

SYNOPSIS ZUM CLLR3-STUDIENPROTOKOLL

EINE PROSPEKTIVE, MULTIZENTRISCHE, PHASE-II STUDIE ZUR BEURTEILUNG DER EFFEKTIVITÄT
UND SICHERHEIT VON BENDAMUSTIN + GA101 (BG) BEI PATIENTEN MIT REZIDIERTER CLL
GEFOLGT VON EINER GA101-ERHALTUNGSTHERAPIE FÜR PATIENTEN MIT THERAPIEANSPRECHEN

Sponsor:
Städtisches Klinikum München GmbH
Thalkirchner Str. 48
80337 München

Leiter der klinischen Prüfung:
Prof. Dr. med. Clemens-M. Wendtner
Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1
80804 München

Studienprotokollcode: CLLR3

EudraCT Nummer: 2013-001088-22

Version 6.1 vom 22. August 2016

Protocol Committee

T. Annolleck, Cologne
J. Bahlo, Cologne
M. Bergmann, Munich
S. Böttcher, Kiel
P. Cramer, Cologne
A. Engelke, Cologne
B. Eichhorst, Cologne
A. Fink, Cologne
K. Fischer, Cologne
V. Goede, Cologne

M. Hallek, Cologne
A. Hönig, Cologne
M. Kneba, Kiel
K. Kreuzer, Cologne
N. Kutsch, Cologne
P. Langerbeins, Cologne
A. Seitz, Munich
S. Stilgenbauer, Ulm
I. Stodden, Cologne
C.-M. Wendtner, Munich

Sponsor:	<p>Städtisches Klinikum München GmbH Thalkirchner Str. 48 80337 München Deutschland</p> <p>Sponsorvertreter: Prof. Dr. med. Clemens-M. Wendtner (Leiter der klinischen Prüfung (LKP)) Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin Klinikum Schwabing Kölner Platz 1 80804 München Deutschland</p>
Leiter der klinischen Prüfung:	Siehe oben
Koordinierende Studienärzte:	<p>Dr. med. Nadine Kutsch Dr. med. Kirsten Fischer</p>
Titel der klinischen Studie:	Eine prospektive, multizentrische, Phase-II Studie zur Beurteilung der Effektivität und Sicherheit von Bendamustin + GA101 (BG) bei Patienten mit rezidivierter CLL gefolgt von einer GA101-Erhaltungstherapie für Patienten mit Therapieansprechen
Indikation:	Physisch fitte Patienten mit rezidivierter CLL
Phase:	Phase-II Studie

Studientyp, Studiendesign, Methodik:	Prospektive, multizentrische Phase-II Studie; unverblindet
Anzahl der Patienten:	<p>Ursprünglich war geplant ca. 50 geeignete Patienten [FC + GA101 (FCG) und B + GA101 (BG)] (Gesamt: ~100 Patienten) pro Therapiearm in die Studie einzuschließen.</p> <p>Darauffolgende Anpassung der Stichprobengröße: Die Rekrutierung der FCG-Kohorte wurde nach Randomisierung von 9 Patienten in den FCG-Arm und 9 Patienten in den BG-Arm beendet. Die Rekrutierung der BG-Kohorte wird mit einem nicht-randomisierten, ein-armigen Design fortgesetzt, bis 50 Patienten eingeschlossen wurden (also Einschluss von weiteren 41 Patienten). Es werden also insgesamt 59 Patienten in die Studie eingeschlossen.</p>
Rationale:	<p>Der Typ II anti-CD20 Antikörper GA101 hat in der Monotherapie eine hohe Wirksamkeit (ORR 62%) sowie eine gute Verträglichkeit bei bereits vortherapierten CLL-Patienten gezeigt¹.</p> <p>Zusätzlich konnte die Effektivität der Immunchemotherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) bei Patienten mit rezidivierender und refraktärer CLL nachgewiesen werden².</p> <p>Neben FCR zeigt die Kombination aus Bendamustin und Rituximab (BR) eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit sowohl refraktärer als auch noch unbehandelter CLL^{3,4}.</p> <p>In präklinischen Studien hat sich GA101, ein mittels Glykoengineering hergestellter, humanisierter Typ II anti-CD20-Antikörper, im Vergleich zu Typ I - Antikörpern als effizienter erwiesen⁵⁻⁷.</p> <p>Daher könnte eine Kombinationstherapie aus FC + GA101</p>

(FCG) oder B + GA101 (BG) das Therapieansprechen bei Patienten mit rezidivierter CLL noch weiter verbessern. Die CLLR3-Studie wurde konzipiert, um die Effizienz und Sicherheit beider Immunchemotherapien als Induktion gefolgt von einer zusätzlichen GA101-Erhaltungstherapie für Patienten mit Therapieansprechen zu untersuchen zu beurteilen und zu vergleichen.

