



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

die Arbeit an klinischen Studien bringt neben dem täglichen Einsatz und Aufwand auch die Durchführung von Audits oder Inspektionen mit sich. In diesem Jahr wurde die Studienzentrale der DCLLSG zum ersten Mal **behördlich inspiziert**. Wir freuen uns sehr, dass die **Inspektion** zeigte, dass die Arbeit in der DCLLSG-Studienzentrale **insgesamt GCP-konform ist**. Unseren Umgang mit Lebensqualitätsbogen werden wir allerdings umstellen. Hier werden wir Sie bitten, zukünftig alle ausgefüllten Patientenfragebogen zu kopieren und in der Patientenakte abzulegen, da es sich um wichtige Studienunterlagen handelt, und die Kopie dafür sorgt, dass die Daten nicht verloren gehen, wenn uns Bogen auf dem Postweg nicht erreichen. Außerdem erinnern wir gerne daran, dass wir Sie unterstützen, wenn Inspektionen im Rahmen von DCLLSG-Studien an Ihrem Zentrum durchgeführt werden. Bitte informieren Sie uns darüber dann zeitnah.

Viele Diskussionen und die Vorstellung von interessanten Studienergebnissen und neuen Therapiekonzepten prägten das jährliche Treffen der DCLLSG, welches in diesem Jahr vom 13. bis 14. September in Landshut stattfand.

### Rekrutierende Studien

Mit der **CLL2-BAAG** wird das sogenannte 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 wis-

senschaftliche Begleitprogramm untersucht u.a. Mechanismen, die zu Resistenzen auf neue Substanzen führen. Seit Januar 2019 konnten 28 der 46 geplanten Patienten eingeschlossen werden. Bitte schließen Sie passende Patienten in diese Studie ein.

Ab Dezember 2019 können Patienten mit einem Richter-Syndrom innerhalb der **CLL-RT 1 Studie** behandelt werden, das erste Zentrum ist bereits aktiviert, die nächsten folgen im Januar 2020. Von der Kombination des BTK-Inhibitors Zanubrutinib und des Checkpointinhibitors Tislelizumab erhofft man sich eine wirksame Alternative für diese schwierig zu therapierende Patientenpopulation.

**In das Register der DCLLSG kann weiter rekrutiert werden. Über 4600 Patienten** mit CLL oder anderen Entitäten wie z.B. Haarzelleukämien oder T-Zelleukämie, 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

Ergebnisse der **CLL14 Studie** wurden bei den großen Kongressen in diesem Jahr, wie dem ASCO in Chicago, dem EHA in Amsterdam, dem ICML in Lugano, dem iwCLL-Meeting in Edinburgh und beim ASH in Orlando mit sehr großem Interesse aufgenommen. Die Publikation dieser wichtigen Studie, die die Kombination von Venetoclax und Obinutuzumab gegen die Standardtherapie von Chlorambucil und Obinutuzumab untersuchte ist im Juni 2019 im New England Journal of Medicine erschienen. Die europäische Zulassung der

12monatigen chemotherapiefreien Therapie bei behandlungsbedürftigen Patienten mit CLL wird für das nächste Jahr erwartet, in den USA ist die Therapie bereits zugelassen.

**Die CLL12 Studie** wurde im Frühjahr 2019 für die Rekrutierung geschlossen. Zum gleichen Zeitpunkt konnte auch die erste Interim-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse stellte Dr. Petra Langerbeins als Late-Breaking-Vortrag beim EHA in Amsterdam und in der Plenary Session des ICML in Lugano vor. Die Publikation dieser wichtigen Studie, die Ibrutinib versus Placebo bei nicht behandlungsbedürftigen Patienten mit CLL in frühem Stadium untersucht hat, ist in Arbeit.

Im Oktober 2019 konnte die Rekrutierung der **CLL13 Studie** (Erstlinientherapie fitter Patienten ohne Komorbiditäten und ohne 17p Deletion oder TP53 Mutation) abgeschlossen werden. Insgesamt 926 Patienten aus 10 Ländern konnten in weniger als drei Jahren in die Studie eingeschlossen werden. Die erste Analyse dieser Studie ist in etwa 18 Monaten geplant. Bitte schicken Sie uns zeitnah die Dokumentation Ihrer Patienten.

Während des Studientreffens wurde für die **CLL2-BCG Studie diskutiert**, die Rekrutierung dieser Studie vorzeitig zu beenden, um die Daten zeitnah auswerten und die Ergebnisse vorstellen zu können. 43 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, die eine sequentielle Behandlung mit einem Debulking mit Bendamustin, gefolgt von einer Induktions- und MRD-gesteuerten Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab und Idelalisib testete. Auch hier die Bitte, die Dokumentation Ihrer Patienten zeitnah an die Studienzentrale zu übermitteln.

### Studien in Vorbereitung

Die **CLL2BZAG Studie** ist die letzte der sogenannten BXX-Studien. Nach dem potentiellen Debulking mit Bendamustin erfolgt die Induktion mit der Kombination von Zanubrutinib, Venetoclax und Obinutuzumab, gefolgt von Maintenance mit der Triple-Kombination in Abhängigkeit von der

gemessenen MRD. Patienten ab dem ersten Rezidiv können ab dem ersten Quartal 2020 in die Studie eingebracht werden.

