



Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, liebe Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den Zentren,

das Schloss Hohenkammer bei München bot vom 20. - 21. Oktober eine beeindruckende Kulisse für das diesjährige 30. Jahrestreffen der DCLLSG. Besonders ausführlich wurden die neuen Studienkonzepte diskutiert, die laufenden Studienprotokolle wurden ebenfalls präsentiert. In der Podiumsdiskussion stellten die Kolleginnen und Kollegen aus Kliniken und Praxen die unterschiedlichen Perspektiven der Vereinbarkeit von klinischer Forschung und Behandlungsalltag in den jeweiligen Institutionen vor.

Rekrutierende Studien

Die CLL13 Studie (Erstlinientherapie fitter Patienten ohne Komorbiditäten und ohne 17p Deletion oder TP53 Mutation) ist eine 4-armige Studie. Gegen FCR/BR (Stratifizierung nach Alter) als Standardarm werden drei chemotherapiefreie Arme getestet: Venetoclax plus Rituximab gegen Venetoclax plus Obinutuzumab gegen Venetoclax plus Obinutuzumab plus Ibrutinib. In diese internationale Studie können seit Dezember 2016 Patienten eingeschlossen werden, derzeit sind ca. 230 von 920 Patienten randomisiert.

Die **CLL2-GIVe Studie** testet die Kombination von Venetoclax plus Obinutuzumab plus Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit einer Hochrisiko-CLL: 17p Deletion oder TP53 Mutation. Seit Aktivierung der Studie im Dezember 2016 wurden 18 Patienten rekrutiert. Gerne können Sie uns kontaktieren, wenn Sie Patienten einschließen möchten.

Die **CLLURUmbrella1 Studie** ist seit Dezember 2016 geöffnet und testet im Rezidiv die Kombination von Idelalisib plus

Tirabrutinib (BTK-Inhibitor) mit Obinutuzumab.

Die **CLLURUmbrella2 Studie**, ebenfalls für rezidierte Patienten untersucht die Kombination von Tirabrutinib plus Entospletinib (SYK-Inhibitor) mit Obinutuzumab.

In die **CLL12 Studie** können Sie weiterhin therapienaive, nicht therapiebedürftige CLL Patienten im Stadium Binet A einbringen. Bitte unterstützen Sie uns im kommenden Jahr weiterhin bei der Rekrutierung und helfen Sie uns, die Daten für die geplante Zwischenauswertung zu vervollständigen.

Die **CLL2-BCG Studie** testet eine sequentielle Behandlung mit einem Debulking mit Bendamustin, gefolgt von einer Induktions- und MRD-gesteuerten Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab und Idelalisib. Bitte beachten Sie, dass in diese Studie ausschließlich rezidierte Patienten mit 17p Deletion oder TP53 Mutation oder Patienten, für die Ibrutinib nicht in Frage kommt, aufgenommen werden können.

Die **CLLTX-1 Studie** ist ein Transplantationsprotokoll, in das sowohl Hochrisiko-CLL Patienten als auch Patienten mit Richter-Transformation mit kurativem Ansatz eingeschlossen werden können. Die Phase-II Studie testet Obinutuzumab vor und nach allogener Transplantation und ist bisher an den Unikliniken Köln, Bonn, Essen, Magdeburg, Leipzig, Heidelberg und der LMU München aktiviert. Ziele der Studie sind die Reduktion der Abstoßungsrate und die Verbesserung des Ansprechens bei Patienten mit Resterkrankung nach der Transplantation. Zur Überprüfung und Vorbereitung potentieller Patienten bitten wir um frühzeitige Kontaktaufnahme (möglichst bei Diagnosestellung) mit einem der genannten Transplantationszentren oder der Studienzentrale.

In das Register der DCLLSG wurden schon mehr als 3200 Patienten mit CLL oder anderen Entitäten wie z.B. Haarzellleukämien oder T-Zellleukämie, unabhängig vom Status der Erkrankung eingeschlossen. Die Erfassung von Langzeitdaten zu Gesamtüberleben, Spättoxizitäten und Sekundärmalignomen gewinnt immer mehr an Bedeutung. Besonders freuen wir uns, wenn Sie an die jährliche Nachdokumentation denken, sofern nicht schon an uns geschickt.

Studien mit abgeschlossener Rekrutierung

Alle 432 Patienten der **CLL14 Studie** haben die Therapie beendet und werden aktuell nachbeobachtet. Bitte denken Sie – wenn nicht schon durchgeführt - an die notwendigen Untersuchungen wie CT und KM-Punktion zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (Monat 15, definiert als 3 Monate nach Ende der Therapie). Die MRD-Proben sind für die Endpunkte der Studie sehr wichtig.

Die ersten Ergebnisse der **CLLM1 Studie** wurden publiziert. Im Dezember hat das Data Safety Monitoring Board empfohlen, die Therapie bei allen Patienten, die noch Lenalidomid einnehmen, zu beenden, da bei zwei Patienten nach ca. 15 Monaten Therapie eine akute lymphoblastische Leukämie aufgetreten ist. Alle Patienten haben bis zu diesem Zeitpunkt 24 Monate Therapie erhalten, sind derzeit nicht therapiebedürftig und mit Ibrutinib und Venetoclax sind alternative Therapieoptionen auch für Patienten mit Hochrisiko-CLL verfügbar. Daher entsteht den Patienten aus unserer Sicht kein Nachteil, wenn die Therapie mit Lenalidomid beendet werden muss.