Die Rekrutierung der FCG-Kohorte wurde im Verlauf der Studie vorläufig beendet. Deswegen verfolgt die CLLR3-Studie das Ziel die Effizienz und Sicherheit bei einer Induktionstherapie mit BG gefolgt von einer zusätzlichen GA101-Erhaltungstherapie für Patienten mit Therapieansprechen zu untersuchen.

Studienziele:

Primäres Studienziel:

- Beurteilung der Effektivität von Bendamustin plus GA101 (BG), bei Patienten mit rezidivierter CLL.

Sekundäre Studienziele:

- Beurteilung der Sicherheit von Bendamustin plus GA101 (BG), bei Patienten mit rezidivierter CLL gefolgt von einer GA101-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Therapieansprechen.
- Überprüfung der Durchführbarkeit einer Erhaltungstherapie mit GA101 nach einer Induktion mit Bendamustin plus GA101 (BG) für Patienten mit Therapieansprechen.

Studienendpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) definiert als bestes Therapieansprechen bis

einschließlich der Follow-up 2- Untersuchung (6 Monate nach dem Final Restaging), definiert als der prozentuale Anteil an Patienten, die eine CR/ CRi, clinical CR/ CRi oder eine nPR/ PR als bestes Ansprechen erreichen, bezüglich der entsprechenden Population (= Anzahl an Patienten mit dem besten Ansprechen CR/ CRi, clinical CR/ CRi, nPR/ PR geteilt durch die Anzahl der entsprechenden Patientenpopulation)

Sekundäre Endpunkte:

- Level der minimalen Resterkrankung (MRD) während der Induktions- und Erhaltungstherapie
- Progressionsfreies Überleben (Progression free survival, PFS)
- Ereignisfreies Überleben (Event-free survival, EFS)
- Gesamtüberleben (Overall survival, OS)
- Gesamtansprechen auf die Erhaltungstherapie
- Dauer des Ansprechens bei Patienten mit CR/ CRi, clinical CR/ CRi oder nPR/ PR
- Zeit bis zur nächsten antileukämischen Therapie
- Gesamtansprechrates in biologisch definierten Risikogruppen
- Komplette Ansprechrates (Complete response rate)
- Sicherheitsparameter während der Induktions- und Erhaltungstherapie [Art, Häufigkeit und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (Adverse Events, AEs), unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI), sowie Zusammenhang der AEs mit

der Studientherapie]

- Evaluation der Beziehung zwischen verschiedenen Ausgangsmarkern und klinischen Endpunkten
- Evaluation der Patienten in dem frühzeitig geschlossenem FCG-Arm in Bezug auf Effektivitäts- und Sicherheitsparameter

Bewertungskriterien:

Effizienz:

- Lymphknoten-, Milz- und Lebergröße ermittelt durch körperliche Untersuchung
- Großes Blutbild
- Periphere Blutprobe für die Zytogenetik
- Durchflusszytometrie zur Untersuchung der minimalen Resterkrankung (MRD) im peripheren Blut
- Knochenmarkspirat/-biopsie für Standard-Histopathologie
- Bildgebende Verfahren (Ultraschall, Röntgen-Thorax, CT [nur wenn klinisch indiziert])
- ECOG-Leistungsstatus
- Beurteilung des Allgemeinzustandes (genaue Definition siehe Protokoll unter Punkt 5.5. *Indications for initiation of treatment*)
- Überlebensstatus
- Erfassung des Starts und der Art der nächsten antileukämischen Therapie
- Erhebung von verschiedenen Subgruppen-

Charakteristika wie z.B. CIRS

Sicherheit:

- Vitalzeichen
- Laboruntersuchungen
- Begleitmedikation
- Adverse Events (AEs) gemäß NCI CTCAE Version 4

Zielpopulation:

Patienten müssen folgende Kriterien erfüllen:

Einschlusskriterien

1. Diagnose einer behandlungsbedürftigen CLL gemäß den aktualisierten iwCLL Richtlinien⁸
2. Patienten mit rezidivierter CLL nach mindestens einer und maximal drei vorangegangenen Therapien
3. Medizinisch fitte Patienten ohne relevante Komorbidität, definiert als CIRS ≤ 6 (<4 Punkte insgesamt für eine Organkategorie)
4. ECOG-Leistungsstatus von 0 - 2
5. Hämatologische Parameter innerhalb folgender Grenzwerte, außer die Zytopenie ist bedingt durch die Grunderkrankung, d.h. es gibt keinen Hinweis auf eine zusätzliche Knochenmarksdysfunktion (z.B. myelodysplastisches Syndrom [MDS], hypoplastisches Knochenmark aufgrund von Toxizität der vorangegangenen Therapie):
 - a. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/l$
 - b. Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ mindestens 7 Tage nach der letzten Transfusion

