

## 2. SYNOPSIS

### Aims and objectives

- Assessment of the efficacy of the study treatment in the study population in terms of response rate, progression-free survival, failure-free survival and overall survival.
- Acquisition of further data to expand the data base on the toxicity of the study treatment.
- Assessment of the efficacy of the study treatment in biological risk groups.
- Assessment of response in terms of minimal residual disease.

### Number of patients and estimated duration

Total no. of patients: 122 (~29 with 17p deletion for first-line therapy, ~29 with 17p deletion for second- or higher-line treatment, ~65 fludarabine-refractory irrespective of 17p status).

Duration for each patient: Max. 12 weeks of treatment in three 4-week cycles, then up to two years maintenance treatment.

### Patients: summary of criteria for enrolment

- CLL requiring treatment (Binet C or A/B with “active disease” according to the NCI criteria) with at least one of the following: (i) The patient's disease is refractory to a fludarabine-containing regimen, defined as no complete or partial response according to NCI criteria, or progression within 6 months after a fludarabine-containing regimen; (ii) 17p deletion is present. (N.B.: Within the framework of this trial, the term “fludarabine-refractory” is synonymous to a refractory status to any established purine analogue (i.e. pentostatin, cladribine). It also encompasses bendamustine, as this drug molecule contains both an alkylating and a purine analogue moiety. Acc. to experimental findings and clinical experience, its mechanism of action differs distinctly from that of a pure alkylator).
- Patient's age  $\geq$  18 years (either sex); written informed consent given.
- WHO/ECOG performance status 0, 1 or 2.
- Any previous chemotherapy and/or immunotherapy ended at least four weeks before study treatment; complete recovery from all such therapy.
- No more than five different previous treatment regimens.
- No major organ dysfunction (heart, lungs, kidneys, uncontrolled diabetes/hypertension).
- No active infection.
- No PLL or Richter's transformation.
- No involvement of the central nervous system.
- No active hepatitis B, hepatitis C, HIV seropositivity or cytomegalovirus viremia.
- No stem-cell transplantation (autologous or allogeneic) in the previous six months.
- No previous treatment with alemtuzumab (Exception: alemtuzumab used in a “non-therapeutic” context, i.e. administered as part of a conditioning regimen prior to SCT).
- No long-term systemic corticosteroid treatment or any systemic corticosteroid treatment in the four weeks before first study treatment.
- No additional active malignancy.
- No history of anaphylactic response to humanized antibodies
- No pregnancy or lactation.
- For fertile men and for women of childbearing potential: Adequate contraception (oral contraceptives, intrauterine device or barrier method in conjunction with spermicidal jelly).
- No drug or alcohol abuse that might lead to inability to comply with the protocol.

## Study treatment

In each four-week cycle, 30 mg alemtuzumab will be administered subcutaneously three times weekly (total of 12 doses of 30 mg alemtuzumab, in case of interruptions this may take longer than 4 weeks) with premedication (as needed) and infection prophylaxis; combined with oral dexamethasone 40 mg total dose for 4 days every two weeks; evaluation at end of cycle (i.e. after 12 doses of 30 mg alemtuzumab).

If CR (including bone marrow and imaging techniques) is documented after week 4 (12 doses of 30 mg alemtuzumab) or 8 (24 doses of 30 mg alemtuzumab), maintenance treatment with alemtuzumab or withdrawal from the study and stem cell transplantation will be instituted at this time point.

After a maximum of three four-week cycles (total of 36 doses of 30 mg alemtuzumab, in case of interruptions this may take longer than 12 weeks), maintenance treatment with alemtuzumab or withdrawal from the study and stem cell transplantation will be instituted. Maintenance treatment with alemtuzumab will continue for a maximum of two years, with evaluation every three months, unless there is PD.

## German translation of the Synopsis:

### Fragestellung und Studienziele

- Bewertung der Wirksamkeit der Studientherapie in der Studienpopulation hinsichtlich Ansprechrate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben.
- Erhebung weiterer Daten zwecks Erweiterung der Toxizitätsdatenbank für die Studientherapie.
- Bewertung der Wirksamkeit der Studientherapie in biologischen Risikogruppen.
- Bewertung des Ansprechens anhand minimaler Resterkrankung.

### Patientenzahl und geschätzte Dauer

Einschluß von insgesamt 122 Patienten: ~29 Patienten mit 17p-Deletion in Primärtherapie, ~29 Patienten mit 17p-Deletion in sekundär- oder höherer Therapielinie, ~65 Fludarabin-refraktäre Patienten ungeachtet des 17p-Status.

Therapiedauer: Max. 12 Wochen Behandlung in 3 Zyklen von je 4 Wochen; danach bis zu 2 Jahre Erhaltungstherapie.

