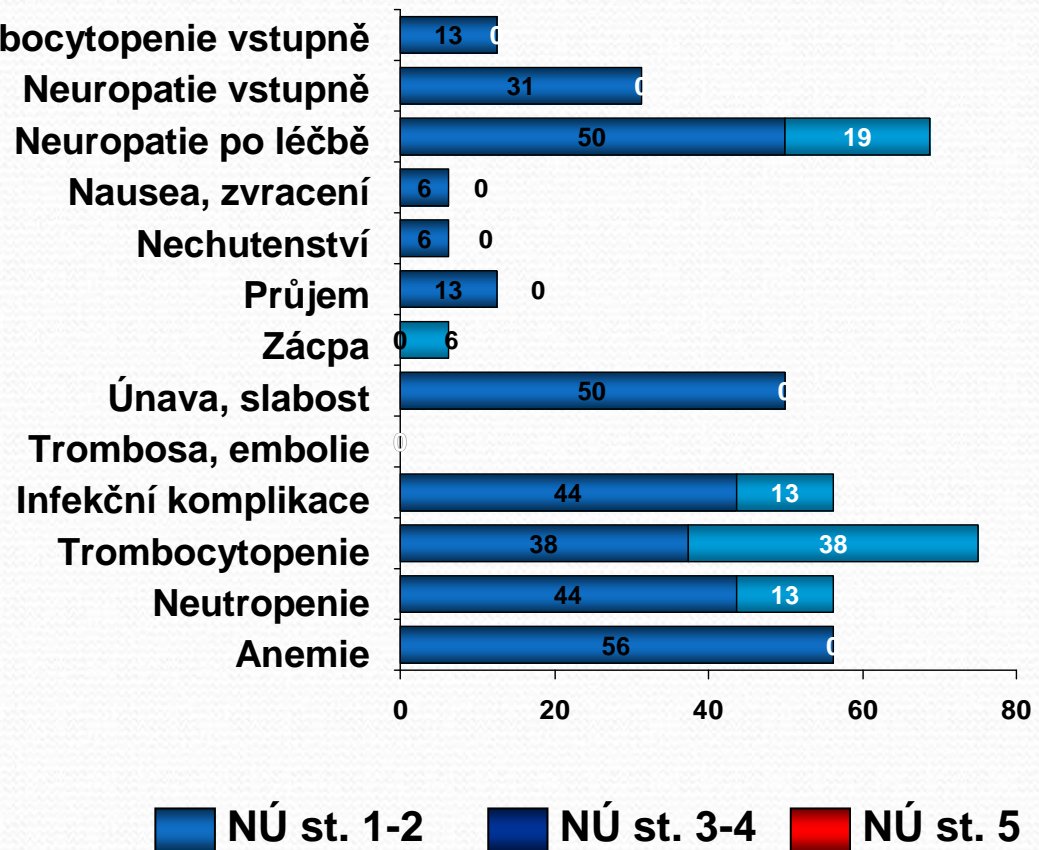
Výskyt



■ ne ■ ano
■ neuvedeno

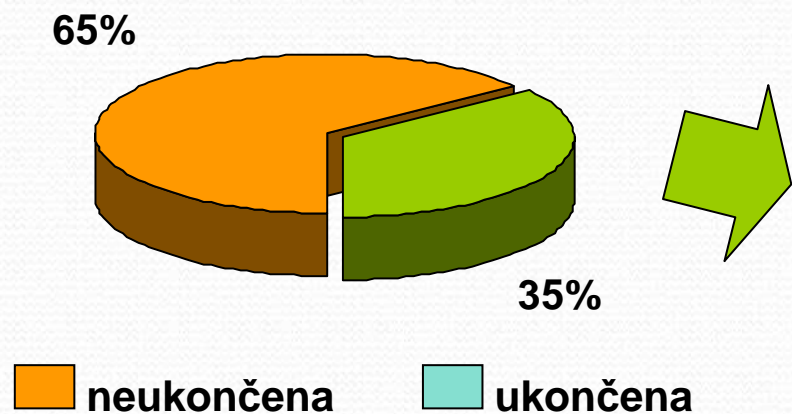


Přehled (N=16)

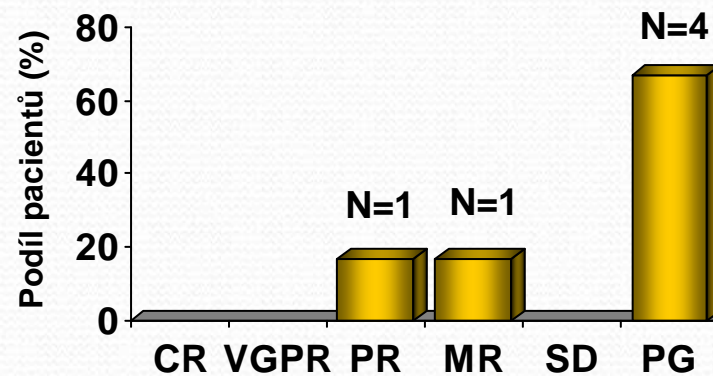


Průběh léčby

Léčba



Léčebná odpověď



Léčebná odpověď (N=6)