6. Kreatinin-Clearance >60 ml/min, berechnet nach der modifizierten Formel von Cockcroft und Gault oder direkt im 24h- Sammelurin gemessen
7. Adäquate Leberfunktion: Gesamt-Bilirubin, ALT und AST \leq des 2-Fachen des oberen Normwertes, falls nicht direkt auf die CLL des Patienten zurückführbar
8. Negative Hepatitis B Serologie (d.h. HBsAg negativ und anti-HBc negativ; Patienten, die anti-HBc-positiv sind, dürfen in die Studie eingeschlossen werden, wenn die PCR für die HBV-DNA negativ ausfällt); negativer Test auf Hepatitis C - RNA; negativer HIV-Test innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studieneinschluss
9. 18 Jahre alt oder älter
10. Lebenserwartung >6 Monate
11. Der Patient muss fähig und willens sein, die schriftliche Einverständniserklärung zu unterzeichnen und den im Studienprotokoll beschriebenen Prozeduren nachzukommen

Ausschlusskriterien

1. Erkannte del(17p) oder TP53 Mutation
2. FCR/BR refraktär
3. Transformation der CLL in ein aggressives NHL (Richter-Transformation)
4. Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)
5. Beweis einer signifikanten unkontrollierten Begleiterkrankung
6. Schwerwiegende Operation < 30 Tage vor Start der

Therapie

7. Dekompensierte hämolytische Anämie 28 Tage vor Screening
8. Hämorrhagische Cystitis 28 Tage vor Screening
9. Patienten mit einer bestätigten PML in der Vorgeschichte
10. Vorherige Therapie mit GA101
11. Aktive, behandlungsbedürftige, maligne Zweit-erkrankung mit Ausnahme von unten gelisteten Punkten (a-d) und wenn der Patient sich von den akuten Nebenwirkungen als Folge der deswegen vorangegangenen Therapie erholt hat:
 - a. Malignome, welche mit kurativer Intention behandelt wurden und die seit ≥ 2 Jahren vor Registrierung keine Krankheitsaktivität mehr gezeigt haben.
 - b. Adäquat therapierter Hautkrebs mit Ausnahme von Melanomen oder Lentigo Maligna ohne Zeichen von Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt des Screenings.
 - c. Adäquat therapiertes Cervixkarzinom in situ ohne Zeichen von Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt des Screenings.
 - d. Chirurgisch adäquat therapiertes, hoch-differenziertes und im Frühstadium lokalisiertes Prostatakarzinom ohne Zeichen von Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt des Screenings.

12. Behandlung mit den Prüfpräparaten oder einer entsprechenden Krebstherapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Registrierung.
13. Aktive Infektionen, die einer systemischen Behandlung bedürfen
14. Schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf humanisierte oder murine monoklonale Antikörper in der Vorgeschichte und/oder bekannte Überempfindlichkeit auf eines der Bestandteile des Produktes.
15. Überempfindlichkeit gegen Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin, GA101 und/oder gegen andere Bestandteile wie z.B. Mannitol.
16. Vorliegen einer individuellen Organ-/Systemschädigung von 4 gemessen mit dem CIRSScore, welche die Möglichkeit limitiert, eine intensive CLL-Behandlung zu erhalten
17. Geschäftsunfähigkeit
18. Schwangere oder stillende Frauen
19. Zeugungsfähige Männer oder gebärfähige Frauen, außer:
 - a. Im Falle einer chirurgischen Sterilisation oder ≥ 2 Jahre nach Eintreten der Menopause
 - b. Bereitschaft zur Anwendung einer sicheren Methode der Empfängnisverhütung (Pearl Index < 1), wie im Protokoll unter Punkt 4.2.2 *Ausschlusskriterien* aufgeführt, während der Studienbehandlung und 12 Monate nach

Beendigung der Studienbehandlung

20. Impfung mit einem Lebendimpfstoff bis zu 28 Tage vor Screening
21. Teilnahme an anderen klinischen Studien welche die Studienmedikation beeinträchtigen würde
22. Gefängnisinsassen oder Personen, die auf behördliche oder richterliche Anweisung institutionalisiert sind
23. Personen, die vom Sponsor oder Prüfer in irgendeiner Form abhängig sind

Prüfmedikation (Investigational medicinal product (IMP)): Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin, Obinutuzumab (GA101)

Lieferung der Studienmedikation: Als nicht zugelassenes Medikament bzw. nicht zugelassenes Medikament in dieser Patientenpopulation, wird GA101 von Roche bzw. Bendamustin von Mundipharma während dieser Studie zur Verfügung gestellt. Fludarabin und Cyclophosphamid werden als kommerziell erhältliche Präparate eingesetzt.

