

## Hohe Ansprechrate bei CLL: Vorbehandlung mit Bendamustin, gefolgt von kombinierter zielgerichteter Therapie mit Obinutuzumab und Venetoclax

**Datum:** 03.04.2023

**Original Titel:**

Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial.

**MedWiss - Zielgerichtete Wirkstoffe wie Anti-CD20-Antikörper oder BCL-2-Antagonisten sind jeweils beeindruckend wirksam bei einer chronisch lymphatischen Leukämie (CLL). Wie gut man solche Wirkstoffe kombiniert einsetzen kann, wurde nun in einer klinischen Studie mit Betroffenen untersucht. Es zeigte sich das erwartete, aber typischerweise behandelbare Sicherheitsprofil mit Neutropenie und erhöhter Infektionsrate, aber auch eine hohe Ansprechrate, die die Kombination als gute Option unterstützt.**

---

Zielgerichtete Wirkstoffe wie die gegen den CD20-Marker auf Krebszellen bei der Leukämie gerichteten Anti-CD20-Antikörper wie Obinutuzumab oder gegen B-Zellen-Lymphoma wirkende BCL-2-Antagonisten wie Venetoclax sind jeweils beeindruckend wirksam bei einer chronisch lymphatischen Leukämie (CLL). Wie gut man solche Wirkstoffe kombiniert einsetzen kann, wurde nun in einer klinischen Studie mit Betroffenen untersucht.

### **Sind verschiedene zielgerichtete Therapien kombiniert nutzbar?**

An dieser Phase 2-Studie waren 16 verschiedene Kliniken und Behandlungszentren in Deutschland beteiligt. Alle Patienten wurden über ihre Behandlung informiert; die Studie lief also offen (*open-label design*) ab. Zur Vorbereitung der zielgerichteten Behandlung wurden Patienten mit zu hoher Tumorlast (absolute Lymphozytenzahl ab 25.000 Zellen pro  $\mu\text{L}$  oder Lymphknoten mit Durchmesser ab 5 cm) in zwei Zyklen chemotherapeutisch mit Bendamustin behandelt. Anschließend erfolgte die Induktion und Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (intravenös) und oral eingenommenem Venetoclax (ab dem zweiten Zyklus). Studienziel war die Messung des Anteils der Patienten, die auf die Behandlung zum Ende der Induktionsphase ansprachen. Diese Einschätzung der Wirksamkeit der Behandlung wurde über all die Patienten ermittelt, die mindestens zwei Zyklen der Induktionsbehandlung erhielten. Die Verträglichkeit dagegen wurde über alle Patienten ermittelt, die mindestens eine Dosis der untersuchten Medikamente Obinutuzumab bzw. Venetoclax erhalten hatten.

Zwischen Mai 2015 und Januar 2016 wurden 66 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren 35 Patienten zuvor noch nicht behandelt worden, 31 Patienten hatten dagegen einen Rückfall erlitten oder ihre Erkrankung hatte nicht auf die vorherige Behandlung angesprochen. Drei Teilnehmer wurden von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen, weil sie weniger als zwei Induktionszyklen erhalten hatten.

### **Patienten mit und ohne vorherige Behandlung in deutschen Kliniken therapiert**

Die Wirksamkeitsanalyse wurde demnach über 63 Patienten durchgeführt, davon 34 Patienten ohne vorherige Behandlung (54 %) und 29 Patienten (46 %) nach Rückfall oder Versagen der früheren Therapie. Zum Februar 2017 wurden sämtliche Behandlungsergebnisse zusammengefasst. Nach Ende der Induktion sprachen 60 (95 %) der 63 Patienten auf die Behandlung an. Darunter waren sämtliche zuvor unbehandelten Patienten.

### **Fast alle Patienten sprachen auf die Induktion der Behandlung an**

In der Sicherheitsanalyse zeigten sich als häufigste unerwünschte, ernste Effekte der chemotherapeutischen Behandlung (vor der Behandlung mit Obinutuzumab bzw. Venetoclax) Neutropenie und Anämie, die jeweils 5 von 47 analysierten Patienten (11 %) betrafen. Die übrigen Patienten hatten eine geringere Tumorlast und benötigten diese Vorbehandlung nicht. Jeweils 3 Patienten mit der vorbereitenden Chemotherapie (6 %) waren zudem von Thrombozytopenie (Blutplättchenmangel) und Infektionen betroffen. Die Behandlung mit den zielgerichteten Wirkstoffen führte dagegen häufiger zu schwerwiegenden Nebeneffekten (Grad 3-4): in der Induktionsphase erlitten 29 von 66 Patienten (44 %) eine Neutropenie. Infektionen betrafen 9 (14 %), Thrombozytopenie 8 (12 %), infusionsbezogenen Reaktionen 5 (8 %) und sekundär auftretende Krebserkrankungen 4 (6 %) Patienten. Insgesamt wurden zudem 89 ernste unerwünschte Effekte berichtet, von denen 69 auf die Behandlung zurückgeführt wurden. Dabei handelte es sich besonders um Infektionen, die vier Patienten während der Chemotherapie betrafen. 18 Vorkommnisse traten bei 11 Patienten in der zielgerichteten Induktion auf. Außerdem gab es mehrere Fälle von Zytopenie: 4 während der Chemotherapie, 10 Fälle in 7 Patienten während der Induktion. Der Großteil dieser Nebeneffekte der Therapie war gut behandelbar. Jedoch verstarben fünf Patienten aus der Patientengruppe mit Rückfall oder Versagen der vorherigen Therapie – drei aufgrund einer Sepsis, die mit der Behandlung in Zusammenhang stand. Zwei Patienten dagegen verstarben an ihrer schweren Form der Erkrankung.

### **Typisches Sicherheitsprofil für die CLL-Therapie: ernste und schwere, aber meist behandelbare Nebenwirkungen**

Die Sicherheit der Behandlung mit Bendamustin zur Reduzierung einer erhöhten Tumorlast und anschließender zielgerichteter Therapie mit Obinutuzumab kombiniert mit Venetoclax war insgesamt den Erwartungen entsprechend. Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen entsprachen dem, was von diesen Wirkstoffen bereits bekannt ist. Als besonders vorteilhaft kann der hohe Anteil der auf die Behandlung ansprechenden Patienten gesehen werden. Sowohl solche, die zuvor unbehandelt waren, als auch Patienten, die bereits einen Rückfall erlitten oder bei denen die bisherige Therapie nicht ausreichend wirksam war, zeigten unabhängig von körperlicher Fitness und genetischen Risikofaktoren gute Behandlungsergebnisse – auch im Vergleich zu bisher etablierten Therapien für die chronisch lymphatische Leukämie. In der aktuellen Nachsorge und Nachbeobachtung der Teilnehmer wird ermittelt werden, ob die bisher erreichten Remissionen und Minimierung der Krankheitsanzeichen auch nach Beenden der Behandlung von Dauer sind.

#### **Referenzen:**

Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1215-1228. doi:10.1016/S1470-2045(18)30414-5