PR	1 (16.7%)
MR	1 (16.7%)
PG	4 (66.7%)

ORR 1 (16.7%)

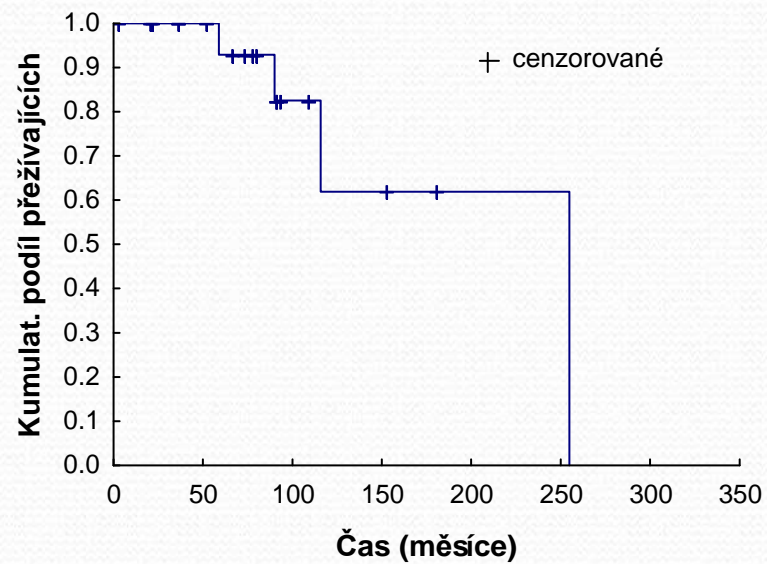
CBR 2 (33.3%)

ORR = léčebná odpověď PR a lepší

CBR = léčebná odpověď MR a lepší

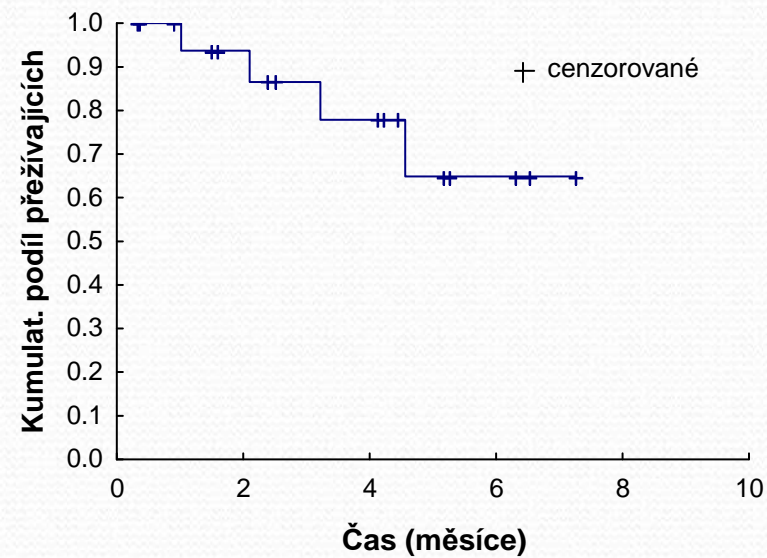
Analýza přežití

OS od diagnózy



	N=20
Medián přežití	142.6 měsíců
pětileté přežití	92.9 %

OS od zahájení aktuální léčby



	N=20
Medián přežití	-
Přežití 3 měsíce	77.9%

Nákladová efektivita

Kalkulace nákladů na měsíc bez progresse onemocnění
(přepočítáno ze studie Ponisch *et al*, BP vs MP)

cena za 1 cyklus v Kč	35.629 (150mg/m², povrch 1,73m²)
Náklady na léčbu podle počtu cyklů (zaokrouhlená suma v Kč)	6,8 cyklů – 242 280 Kč
TTP dle studie BP vs MP	15 měsíců
Náklady na získaný měsíc (zaokrouhlená suma v Kč)	16.152 Kč

100mg = 267 euro = 6865 Kč

Dosud neodpovězené otázky

- Přesný **mechanismus účinku** není dosud znám
- Není jasná **optimální dávka** a léčebná strategie
- Otázka léčby nemocných se středně těžkým/těžkým jaterním postižením
- Vztah bendamustinu k sekundárním myelodysplastickým syndromům
- Efektivita léčby v kombinaci s novými biologickými působky oproti M, CFA

- **Cena a úhrada** v ČR
- Schválení kombinačních režimů s novými léky