

SAKK 34/17: Ibrutinib plus Venetoclax bei Patienten mit rezidivierender oder therapierefraktärer CLL

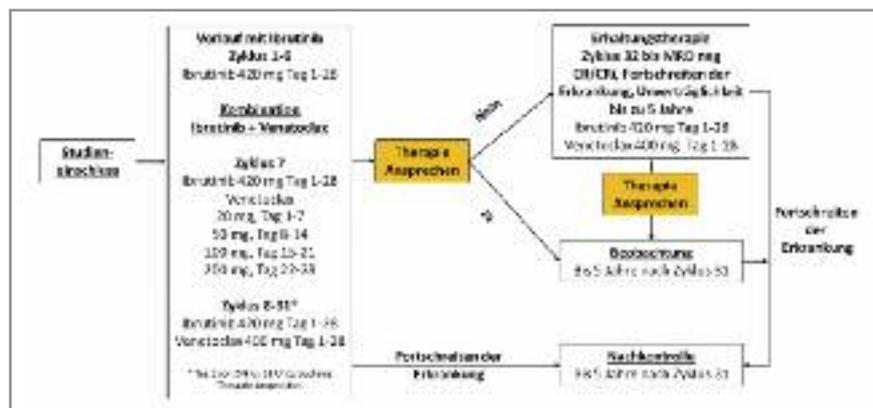


Abbildung: Ablauf der Studie SAKK 34/17

Die Mehrheit der Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) rezidivieren nach einer Erstlinientherapie und ein Teil der Patienten spricht auf die initiale Therapie gar nicht an. Bei rezidivierender oder refraktärer CLL (RR-CLL) gibt es verschiedene Therapieoptionen. In den letzten Jahren wurden die Medikamente Ibrutinib (Imbruvica®), ein kleinmolekularer Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), und Venetoclax (Venclyxto®), ein selektiver Inhibitor des anti-apoptotischen B-Zell-Lymphom-(BCL)-2-Proteins, in der Schweiz zur Therapie der RR-CLL als Monotherapie zugelassen.

Für die Kombination von Ibrutinib und Venetoclax sprechen verschiedene Überlegungen: In präklinischen Studien konnte eine synergistische Wirkung der beiden Medikamente gezeigt werden, da Ibrutinib mehr in Lymphknoten, Venetoclax mehr im peripheren Blut und im Knochenmark aktiv ist. Eine vorgängige Therapie mit Ibrutinib kann zu einer Reduktion der Tumorlast und somit zu einem reduzierten Risiko für eine Tumorlyse führen, was eine häufige Komplikation der Monotherapie mit Venetoclax ist. Ein weiteres wichtiges Argument ist die gute Verträglichkeit: Unter der Kombinationstherapie treten nicht wesentlich mehr Nebenwirkungen

auf, wie wenn die Wirkstoffe als Monotherapie verabreicht werden.

In der Studie SAKK 34/17 behandeln wir Patienten mit RR-CLL mit beiden Wirkstoffen in Kombination, um herauszufinden, ob sich dadurch das Ansprechen und der Krankheitsverlauf verbessern. Zu Beginn erhalten die Patienten Ibrutinib als Monotherapie, nach sechs Zyklen wird Venetoclax dazu gefügt. Der primäre Endpunkt besteht in der Rate von Patienten, die ein MRD-negatives komplettes Ansprechen (MRD-neg CR) respektive ein MRD-negatives komplettes Ansprechen mit inkompletter Erholung der Blutwerte (CRi) am Ende des 30. Zyklus erreichen.

Die Teilnehmenden erhalten während der ersten sechs Therapiezyklen (à 28 Tage) eine Monotherapie mit 420 mg Ibrutinib. Im siebten Zyklus kommt Venetoclax dazu, dessen Dosierung in Wochenschritten von 20 auf 200 mg gesteigert wird. Von Zyklus 8 bis 31 nehmen die Patienten täglich 420 mg Ibrutinib und 400 mg Venetoclax ein (Abbildung). Sie müssen mindestens einmal pro Zyklus den Studienarzt aufsuchen, zu Beginn der Studie und bei Einführung von Venetoclax auch mehrmals pro Zyklus. Rund 30 Patienten werden in die Studie eingeschlossen.

Studiendesign:

Ibrutinib lead-in followed by venetoclax plus ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. A multicenter, open-label, phase II trial.

Studienname:

Prospective, open-label, multicenter, phase-II trial of ibrutinib induction followed by ibrutinib plus venetoclax consolidation in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia.

Teilnehmende Zentren:

Kantonsspital Aarau, Universitätsspital Basel, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Inselspital Bern, Kantonsspital Graubünden, Kantonsspital Baselland Liestal, Luzerner Kantonsspital, Spital STS AG Thun, Spital Thurgau, Kantonsspital Winterthur, Universitätsspital Zürich.

Coordinating Investigator:

Prof. Dr. med. Davide Rossi

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI)



Supporting Coordinating Investigators:

PD Dr. med. Georg Stüssi

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI)



Dr. med. Michael Gregor

Luzerner Kantonsspital
E-Mail: michael.gregor@luks.ch



Clinical Project Manager:

Priska Stocker-Stillhart

SAKK Bern
E-Mail: Priska.Stocker@sakk.ch

Kommentar zur Studie SAKK 34/17 (Investigators)

Die Einführung von neuen gezielten Medikamenten hat die therapeutischen Prinzipien der CLL fundamental verändert. Ibrutinib und Venetoclax sind zu Standardtherapien bei rezidivierten/refraktären CLL-Patienten geworden und werden bald auch den Weg in die Erstlinienbehandlung finden. Ein wichtiger Nachteil dieser Medikamente als Monotherapie ist jedoch die kontinuierliche Verabreichung bis zur Krankheitsprogression. Die langfristige Medikamenteneinnahme führt zu Compliance-Problemen und zu einer deutlichen Erhöhung der Therapiekosten. In vorgängigen Studien konnte gezeigt werden, dass die minimale Rest-erkrankung (MRD) ein prädiktiver Wert für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben sein kann.

Die SAKK-34/17-Studie untersucht deshalb den Effekt der Kombination von Ibrutinib und Venetoclax auf die Anzahl von Patienten mit negativem MRD und die Möglichkeit, die Therapie nach MRD-Negativisierung zu unterbrechen. Die Resultate können dazu beitragen, die MRD als klinischen Endpunkt auch bei rezidivierter/refraktärer CLL zu etablieren.