

**CLL10 - PROTOKOLL SYNOPSE  
ZUR PROTOKOLL VERSION 3.0 VOM 25.06.2010**

<p><b>Kurztitel</b></p> <p><b>Titel</b></p> <p><b>Vertreter des Sponsors</b></p> <p><b>Leiter der klinischen Prüfung</b></p>	<p><b>CLL10 Protokoll der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG)</b></p> <p><b>Phase III Studie einer kombinierten Immunchemotherapie von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) versus Bendamustin und Rituximab (BR) bei unbehandelten Patienten mit Chronisch Lymphatischer Leukämie</b></p> <p>Prof. Dr. Michael Hallek</p> <p>Dr. Barbara Eichhorst</p>
<p><b>Rationale</b></p>	<p>Wenngleich auch die kombinierte Chemoimmuntherapie keine kurative Behandlung der CLL darstellt, konnte innerhalb von Phase II-Studien gezeigt werden, dass moderne Immunchemotherapien (FCR) in der Erstlinienbehandlung der CLL eine hohe Zahl von molekularen Remissionen mit lang anhaltenden progressionsfreien Überlebenszeiten (PFS) induzieren. Die dreifach Kombination FCR wurde in verschiedenen Phase II Studien untersucht, eine große Phase III Studie zur Erstlinientherapie wurde von der DCLLSG durchgeführt. Die Studien zeigten eine hohe Zahl von kompletten und lang anhaltenden Remissionen. Allerdings verursacht FCR bei einer relativ hohen Prozentzahl der Patienten schwerwiegende Zytopenien während der Therapie, die zum Teil auch nach der Therapie weiter bestanden. Kombinationstherapien von Bendamustin mit Rituximab mit und ohne Mitoxantron (BR oder BMR) zeigten eine vielversprechende Wirksamkeit bei Patienten mit refraktären oder rezidierten NHL sowie bei unbehandelten und vorbehandelten CLL-Patienten. Die hauptsächlichen Nebenwirkungen dieser Behandlungsregime waren ebenfalls Zytopenien. Das Ziel dieser Phase III-Studie ist, die Nicht-Unterlegenheit der BR-Kombination im Vergleich zu der Kombination von FCR in Hinblick auf die Effektivität und der Häufigkeit der bedeutenden Nebenwirkungen wie Myelosuppression und die Rate an Infektionen bei Patienten mit bislang unbehandelter CLL.</p>
<p><b>Studienziele</b></p>	<p>Folgende Annahmen sollen überprüft werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hinsichtlich der therapeutischen Wirkung ist die BR-Therapie der FCR-Therapie nicht unterlegen.</li> <li>2. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist die BR-Therapie</li> </ol>

	sicherer als die FCR-Therapie, da BR weniger Myelosuppressionen, Infektionen und Zweitneoplasien verursacht.
Endpunkte	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressions-freies Überleben (PFS)</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dauer der Remission</li> <li>- Zeit bis zur erneuten Therapiebedürftigkeit (EFS)</li> <li>- Gesamtüberleben (OS)</li> <li>- molekulare, komplette und partielle Remissionen (MRD)</li> <li>- Ansprechraten und Überlebenszeit in biologischen Subgruppen</li> <li>- Rate an therapiebedingten Nebenwirkungen</li> <li>- Lebensqualität</li> </ul>
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 18 Jahre oder älter.</li> <li>2. bestätigte Diagnose einer B-CLL.</li> <li>3. Binet Stadium C oder behandlungsbedürftiges Stadium Binet B und A . Behandlungsbedürftigkeit wird wie folgt definiert:: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Binet Stadium B oder A mit mindestens einem der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>- B-Symptome (Nachtschweiß; Gewichtsverlust <math>\geq 10\%</math> innerhalb der letzten 6 Monate; Fieber <math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math> or <math>100.4^{\circ}\text{F}</math> für <math>\geq 2</math> Wochen ohne Zeichen einer Infektion; Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes (Fatigue)</li> <li>- Fortschreitende Lymphozytose: Lymphozytenanzahl <math>&gt; 5 \times 10^9/l</math> (Zunahme <math>&gt; 50\%</math> innerhalb von 2 Monaten oder Verdopplung der peripheren Lymphozytenzahlen innerhalb <math>&lt; 6</math> Monate)</li> <li>- Nachweis einer fortschreitenden Knochenmarkinsuffizienz durch Auftreten oder Verschlechterung von Anämie und/oder Thrombozytopenie</li> <li>- massiv, fortschreitende oder schmerzhafte Milzvergrößerung oder Hypersplenismus</li> <li>- deutlich vergrößerte Lymphknoten oder Lymphknotenpakete (<math>&gt; 10</math> cm im größten Durchmesser) oder symptomatische oder fortschreitende Lymphadenopathie</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>4. World Health Organisation Performance Status von 0-2.</li> <li>5. Lebenserwartung <math>&gt; 6</math> Monate.</li> <li>6. Ausreichende Leberfunktion definiert durch Gesamtbilirubin, AST, und ALT <math>\leq</math> das 2fache der jeweiligen Normalwerte, sofern die erhöhten Werte nicht direkt durch</li> </ol>