### Patienten: Zusammenfassung der Ein- und Ausschlußkriterien

- Behandlungsbedürftige CLL (Binet C oder A/B mit "active disease" gemäß NCI-Kriterien) mit mindestens einem der folgenden Charakteristika: (i) Die Erkrankung ist refraktär gegenüber Fludarabin-haltiger Therapie (Definition: Keine komplette oder partielle Remission gemäß NCI-Kriterien, oder Progression innerhalb 6 Monate nach einer beliebigen Fludarabin-haltigen Therapie; (ii) 17p-Deletion liegt vor. (N.B. „Refraktär gegenüber früherer Fludarabin-haltiger Therapie“ ist im Rahmen dieses Protokolls immer gleichbedeutend mit „refraktär gegenüber Purinanaloga“, d.h. auch gegenüber Pentostatin oder Cladribine. Die Definition beinhaltet auch Bendamustin, da diese Substanz als Hybrid aus Alkylanz und Purin-Analogon zu sehen ist).
- Alter  $\geq$  18 Jahre (beide Geschlechter); schriftliche Einwilligung nach Aufklärung.
- WHO/ECOG Performance Status 0, 1 oder 2.

- Abschluß etwaiger früherer Chemotherapie und/oder Immuntherapie mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung; vollständige Erholung von früherer Therapie.
- Maximal 5 verschiedene frühere Therapieregime.
- Keine erhebliche Einschränkung von Organfunktionen (Herz, Lunge, Niere, unkontrollierte Diabetes/Hypertonie).
- Keine aktive Infektion.
- Keine PLL oder Richter-Transformation.
- Kein Befall des zentralen Nervensystems.
- Keine aktive Hepatitis B, Hepatitis C, HIV-Seropositivität oder Cytomegalovirus-Virämie.
- Keine Stammzellentransplantation (autolog oder allogene) innerhalb der vorigen 6 Monate.
- Keine frühere Therapie mit Alemtuzumab (außer in Konditionierungsregimen vor SCT) .
- Keine langfristige systemische Behandlung mit Corticosteroiden; keine systemische Corticosteroidbehandlung innerhalb der 4 Wochen vor Beginn der Studientherapie.
- Keine zusätzliche aktive Tumorerkrankung.
- Keine Vorgeschichte einer Anaphylaxie auf humanisierte Antikörper.
- Schwangere bzw. stillende Frauen werden ausgeschlossen.
- Bei zeugungsfähigen Männern bzw. gebärfähigen Frauen: Adäquate Kontrazeption (orale Kontrazeptiva, Spirale oder Barriere-Methode zusammen mit Spermizid).
- Kein Drogen- oder Alkoholmißbrauch, der den Patienten außer Stand setzen könnte, den Prüfplan einzuhalten.

### **Behandlungsplan: Zusammenfassung**

Während jedes 4-wöchigen Zyklus wird 30 mg Alemtuzumab subkutan dreimal wöchentlich verabreicht (insgesamt 12 Gaben von 30 mg Alemtuzumab; bei Unterbrechung kann der Zyklus länger als 4 Wochen dauern); Prämedikation nach Bedarf sowie Infektionsprophylaxe; orales Dexamethason in einer Gesamtdosis von 40 mg an je 4 Tagen in jeder 2. Woche; Bewertung am Ende des Zyklus (d.h., nach 12 Gaben von 30 mg Alemtuzumab).

Bei kompletter Remission (inklusive Knochenmarkhistologie und bildgebenden Verfahren) nach Woche 4 (12 Gaben von 30 mg Alemtuzumab) oder Woche 8 (24 Gaben von 30 mg Alemtuzumab), Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab oder Ausschluß aus der Studie mit anschließender Stammzellentransplantation.

Nach höchstens drei 4-wöchigen Zyklen (insgesamt 36 Gaben von 30 mg Alemtuzumab; bei Unterbrechung kann dies länger als 12 Wochen dauern), Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab oder Ausschluß aus der Studie mit anschließender Stammzellentransplantation. Die Erhaltungstherapie mit Alemtuzumab wird maximal 2 Jahre dauern; Bewertung alle 3 Monate, außer bei Progression.

## **3. INTRODUCTION AND BACKGROUND**

### **3.1 Chronic lymphocytic leukemia (CLL)**

With an annual incidence of around three cases per 100,000 of the population, CLL is the most common leukemia among adults in the Western world (Rozman and Montserrat, 1995; Cheson *et al.*, 1996). The stage of disease is of major prognostic importance (Rai *et al.*, 1975; Binet *et al.*, 1981). Apart from the clinical risk assessment, biological factors have been found that allow the prediction of the course of disease. Among these prognostic factors are the serum values  $\beta$ -2-microglobulin, thymidine kinase and sCD23, and also genetic factors