Der primäre Endpunkt wurde für die **CLL2-BIG-, CLL2-BAG-** und die **CLL2-BIO Studie** bereits erreicht; wir bedanken uns sehr herzlich für die gute Zusammenarbeit und Ihre bisherige Unterstützung bei der Dokumentation. Für CLL2-BIO Studie steht im Frühjahr die Analyse des primären Endpunktes an und auch für CLL2-BIG und CLL2-BAG sollen Updates erfolgen, daher bitten wir weiterhin um eine zeitna-

he Dokumentation der Staging- und Follow-Up Untersuchungen.

Studien in Planung

Weitere Phase-II Studien mit verschiedenen Kombinationen neuer Substanzen und einer MRD-gesteuerten Therapiebeendigung bei rezidierten oder refraktären Patienten sind in Planung. Diese Studien werden durch ein umfassendes wissenschaftliches Begleitprogramm ergänzt, das auf ein Verständnis der Kinetik des Ansprechens und molekularen Remissionen, sowie der Rezidive abzielt. Die **CLL2-BAAG Studie** wird voraussichtlich im nächsten Jahr aktiviert und evaluiert ein Debulking mit Bendamustin, gefolgt von der Dreifachkombination Obinutuzumab, Acalabrutinib (BTK-Inhibitor) und Venetoclax.

ASH-Beiträge

Im Rahmen des diesjährigen ASH-Meetings in Atlanta wurden zwei Beiträge der DCLLSG als Vortrag präsentiert. Dr. Paula Cramer stellte die Ergebnisse der CLL2-BIO Studie vor (ASH Abstract 494); in dieser Phase-II Studie wurde die sequentielle Kombination von Bendamustin, Ofatumumab und Ibrutinib in CLL-Patienten untersucht. Die untersuchte Kombination zeigte sich mit einer Gesamtansprechrate von 92% nach Induktionstherapie und einem guten Sicherheitsprofil wirksam und sicher, wohingegen sich die Rate der MRD-negativen Patienten im Vergleich zu den vorherigen Studien (CLL2-BAG, CLL2-BIG) niedriger darstellte. Mit ASH Abstract 263 stellte Dr. Lukas Frenzel die Ergebnisse seiner Untersuchungen der Resistenzmechanismen auf Venetoclax vor. Anhand der Proben von acht CLL-Patienten, die unter Venetoclax-Therapie relabierten oder progredient waren, wurden genetische Veränderungen identifiziert und charakterisiert, die zu einer Resistenz gegenüber Venetoclax beitragen könnten. Mögliche Mechanismen einer Resistenzentwicklung auf Venetoclax konnten gezeigt und anhand neu aufgetretener genetischer Veränderungen potentielle Ansatzpunkte für eine Salvagetherapie gefunden werden. Darüber hinaus gab es 7 weitere Posterbeiträge der DCLLSG.

DCLLSG-Publikationen

Nachfolgend finden Sie eine Auswahl unserer Publikationen aus 2017 zu den Studien CLLM1, CLL1, CLL3X, eine Meta-Analyse zum Einfluss des Geschlechts auf den Erfolg der Chemotherapie sowie unseren Beitrag im Education Program des jährlichen Treffens der American Society of Hematology (ASH 2017).

Fink AM, et al. **Lenalidomide maintenance after first-line therapy for high-risk chronic lymphocytic leukaemia (CLLM1): final results from a randomised, double-blind, phase 3 study** Lancet Haematol. 2017 Oct;4(10):e475-e486

Hochstetter MA, et al. **Early, risk-adapted treatment with fludarabine in binet stage a chronic lymphocytic leukemia patients: Results of the CLL1 trial of the German CLL study group** Leukemia. 2017 Aug 1

Al-Sawaf O, et al. **Impact of gender on outcome after chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A meta-analysis by the german CLL study group (GCLLSG)** Leukemia. 2017 Oct;31(10):2251-2253

Fischer K, et al. **Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia** Blood. 2017 May 11;129(19):2702-2705

Krämer I, et al. **Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial** Blood. 2017 Sep 21;130(12):1477-148

Fischer K, Hallek M. **Optimizing frontline therapy of CLL based on clinical and biological factors.** Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):338-345

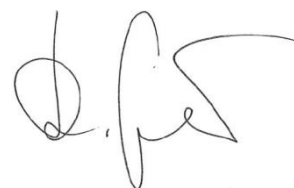
Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre hervorragende und ausdauernde Kooperation und freuen uns auf das Jahr 2018, dieses Mal wieder mit dem Internationalen Workshop. Weitere Neuigkeiten und Publikationshinweise finden Sie unter: www.dcllsq.de



Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Leitung DCLLSG



Dr. med. Kirsten Fischer
Leitung Studienzentrale DCLLSG