	<p>die CLL Erkrankung verursacht</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Bereitschaft von fertilen männlichen und weiblichen Patienten, eine sichere Methode der Empfängnisverhütung mit einem Pearl-Index &lt; 1 (wie Implantate, Spritzen, orale Kontrazeptiva in Kombination mit anderen Verhütungsmethoden, einige Spiralen, sexuelle Enthaltbarkeit oder sterilisierte Partner) für die Zeit der Behandlung und ein Minimum von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung</li> <li>8. Unterschriebene, schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>9. Patient ist a) männlich oder b) weiblich und <math>\geq 2</math> Jahre nach Beginn der Menopause oder c) weiblich und &lt; 2 Jahre nach Beginn der Menopause und Vorliegen eines negativen Serum Schwangerschaftstestes eine Woche vor der Behandlung.</li> <li>10. Negativer serologischer Hepatitis B Test, negativer test auf Hepatitis C RNA, negativer HIV Test innerhalb 6 Wochen vor Registrierung.</li> </ol>
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CIRS-Score &gt; 6 oder einem Einzelscore von 4 für eine einzelne Organklasse.</li> <li>2. Patienten mit 17p-Deletion nachgewiesen durch FISH (diese Patienten können am CLL2O oder CLL2L Protokoll der DCLLSG teilnehmen)</li> <li>3. Kreatinin Clearance &lt;70ml/min berechnet mit der modifizierten Cockcroft-Gault-Formel oder direkte Messung nach 24h-Sammelurin. Die Kreatinin Clearance wird nur bei Patienten berechnet, deren Serum Kreatinin <math>\geq 1.1</math> mg/dl ist.</li> <li>4. Jegliche frühere CLL-bedingte Chemotherapie oder Bestrahlung und/oder Behandlung mit Antikörpern, einzige Ausnahme Prednisolongabe unmittelbar vor der ersten Behandlung mit FCR oder BR wegen sehr hoher Leukozytenzahlen.</li> <li>5. Patienten, bei denen eine Progression eines aggressiveren B-Zell-Lymphoms (z.B. Richtersyndrom) aufgetreten ist.</li> <li>6. Aktive maligne behandlungsbedürftige Zweitneoplasie (mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen oder malignen Tumoren, die kurativ chirurgisch entfernt wurden oder erfolgreich behandelten Zweitneoplasien in kompletter Remission von mehr als 5 Jahren).</li> <li>7. Bekannte anaphylaktische Reaktion auf Antikörper oder die vorgeschriebenen Studienmedikation.</li> <li>8. Aktive bakterielle, virale oder Pilzinfektion.</li> <li>9. Zustand oder Verfassung des Patienten, die eine längere Gabe von oralen Kortikoiden erforderlich macht (&gt; 1 Monat).</li> <li>10. Zerebrale Dysfunktion, Geschäfts- oder Rechtsunfähigkeit.</li> <li>11. Schwangere oder Stillende, fertile Männer und Frauen die</li> </ol>

