



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

Wieder bot die Flora eine wunderbare Kulisse für den Internationalen Workshop, das Internationale Treffen der jungen Forscher (YIM) und das 31. Jahrestreffen der DCLLSG vom 20. - 21. Oktober 2018. Die jungen Forscher konnten in einer konstruktiven Atmosphäre ihre Arbeiten vorstellen und viele wichtige Impulse für weitere Ideen mit nach Hause nehmen. Das Internationale Treffen bestätigte, dass Erkenntnisgewinne zur Biologie und zur Therapie der CLL rasant voranschreiten und die Therapiemöglichkeiten besonders für Patienten mit Risikofaktoren deutlich besser werden.

### Rekrutierende Studien

Es fehlen nur noch sehr wenige therapie-naive, nicht therapiebedürftige CLL Patienten im Stadium Binet A um die Rekrutierung der **CLL12 Studie** erfolgreich zu beenden. Bitte unterstützen Sie uns, die Daten für die 2019 geplante Zwischenauswertung zu vervollständigen.

**Die CLL13 Studie** (Erstlinientherapie fitter Patienten ohne Komorbiditäten und ohne 17p Deletion oder TP53 Mutation) rekrutiert weiterhin sehr gut, bis zum Ende des Jahres konnten ca. 650 von 920 Patienten randomisiert werden. Die Sicherheit der Patienten wird durch ein unabhängiges Komitee überprüft, es gibt keine Bedenken die Studie weiterzuführen.

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 denken Sie bei rezidierten Hochrisiko-Patienten mit 17p Deletion/ TP53 Mutation oder Patienten, für die Ibrutinib nicht (mehr) in Frage kommt an diese Studie.

**In das Register der DCLLSG kann weiter rekrutiert werden. Fast 4000** Patienten mit CLL oder anderen Entitäten wie z.B. Haarzelleukämien oder T-Zellleukämie, unabhängig vom Status der Erkrankung sind bereits eingeschlossen. Erste Publikationen sind in Planung. Die jährliche Nachdokumentation ihrer Patienten ist extrem wichtig!

## Studien mit abgeschlossener Rekrutierung

Die Auswertung der **CLL14** Studie hat gezeigt, dass der experimentelle Arm mit einer zeitlich begrenzten Kombination von Venetoclax-Obinutuzumab dem Standardarm Chlorambucil-Obinutuzumab überlegen ist. Die Ergebnisse werden auf einem der nächsten großen Kongresse vorgestellt.

Die Rekrutierung der **CLL2-GIVE Studie** ist mit 41 Patienten abgeschlossen. Hier wurde die Kombination von Venetoclax plus Obinutuzumab plus Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit einer Hochrisiko-CLL: 17p Deletion oder TP53 Mutation getestet. Bitte denken Sie daran, die Dokumentation für diese sehr spannende Studie zu komplettieren und an die Studienzentrale zu übermitteln.

Beide **CLLR-Umbrella-Studien (1 und 2)** sind voll rekrutiert, es sind noch Patienten in Behandlung.

Die Rekrutierung der **CLLTX-1 Studie** wurde vorzeitig abgebrochen. In dieses Transplantationsprotokoll wurden 3 Hochrisiko-CLL Patienten eingeschlossen. Die Phase-II Studie testete Obinutuzumab vor und nach allogener Transplantation.

## Studien in Vorbereitung

Mit der **CLL2-BAAG** wird das sogen. BXX-Konzept weiterverfolgt, hier werden rezidierte Patienten mit einer Kombination von Bendamustin zum Debulking, gefolgt von Obinutuzumab, dem BTK-Inhibitor Acalabrutinib und dem BCL2-Inhibitor Venetoclax behandelt. Das umfassende wissenschaftliche Begleitprogramm untersucht u.a. Mechanismen, die zu Resistenzen auf neue Substanzen führen. Die Rekrutierung startet im Januar 2019.

Ab dem zweiten Quartal 2019 können Patienten mit einem Richter-Syndrom innerhalb der **CLL-RT 1 Studie** behandelt werden. Von der Kombination des BTK-Inhibitors Zanubrutinib und des Checkpointinhibitors Tislelizumab erhofft man sich eine wirksame Alternative für diese schwierig zu therapierende Patientenpopulation.

