

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER KLINISCHEN STUDIE CLL-FRAIL FÜR LAIEN

CLL-Frail-Protokoll der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG): Eine prospektive, multizentrische Phase II Studie mit Acalabrutinib bei sehr alten (≥ 80 Jahre) oder gebrechlichen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Die hier berichtete klinische Studie wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) und den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Version	v1.0	Datum des Inkrafttretens	30.12.2025
EU-CT-Nummer:	2023-507002-14-00	Registernummer, Nummer des Sponsors	EudraCT-Number: 2020-002142-17 Sponsor-Nummer: Uni-Koeln-4315 NCT04883749

1 Inhalt

2 Identifikation der klinischen Prüfung (Studie)	2
2.1 Name der Studie	2
2.2 Protocol-Nummer	2
2.3 EU-CT-Nummer	2
2.4 Andere Identifikatoren	2
2.5 Abstrakt	2
3 Name und Kontaktinformationen des Sponsors	2
4 Allgemeine Informationen über die klinische Studie	3
4.1 Wo wurde die Studie durchgeführt?	3
4.2 Wann wurde diese Studie durchgeführt?	3
4.3 Was war das Hauptziel der Studie?	3
5 Population der Studienteilnehmenden	3
5.1 Aufschlüsselung nach Altersgruppen und Geschlecht	3
5.2 Ein- und Ausschlusskriterien	4
6 Verwendete Prüfpräparate	4
7 Beschreibung der unerwünschten Wirkungen und ihrer Häufigkeit	4
8 Gesamtergebnisse der klinischen Studie	5
9 Kommentare zu den Ergebnissen der klinischen Prüfung	5
10 Information über klinische Folgeuntersuchungen	6
11 Weiterführende Informationen	6

2 Identifikation der klinischen Prüfung (Studie)

2.1 Name der Studie

Eine prospektive, multizentrische Phase II Studie mit Acalabrutinib bei sehr alten (≥ 80 Jahre) oder gebrechlichen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

2.2 Protocol-Nummer

CLL-Frail v.3.0

2.3 EU-CT-Nummer

2023-507002-14-00

2.4 Andere Identifikatoren

EudraCT-Nummer: 2020-002142-17

NCT-Nummer: NCT04883749

2.5 Abstrakt

Zweck der Studie:

Diese Phase II Studie wurde durchgeführt, um herauszufinden, ob eine Behandlung mit Acalabrutinib, einem BTK-Inhibitor, sicher und wirksam bei sehr alten (≥ 80 Jahre) und/oder gebrechlichen Patienten ist, unabhängig davon, ob sie zuvor bereits eine CLL Behandlung erhalten hatten. Die Forscher untersuchten vor allem den Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprachen.

Was wurde untersucht:

Eine dauerhafte Monotherapie mit Acalabrutinib bei älteren und/oder gebrechlichen Patienten.

Teilnehmende:

Insgesamt nahmen 53 Patienten aus 2 Ländern teil.

Ergebnisse:

Die Studie zeigte eine hohe Ansprechraten und eine Verbesserung der Fitness durch einen Rückgang der durch die Patienten berichteten Gebrechlichkeit.

Sicherheit:

Die häufigsten Nebenwirkungen waren COVID-19 Infektionen sowie Blutergüsse. 7 Patienten starben während der Studie. 3 aufgrund einer Infektion, 3 aufgrund von Begleiterkrankungen und 1 Todesfall stand in Verbindung mit der CLL-Erkrankung.

3 Name und Kontaktinformationen des Sponsors

Sponsor: Universität zu Köln, Albertus-Magnus-Platz, 50923 Köln, Deutschland

4 Allgemeine Informationen über die klinische Studie

4.1 Wo wurde die Studie durchgeführt?

Die Studie wurde in den folgenden Ländern durchgeführt

- Deutschland
- Österreich

4.2 Wann wurde diese Studie durchgeführt?

Der erste Patient wurde am 1. Juni 2021 eingeschlossen und die Studie wurde am 05. Mai 2025 beendet.

4.3 Was war das Hauptziel der Studie?

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Form von Blutkrebs in der sogenannten westlichen Welt. Obwohl sie nicht heilbar ist, können verschiedene Behandlungen dazu beitragen, die Erkrankung über viele Jahre zu kontrollieren. In den letzten Jahren wurden tablettenbasierte Behandlungen mit zielgerichteten Wirkstoffen, wie z. B. BTK-Inhibitoren, verfügbar, die die Therapieoptionen der CLL deutlich verändert haben.

