

Aktuelle Studien der SAKK

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) stellt in dieser Ausgabe eine offene Studie vor. Die SAKK ist eine Non-Profit-Organisation, die klinische Studien in der Onkologie durchführt. Bei Interesse für eine der hier vorgestellten Studien oder falls Sie eine Patientin oder einen Patienten zuweisen möchten, kontaktieren Sie bitte den Studienleiter (Coordinating Investigator) oder die Studienkoordinatoren (Clinical Project Manager).



Prof. Dr. Miklos Pless
Präsident der SAKK
E-Mail: miklos.pless@ksw.ch

Infos zur SAKK: www.sakk.ch

Studie CLL17

Erstlinientherapie der CLL: Ibrutinib Monotherapie vs. Venetoclax + Obinutuzumab vs. Ibrutinib + Venetoclax

In der Studie CLL17 werden zielgerichtete Optionen für die Erstlinientherapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) miteinander verglichen. Eine neue Studientherapie besteht aus der Kombination von Ibrutinib und Venetoclax; diese Behandlung ist zeitlich begrenzt und beide Wirkstoffe werden oral eingenommen.

Wenn bei Personen mit CLL erstmals eine Behandlung notwendig wird, gibt es verschiedene neuere, zielgerichtete Therapieoptionen: unter anderem eine langfristige, zeitlich unbegrenzte Therapie mit Ibrutinib (Imbruvica®, kleinmolekularer Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase) oder eine zeitlich begrenzte, einjährige Therapie mit Venetoclax (Venclyxto®, selektiver Inhibitor des B-Zell-Lymphom-2 Proteins, bcl-2) kombiniert mit dem intravenös verabreichten anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (Gazyvaro®). In der Phase-III-Studie CLL17 werden diese beiden Therapien mit einer auf 15 Monate befristeten Therapie mit Ibrutinib und Venetoclax verglichen. Ibrutinib und Venetoclax sind

in der Schweiz zur Therapie der CLL zugelassen, jedoch mit Einschränkungen für den Einsatz in der Erstlinie. Sie werden bisher auch nicht kombiniert angewendet.

Wirksame, zeitlich begrenzte Therapie der CLL

Ein Argument für die Erprobung von neuen Optionen für die CLL-Erstlinientherapie ist, dass man zeitlich begrenzte Behandlungen etablieren möchte, die gleich wirksam sind wie zeitlich unbegrenzte Therapien. Für die Kombination von Ibrutinib und Venetoclax spricht unter anderem, dass die in vitro postulierte synergistische Wirkung in Studien bestätigt werden konnte, mit sehr häufigem Ansprechen ohne nachweisbare Resterkrankung (sogenannte MRD-negative Remissionen). Zudem zeigte die Kombination beider Wirkstoffe eine gute Verträglichkeit. Beide Medikamente können oral eingenommen werden, was den Patientenkomfort verbessert.

An der Studie CLL17 werden rund 900 Personen mit CLL in verschiedenen europäi-

schen Ländern teilnehmen. Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur nächsten Behandlung und die Rate an Personen, die ein MRD-negatives komplettes Ansprechen nach 18 Monaten erreichen.

Drei Therapiegruppen

Die Teilnehmenden werden in 3 Therapiegruppen randomisiert:

- Monotherapie mit Ibrutinib (zeitlich unbegrenzt):
 - o Ibrutinib p.o. 420 mg/d
- Kombinationstherapie mit Venetoclax + Obinutuzumab (12 Zyklen):
 - o Venetoclax p.o. während 12 Zyklen à 28 Tage in steigender Dosierung: Start mit 20 mg/d, wöchentliche Steigerung bis auf 400 mg/d
 - o Obinutuzumab i.v. während 6 Zyklen à 28 Tage: 3 Infusionen mit 1000 mg im ersten Zyklus, danach in jedem Zyklus eine Infusion mit 1000 mg (insgesamt 8 Infusionen)