## ASH-Beiträge

Zwei Beiträge der DCLLSG wurden als Vortrag und 5 Beiträge als Poster präsentiert. Dr. Paula Cramer (Cramer et al, Durable Remissions after Discontinuation of Combined Targeted Treatment in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Harboring a High-Risk Genetic Lesion (del(17p)/TP53 Mutation), Abstract 694) stellte eine studienübergreifende Analyse des Ansprechens von CLL-Patienten vor, die den ungünstigen Risikofaktor der Deletion des Chromosoms 17 oder eine TP53 Mutation aufwiesen. 51 Patienten mit bislang unbehandelter oder rezidivierter CLL wurden innerhalb von Phase 2-Protokollen mit bis zu zwei Zyklen Bendamustin Debulking und anschließend mit einer Induktion gefolgt von Maintenance mit Ibrutinib kombiniert entweder mit Ofatumumab (CLL2-BIO-Studie), oder mit Obinutuzumab (CLL2 BIG-Studie) oder mit Venetoclax und Obinutuzumab (CLL2-BAG-Studie) Bei diesen Patienten ist die mit Venetoclax und Obinutuzumab erreichte Rate an MRD-negativen Remissionen höher als bei der Kombination von Ibrutinib mit Obinutuzumab oder Ofatumumab. Die Krankheitskontrolle scheint dauerhaft bei Patienten zu sein, die eine MRD-negative Remission mit einer dieser Kombinationen erreichen, da 13 von 17 Patienten nach einer mittleren Beobachtungszeit von mehr als einem Jahr nach Beendigung der Therapie anhaltende Remissionen aufweisen

Lukas Frenzel (Beckmann et al, Integrated Proteomic and Phosphoproteomic Analysis Reveal Novel Targets and Suggest Rationale for Ibrutinib Efficacy in UM-CLL, Abstract 583) stellte die Ergebnisse seiner Grundlagenforschung zu Ibrutinib im Zusammenhang mit den sehr guten Behandlungserfolgen bei Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status vor. Diese Daten zeigen ein neuartiges und relevantes Ziel von Ibrutinib, insbesondere im Zusammenhang mit der Tumor- Mikro-Umgebung.

## Ham-Wasserman Lecture

Die Ham-Wasserman Lecture wird während des ASH-Meetings traditionsgemäß von einem nicht-US-amerikanischen Wissenschaftler gehalten, der wesentlich zum Verständnis einer bestimmten Erkrankung beigetragen hat. Die Einladung an Herrn

Prof. Hallek erfolgte aufgrund seiner Pionierarbeit auf dem Gebiet der Chronischen Lymphatischen Leukämie. Die Bereitschaft der Patienten, sich in Studien behandeln zu lassen und Ihre hervorragende und ausdauernde Kooperation war die Grundlage für viele der dort vorgestellten Daten und Studienergebnisse.

### DCLLSG-Publikationen

Nachfolgend finden Sie eine Auswahl unserer Publikationen aus 2018 zur Ham-Wasserman-Lecture, einer Meta-Analyse bei Patienten älter als 80 Jahre, den Studienergebnissen der T-PLL2 und CLL2BAG-Studie und die überarbeitete Version der iwCLL-Richtlinien:

Hallek M, **On the architecture of translational research designed to control chronic lymphocytic leukemia**, [Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018\(1\):1-8](#)

Al-Sawaf O, Bahlo J, Robrecht S, Fischer K, Herling CD, Hoehstetter M, Fink AM, von Tresckow J, Langerbeins P, Cramer P, Stilgenbauer S, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, Goede V **Outcome of patients aged 80 years or older treated for chronic lymphocytic leukaemia**, [Br J Haematol. 2018 Nov 21](#)

Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, Al-Sawaf O, Engelke A, Fink AM,

Fischer K, Tausch E, Seiler T, Fischer von Weikersthal L, Hebart H, Kreuzer KA, Böttcher S, Ritgen M, Kneba M, Wendtner CM, Stilgenbauer S, Eichhorst B, Hallek M. **Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary end-point analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial**. *Lancet Oncol.* 2018 Sep;19(9):1215-1228

Pflug N, Cramer P, Robrecht S, Bahlo J, Westermann A, Fink AM, Schrader A, Mayer P, Oberbeck S, Seiler T, Zenz T, Dürig J, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Eichhorst B, Hallek M, Herling M, Hopfinger G, **New lessons learned in T-PLL: results from a prospective phase-II trial with fludarabine-mitoxantrone-cyclophosphamide-alemtuzumab induction followed by alemtuzumab maintenance**, [Leuk Lymphoma. 2018 Sep 20:1-9](#)

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ, **iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia** [Blood. 2018 Jun 21;131\(25\):2745-2760.](#)

Weitere Neuigkeiten und Publikationshinweise finden Sie unter: [www.dcllsg.de](http://www.dcllsg.de)

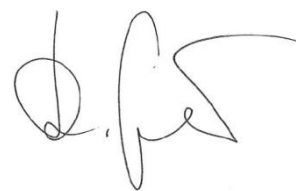
Das Jahrestreffen der DCLLSG wird vom 13.-14. September 2019 in Landshut bei Frau Dr. Vehling-Kaiser unserer niedergelassenen Kollegin als Gastgeberin stattfinden, bitte merken Sie sich den Termin vor.

Für Ihre Mitarbeit bedanken wir uns auch in diesem Jahr ganz herzlich und freuen uns auf das Jahr 2019,

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Leitung DCLLSG



Dr. med. Kirsten Fischer  
Leitung Studienzentrale DCLLSG