Für sehr alte und gebrechliche Patienten gibt es jedoch bislang nur wenige Daten. Um diese Wissenslücke zu schließen, haben Forschende eine Phase-II-Studie entwickelt. Ziel war es herauszufinden, ob der BTK-Inhibitor Acalabrutinib bei älteren und/oder gebrechlichen Patienten sicher und wirksam eingesetzt werden kann.

In Phase-II-Studien wird eine neue Behandlung an einer kleineren Gruppe von Patienten getestet. In dieser Studie erhielten Patienten ab 80 Jahren sowie jene, die Symptome einer Gebrechlichkeit (engl.: frailty) berichteten, Acalabrutinib – eine Patientengruppe, die bisher in klinischen Studien unterrepräsentiert war. Alle teilnehmenden Patienten erhielten dieselbe Behandlung mit Acalabrutinib.

Um die Wirksamkeit der Behandlung zu beurteilen, betrachteten die Forscher als erstes Ziel folgendes Ergebnis:

- Den Anteil der Patienten, die 6 Monate nach Beginn der Therapie auf die Behandlung angesprochen haben.

5 Population der Studienteilnehmenden

55 Patienten wurden für eine Studienteilnahme evaluiert, von denen 2 aufgrund fehlender Ein- und Ausschlusskriterien nicht teilnehmen konnten. An dieser Studie nahmen daher insgesamt 53 Patienten mit zuvor behandelter oder unbehandelter CLL teil. Ein Patient zog kurz nach Einschluss die Einwilligung zur Teilnahme zurück und erhielt aus diesem Grund kein Studienmedikament.

Die Anzahl an Patienten pro Land war wie folgt:

Österreich: 16

Deutschland: 37

5.1 Aufschlüsselung nach Altersgruppen und Geschlecht

4 Patienten waren jünger als 75 Jahre, 38 Patienten waren zwischen 75 und 85 Jahre alt und 11 Patienten waren älter als 85 Jahre. 16 Frauen und 37 Männer nahmen an der Studie teil.

5.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtigste Einschlusskriterien (vereinfacht):

- Patienten mit CLL, die eine Behandlung benötigen
- Alter ≥ 80 Jahre und/oder gebrechlich, bestimmt anhand des FRAIL-Scale-Fragebogens. Ein Wert von 3 oder größer, ermittelt aus 5 verschiedenen Fragen, entspricht einer Gebrechlichkeit (engl.: frailty)
- Gesundes Knochenmark, Leber und Nieren
- Höchstens eine CLL-Vorbehandlung
- Keine Hepatitis-B- oder -C-Infektion

Wichtigste Ausschlusskriterien (vereinfacht):

- Patienten, die bereits eine Therapie mit Acalabrutinib erhalten haben
- Krankheitsprogress nach Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor
- CLL, die sich in ein aggressiveres Lymphom verwandelt hat (Richter-Transformation)
- Schwerwiegende Erkrankungen oder andere behandlungsbedürftige Krebsarten
- Einnahme bestimmter Medikamente, die die Studie beeinträchtigen könnten, wie z. B. Blutverdünner
- erhöhtes Risiko für Blutungen, z.B. aufgrund eines Schlaganfalls oder Hirnblutung in den letzten 6 Monaten
- Schwere allergische Reaktionen auf ein Studienmedikament

6 Verwendete Prüfpräparate

Folgendes Arzneimittel wurde verwendet:

- Acalabrutinib

7 Beschreibung der unerwünschten Wirkungen und ihrer Häufigkeit

Bei der Einnahme von Studienmedikamenten können bei einigen Patientinnen und Patienten unerwünschte medizinische Probleme auftreten, die als Nebenwirkungen bezeichnet werden. Nicht alle Nebenwirkungen waren dabei auf das Studienmedikament zurückzuführen und nicht alle Nebenwirkungen waren schwerwiegend. Im Folgenden sind die schwerwiegenden und häufigsten Nebenwirkungen aufgeführt.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Bei 33 Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf.

Als schwerwiegend werden Ereignisse beschrieben, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Aufenthalt im Krankenhaus oder Verlängerung einer stationären Behandlung
- Bleibende oder schwerwiegende Beeinträchtigung
- Lebensbedrohlich oder zum Tode führend
- Daraus resultierende angeborene Fehlbildung
- Nach Einschätzung des behandelnden Arztes medizinisch von großer Bedeutung

Die Ärzte stellten fest, dass **35% der gemeldeten Nebenwirkungen** mit dem Studienmedikament zusammenhingen, während **65% keinen Zusammenhang aufwiesen**.

Tödliche Nebenwirkungen

7 Patienten verstarben während der Durchführung der Studie. Die Studienmedikation wurde in einem Fall einer schwerwiegenden Infektion in Verbindung mit dem Todesfall gebracht.