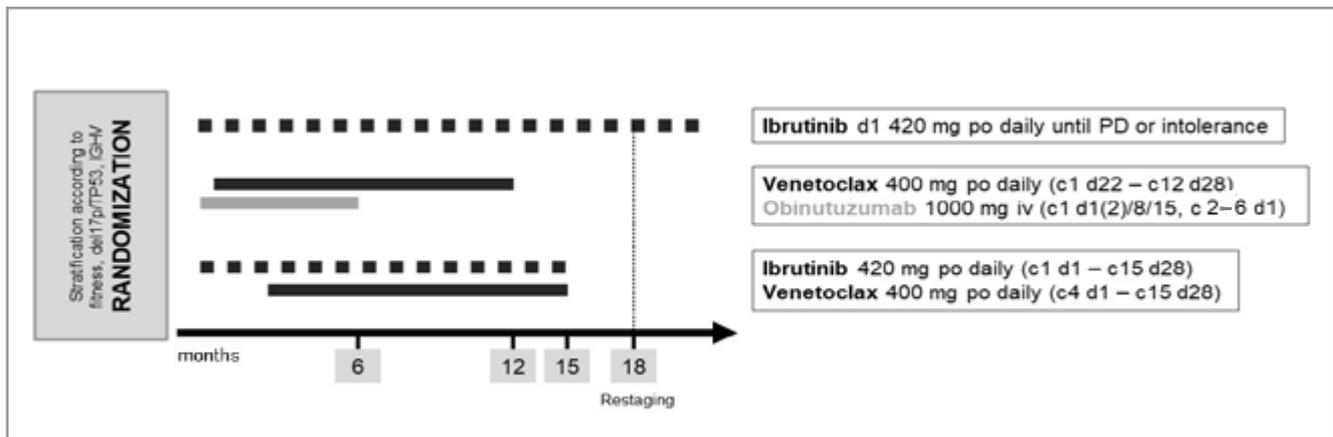


Abb. 1: Ablauf der Studie CLL17

Coordinating Investigator:

Dr. med. Michael Gregor
Luzerner Kantonsspital
E-Mail: michael.gregor@luks.ch

Clinical Project Manager:

Sandra Thierstein
SAKK Koordinationszentrum Bern
E-Mail: sandra.thierstein@sakk.ch

- Kombinationstherapie mit Ibrutinib + Venetoclax (15 Zyklen):
 - o Ibrutinib p.o. 420 mg/d während 15 Zyklen à 28 Tage
 - o Venetoclax p.o. ab dem vierten Zyklus in steigender Dosierung: Start mit 20 mg/d, wöchentliche Steigerung bis auf 400 mg/d

Während der Studientherapie werden die Studienteilnehmenden in regelmässigen Abständen kontrolliert, inklusive eines Re-Stagings mit Knochenmarkbiopsie nach Zyklus 18. Während des Follow-ups erfolgen die Kontrollen zunächst alle drei Monate, dann alle sechs Monate, dann jährlich.

Dr. med. Michael Gregor

Kommentar zur Studie CLL17 von Dr. med. Michael Gregor:



Bei der Erstlinientherapie der CLL wird die Chemoimmuntherapie (CIT) zunehmend durch gezielt wirkende Therapien abgelöst, welche zu einer besseren Krankheitskontrolle führen. Inhibitoren der Bruton'schen Tyrosinkinase, wie Ibrutinib, werden als kontinuierliche Langzeittherapie bis zur Progression oder bis zum Auftreten einer relevanten Toxizität oft über viele Jahre verabreicht. Die während einem Jahr durchgeführte Therapie mit Venetoclax und Obinutuzumab erwies sich im Vergleich zur CIT als deutlich überlegen bezüglich Qualität des Ansprechens (MRD-Negativität) und progressionsfreiem Überleben (letzteres bisher nur bei Patienten mit Komorbidität gezeigt). Die ebenfalls zeitlich limitiert, während 15 Monaten, vollständig peroral verabreichte Kombination von Ibrutinib und Venetoclax führte in Phase-II-Studien und einer ersten Phase-III-Studie bei Patienten mit Komorbidität zu einer sehr hohen Rate an MRD-freien lange anhaltenden Remissionen. Die Studie CLL17 vergleicht erstmals mehrere gezielt wirkende Therapieoptionen in der Erstlinientherapie. Ziel ist es, zu erkennen, ob zeitlich limitierte Therapien gleich wirksam und verträglich sind wie eine kontinuierliche Therapie mit Ibrutinib. Dies würde eine therapiefreie Zeit ermöglichen, was einerseits zu besserer Lebensqualität, andererseits auch zu niedrigeren Therapiekosten führen könnte.

Studiename: A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of ibrutinib mono-therapy versus fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab versus fixed-duration ibrutinib plus venetoclax in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL)

Teilnehmende Zentren:

Kantonsspital Aarau
Kantonsspital Baden
Universitätsspital Basel
EOC - Istituto Oncologico della Svizzera Italiana

Inselspital Bern
Hôpital du Valais, Spital Brig
Kantonsspital Graubünden
Hôpital Fribourgeois - Hôpital cantonal Genève/Hôpitaux Universitaires Genève
Kantonsspital Baselland, Liestal
Luzerner Kantonsspital, Luzern
Kantonsspital Olten - Solothurner Spitäler
Kantonsspital St. Gallen
Spital STS AG, Thun
Network - Spital Thurgau
Kantonsspital Winterthur
Stadtspital Triemli, Zürich
Universitätsspital Zürich