	<p>nicht bereit sind eine sichere Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden</p> <p>12. Jeder Umstand zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, der eine Beendigung der Studie oder des vorgeschriebenen Follow-ups unmöglich macht.</p> <p>13. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.</p>
Studiendesign	<p>Dies ist eine prospektive, internationale, multizentrische, unverblindete 2-armige (1:1) randomisierte Studie der Phase III. Die Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit der Chemo-Kombinationstherapie von Fludarabin und Cyclophosphamid mit der möglicherweise besser verträglichen Chemotherapie mit Bendamustin auf der Grundlage des zukünftigen Standards einer Hinzunahme von 6x Rituximab. Das Signifikanz-Niveau <math>\alpha = 0.05</math> (einseitig, mit einer Zwischenanalyse und einer Endauswertung nach der Methode von O'Brien and Fleming). Power: 80%. Berechnete Drop out-Rate: 7,5 %.</p> <p>Statistische Annahmen für die Berechnung der Größe des Patientenkollektivs: Erwartetes Progressionsfreies Überleben 2 Jahre nach FCR-Therapie = 75%. Test der Nicht-Unterlegenheit mit weniger als 7.5% Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nach BR Therapie.</p>
Studiendauer	<p>Rekrutierungsbeginn: 10/2008          Ende der Rekrutierung: 04/2012          Ende der Studie: 01/2018</p>
Anzahl der Patienten	550 Patienten (275 in jeden Arm) werden eingeschlossen
Teilnehmende Länder	Deutschland, Österreich, Schweiz, Tschechien, Dänemark
Vorphase	<p>Prednisolon 100mg p. o./Tag kann für maximal 10 Tage gegeben werden, wenn die initiale Leukozytenzahl größer als <math>100 \times 10^9/l</math> ist. Jegliche andere Vorphase-Therapie ist nicht erlaubt.</p>
Studienmedikation	<p>Insgesamt 6 Zyklen, jeder mit einer Dauer von 28 Tagen</p> <p><u>FCR-Arm:</u>          Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> i. v., Tag 1-3          Cyclophosphamid 250 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1-3,          Rituximab: 375 mg/ m<sup>2</sup> i. v on Tag 0, Zyklus 1          Rituximab: 500 mg/m<sup>2</sup> i. v. on Tag 1, Zyklus 2-6</p> <p><u>BR-Arm:</u>          Bendamustin 90mg/m<sup>2</sup> Tag 1-2          Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> Tag 0, Zyklus 1          Rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, Zyklus 2-6</p>

Begleittherapie	Premedikation: Antihistaminika, Paracetamol/Acetaminophen Prednisolon, (Allopurinol wenn klinisch angezeigt ) vor der ersten Gabe von Rituximab und darüber hinaus, wenn klinisch angezeigt
Eckdaten in Bezug auf Wirksamkeit	<p>Der primäre Endpunkt hinsichtlich der Wirksamkeit ist die Zeit ab Randomisierung bis zum Wiederauftreten der Krankheit oder Tod.</p> <p>Die sekundären Endpunkte hinsichtlich der Wirksamkeit sind folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das Gesamtüberleben und die Zeit der erneuten Therapiebedürftigkeit werden gemessen ab Randomisierung bis Tod bzw. ab Randomisierung bis jeweils Progress oder Tod oder neuer Behandlung.</li> <li>- Die Remissionsdauer ist die Zeit gemessen ab erster Dokumentation des Ansprechens bis erster Dokumentation der Progression oder des Todes.</li> <li>- Die Gesamtansprechrage enthält die Anzahl der Patienten mit kompletter Remission, kompletter Remission ohne vollständige Knochenmarkserholung. partieller Remission und Patienten, die eine MRD-Negativität aufweisen.</li> </ul>
Beurteilung der Sicherheit	Auswertungen zur Sicherheit berücksichtigen das Nebenwirkungsspektrum, klinische Laborwerte und die Erfassung der Toxizitäten mit angemessenen Untersuchungsmethoden.