Häufigste Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen in dieser Studie waren COVID-19 Infektionen bei 22 (42,3%) Patienten und Blutergüsse bei 21 (40,4%) Patienten. Bei jeweils 12 (23,1%) Patienten traten Müdigkeit und Diarrhoe als Nebenwirkungen auf.

Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen

23 (44,2%) Patienten beendeten die Therapie frühzeitig, der häufigste Grund hierfür waren Nebenwirkungen.

• Neue Krebsarten (sekundäre primäre Krebsarten)

Einige behandelte Patientinnen und Patienten entwickelten zusätzlich zur CLL eine **neue Krebsart**: Es gab 13 Fälle von neuen Krebsarten, bei allen handelt es sich um nicht-melanozytären Hautkrebs, eine sehr häufige Krebserkrankung bei älteren, sowie an CLL-vorerkrankten Patienten.

Da CLL-Erkrankte im Gegensatz zu früher deutlich länger überleben, kann das Risiko, eine zweite Krebserkrankung zu entwickeln, mit der Zeit größer werden.

8 Gesamtergebnisse der klinischen Studie

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob Acalabrutinib sicher und wirksam bei gebrechlichen und älteren Patienten eingesetzt werden kann. Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.

Das Hauptziel war die Ansprechraten (Anteil an Patienten die auf die Therapie ansprachen). Dies wird in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Gesamtansprechraten

Gesamtansprechraten, N (%)	53
Kein Ansprechen	10 (18.9)
Ansprechen	43 (81.1)

81,1% der Patienten sprachen auf eine Dauertherapie mit Acalabrutinib an.

Zudem hatten nach 2 Jahren 75,6 % der Patienten noch keinen Krankheitsfortschritt erlitten (progressionsfreies Überleben), 87,8 % waren noch am Leben. 43,4% der Patienten berichteten nach 6 Monaten von einer Besserung der selbst eingeschätzten Gebrechlichkeit.

9 Kommentare zu den Ergebnissen der klinischen Prüfung

Die Studie wurde mit dem Ziel initiiert, zu untersuchen, ob eine kontinuierliche Therapie mit dem BTK-Inhibitor Acalabrutinib bei älteren und/oder gebrechlichen Patienten wirksam und sicher ist. Diese Studie konzentrierte sich besonders auf eine ältere und gebrechlichere Patientengruppe, da diese bislang in früheren klinischen Studien unterrepräsentiert war.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Großteil der Patienten auf die kontinuierliche Behandlung mit Acalabrutinib angesprochen hat. Zudem verbesserte sich die selbstberichtete Gebrechlichkeit, was vermutlich auf die Behandlung der zugrunde liegenden malignen Erkrankung zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse dieser Studie tragen zu einem besseren Verständnis der Behandlungsmöglichkeiten für ältere und/oder gebrechliche CLL-Patienten bei. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass diese Daten nur die Resultate einer einzelnen Studie widerspiegeln. Weitere Studien sind notwendig, um ein umfassenderes Bild der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Behandlungsoptionen für ältere CLL-Patienten zu gewinnen

10 Information über klinische Folgeuntersuchungen

Die DCLLSG plant aktuell die Durchführung weiterer Studien mit Fokus auf ältere/gebrechliche Patienten, um andere Therapiekombinationen zu untersuchen, insbesondere um eine zeitlich limitierte Therapie als wirksame Option zu etablieren.

11 Weiterführende Informationen

Weitere Informationen finden Sie unter: www.dclsg.com

Um mehr über diese Studie zu erfahren, besuchen Sie die folgende Website (EU-Datenbank):
<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=de&EUCT=2023-507002-14-00>

Die Ergebnisse der primären Endpunkte wurden in der Fachzeitschrift *Blood* publiziert und sind unter folgendem Link zu finden:

<https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.2025028550/547101/Acalabrutinib-treatment-for-older-80-years-old-and>

Allgemeine Informationen über klinische Studien finden Sie unter:

1. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH)

Bietet umfassende Informationen über CLL, Patientenforen und Unterstützungsmöglichkeiten
leukaemie-hilfe.de

2. Deutsche Krebshilfe

Informationen zu CLL, Behandlungsmöglichkeiten und Unterstützung für Patienten und Angehörige
krebs hilfe.de

3. Leukämie-Online

Eine Plattform für Austausch, Informationen und aktuelle Forschungsergebnisse zu verschiedenen Leukämiearten, einschließlich CLL
leukaemie-online.de

4. Onkopedia Leitlinien

Detaillierte Leitlinien zur Diagnose und Behandlung von CLL
onkopedia.de

5. Kompetenznetz Maligne Lymphome

Viele nützliche Informationen zu allen Lymphomerkrankungen, auch der CLL, zu Studien und Terminen
lymphome.de/