Mit der dreiarmigen **CLL17 Studie**, die ähnlich wie die CLL13 Studie wieder mit internationaler Beteiligung durchgeführt wird, soll die Frage beantwortet werden, ob die Behandlung der Kombination mit Venetoclax-Obinutuzumab bzw Venetoclax Ibrutinib der Standardtherapie mit Ibrutinib alleine nicht unterlegen ist. Es ist geplant, die ersten Patienten im dritten Quartal 2020 rekrutieren zu können.

### ASH-Beiträge

Die DCLLSG war bei der jährlichen Konferenz des ASH, die in diesem Jahr vom 7.-10. Dezember 2019 in Orlando, Florida stattfand, mit insgesamt 10 Beiträgen vertreten. Dr. Kirsten Fischer präsentierte das Drei-Jahres Follow-up der Studie sowie Daten zur minimalen Resterkrankung als Vortrag. Sie stellte vor, dass die 12monatige Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab zu einer sehr hohen Rate an nicht nachweisbarer MRD bei Patienten in der CLL14 Studie führt. Die Ergebnisse bestätigen den prognostischen Wert der MRD auch für die untersuchte chemotherapiefreie Behandlung. Aufgrund der hohen Übereinstimmung der nicht nachweisbaren MRD im Blut und im Knochenmark sind für Patienten nach der Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab möglicherweise keine Knochenmarkuntersuchungen mehr erforderlich.

### DCLLSG-Publikationen

Nachfolgend finden Sie eine Auswahl unserer Publikationen aus 2019:

Eichhorst B, Fürstenau M, Hallek M  
**Relapsed disease and aspects of undetectable MRD and treatment discontinuation**  
[Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 Dec 6;2019\(1\):482-489.](#)

Fürstenau M, Hopfinger G, Robrecht S, et al: **Influence of obesity and gender on treatment outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) undergoing rituximab-based chemoimmunotherapy**  
[Leukemia. 2019 Nov 14](#)

Fürstenau M, Bahlo J, Fink AM, et al: **Residual abdominal lymphadenopathy after intensive front-line chemoimmunotherapy is associated with inferior outcome independently of minimal residual disease status in chronic lymphocytic leukemia** [Leukemia. 2019 Oct 14.](#)

Fürstenau M, Hallek M, Eichhorst B: **Sequential and combination treatments with novel agents in chronic lymphocytic leukemia** [Haematologica. 2019 Oct 4.](#)

Herling CD, Coombes KR, Benner A, et al: **Time-to-progression after front-line fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective, multicohort study** [Lancet Oncol. 2019 Sep 30\]](#)

Edelmann J, Holzmann K, Tausch E, et al: **Genomic alterations in high-risk chronic lymphocytic leukemia frequently affect cell cycle key regulators and NOTCH1 regulated transcription** [Haematologica. 2019 Aug 29.](#)

Kreuzer KA, Furman RR, Stilgenbauer S, et al: **The impact of complex karyotype on the overall survival of patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia treated with idelalisib plus rituximab.** [Leukemia. 2019 Aug 19.](#)

Hallek M: **Chronic lymphocytic leukemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification and treatment.** [Am J Hematol. 2019 Jul 30.](#)

Al-Sawaf O, Bazeos A, Robrecht S, et al: **Mode of progression after first line treatment correlates with outcome of chronic lymphocytic leukemia (CLL)** [Am J Hematol. 2019 Jun 20.](#)

Hallek M, Fürstenau M: **How to approach CLL in clinical practice.** [Hematol Oncol. 2019 Jun;37 Suppl 1:38-42](#)

Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al: **Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions.** [N Engl J Med. 2019 Jun 6;380\(23\):2225-2236](#)

Al-Sawaf O, Herling CD, Holtick U, et al: **Venetoclax plus rituximab or obinutuzumab after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia.** [Haematologica. 2019 May;104\(5\):e224-e226.](#)

Sachanas S, Pangalis GA, Fink AM, et al: **Small Lymphocytic Lymphoma: Analysis of Two Cohorts Including Patients in Clinical Trials of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GCLLSG) or in "Real-Life" Outside of Clinical Trials** [Anticancer Res. 2019 May;39\(5\):2591-2598](#)

von Tresckow J, Cramer P, Bahlo J, et al: **CLL2-BIG: sequential treatment with bendamustine, ibrutinib and obinutuzumab (GA101) in chronic lymphocytic leukemia.** [Leukemia. 2019 May;33\(5\):1161-1172](#)

Jebaraj BMC, Tausch E, Landau DA, et al: **Short telomeres are associated with inferior outcome, genomic complexity, and clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia** [Leukemia. 2019 Mar 25.](#)

Tresckow JV, Eichhorst B, Bahlo J, Hallek M: **The Treatment of Chronic Lymphatic Leukemia.** [Dtsch Arztebl Int. 2019 Jan 25;116\(4\):41-46](#)

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

Das Jahrestreffen der DCLLSG und der Internationale Workshop mit einem spannenden aktuellen Programm wird vom 29.-31. Oktober 2020 wieder in der Flora in Köln stattfinden, bitte merken Sie sich den Termin vor.



Foto: Florian Drey

Für Ihre Mitarbeit bedanken wir uns auch in diesem Jahr ganz herzlich und freuen uns auf das Jahr 2020,

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Leitung DCLLSG



Dr. med. Kirsten Fischer  
Leitung Studienzentrale  
DCLLSG



Prof. Dr. med. Barbara Eichhorst