Dosis und Verabreichung der Studienmedikation: **Induktion:**
FCG Regime:

- GA101 i.v. Infusion:
Die erste GA101-Gabe in Zyklus 1 kann komplett (1000 mg) am ersten Tag verabreicht werden, wenn die ersten 100 mg gut vertragen wurden, oder über zwei aufeinanderfolgende Tage verteilt werden (100 mg am ersten Tag, die restlichen 900 mg am darauffolgenden Tag).

Zyklus 1	Tag 1	100 mg
	Tag (1 oder) 2	900 mg
	Tag 8	1000 mg
	Tag 15	1000 mg
Zyklus 2 - 6	Tag 1	1000 mg

- Fludarabin i.v. Infusion 25 mg/m² alle 28 Tage, an Tag 3-5 in Zyklus 1 oder Tag 2-4 wenn GA101 am Tag 1 komplett verabreicht wurde, bzw. an Tag 2-4 in Zyklus 2-6

Zyklus 1	Tag (2 oder) 3	25 mg/m ²
	Tag (3 oder) 4	25 mg/m ²
	Tag (4 oder) 5	25 mg/m ²
Zyklus 2 – 6	Tag 2	25 mg/m ²
	Tag 3	25 mg/m ²
	Tag 4	25 mg/m ²

- Cyclophosphamid i.v. Infusion 250 mg/m² alle 28 Tage, an Tag 3-5 oder Tag 2-4 wenn GA101 am Tag 1 komplett verabreicht wurde, bzw. an Tag 2-4 in Zyklus 2-6

Zyklus 1	Tag (2 oder) 3	250 mg/m ²
	Tag (3 oder) 4	250 mg/m ²
	Tag (4 oder) 5	250 mg/m ²
Zyklus 2-6	Tag 2	250 mg/m ²
	Tag 3	250 mg/m ²
	Tag 4	250 mg/m ²

BG Regime:

- GA101 i.v. Infusion:

Die erste GA101-Gabe in Zyklus 1 kann komplett (1000 mg) am ersten Tag verabreicht werden, wenn die ersten 100 mg gut vertragen wurden, oder über zwei aufeinanderfolgende Tage verteilt werden (100 mg am ersten Tag, die restlichen 900 mg am darauffolgenden Tag).

Zyklus 1	Tag 1	100 mg
	Tag (1 oder) 2	900 mg
	Tag 8	1000 mg
	Tag 15	1000 mg
Cycle 2 - 6	Tag 1	1000 mg

- Bendamustin i.v. Infusion 70 mg/m² alle 28 Tage, an Tag 3-4 oder Tag 2-3 wenn GA101 am Tag 1 komplett verabreicht wurde in Zyklus 1, bzw. an Tag 2-3 in Zyklus 2-6

Zyklus 1	Tag (2 oder) 3	70 mg/m ²
	Tag (3 oder) 4	70 mg/m ²
Zyklus 2-6	Tag 2	70 mg/m ²
	Tag 3	70 mg/m ²

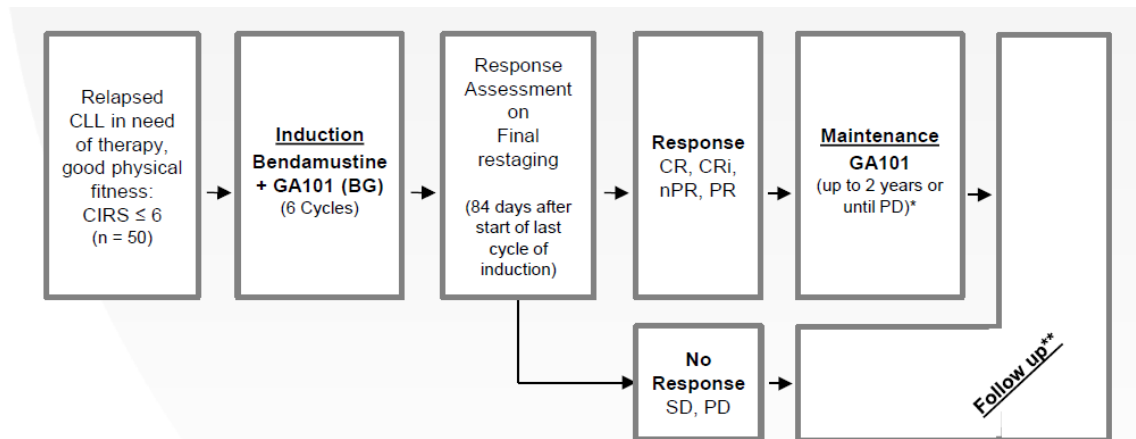
Erhaltungstherapie:

Nach maximal 6 Zyklen FCG oder BG wird für Patienten, die auf die Therapie ansprechen (CR/ CRi, clinical CR/ CRi, nPR/ PR), nach dem Final Restaging (84 Tage nach der ersten Dosis des letzten verabreichten Zyklus der Induktionstherapie) eine Erhaltungstherapie mit GA101 initiiert:

- GA101 1000 mg (absolute Dosis) i.v. Infusion, alle 84 Tage, ab dem Final Restaging (84 Tage nach der ersten Dosis des letzten verabreichten Zyklus der Induktionstherapie) wird fortgeführt bis zum

Progress oder bis maximal 2 Jahre, wenn der Patient nicht progredient wird.

Behandlungsplan:



CR = complete remission, CRi = CR with incomplete marrow recovery, nPR = nodular partial remission, PR = partial remission,
SD = stable disease, PD = progressive disease

**1000mg iv every three months (84 days)

** until death, up to 48 months after final restaging (incl. maintenance) or withdrawal of consent from study whichever occurs first

Behandlungsdauer:

Maximal 6 Zyklen FCG oder BG werden verabreicht; jeder Zyklus hat eine Dauer von jeweils 28 Tagen, außer die Gabe verzögert sich.

Das Therapieansprechen wird nach 3 Zyklen vor Tag 1 des 4. Zyklus (Interim Staging), 28 Tage nach der ersten Dosis des letzten verabreichten Zyklus der Induktionstherapie (Initial Response) und 84 Tage nach der ersten Dosis des letzten verabreichten Zyklus der Induktionstherapie (Final Restaging) bewertet, von da an in den Follow-up Visiten (Follow up 1, 2, 3 etc.) bis zum Progress. Danach erfolgt alle drei Monate die Dokumentation des Überlebens und neuer CLL-Therapien.

Basierend auf der Responsebewertung beim Final Restaging wird die Erhaltungstherapie mit GA101 alle 3 Monate (84 Tage) für Patienten mit Therapieansprechen (CR/ CRi, clinical CR/

CRi, nPR/ PR) begonnen. Die Erhaltung beginnt beim Final Restaging und wird fortgeführt bis zum Progress oder bis zu maximal 2 Jahren, sollte in dieser Zeit kein Progress auftreten (außer die Erhaltungstherapie wird durch intolerable Toxizität abgebrochen).

Patienten werden nachbeobachtet bis zum Tod oder bis zu 48 Monaten nach dem Final Restaging, je nachdem, was zuerst eintritt. Danach werden die Patienten als „End of Study“ gewertet.

Das Ende der klinischen Studie ist definiert als 60 Monate nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde.

Langzeitnachbeobachtung nach Studienende:

Um eine langfristige Nachbeobachtung zu ermöglichen, wird der Patient zusätzlich vor der Rekrutierung über die Wichtigkeit einer Langzeitnachbeobachtung aufgeklärt und um sein Einverständnis zur Teilnahme am Register der DCLLSG gebeten. Für Patienten, die ihr schriftliches Einverständnis zum Register geben, werden Daten über das Gesamtüberleben, Sekundärmalignome und -krankheiten, weitere Therapien und den Krankheitsverlauf gesammelt. Im nicht-interventionellen Register der DCLLSG wird die Nachbeobachtung nach Beobachtungsende innerhalb der CLLR3-Studie fortgeführt.

Studienabbruch:

Jegliche Entscheidung über einen vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie wird vom Sponsor im Einvernehmen mit behördlichen und ethischen Prinzipien getroffen. Die Sicherheit und Toxizität wird über die gesamte Laufzeit der Studie kontinuierlich überwacht.

Kriterien für einen Abbruch der gesamten Studie sind:

- Neue Sicherheitsbedenken, welche sich aus dieser oder jeder anderen Studie ergeben und das aktuelle

Nutzen-/ Risikoverhältnis ändern würden. Dies beinhaltet, dass jedes tödliche SAE an den LKP zur Evaluation des Nutzen/ -Risikoverhältnisses weitergeleitet wird.

- Jeder andere Faktor, welcher der Sponsor als adäquaten Grund sieht, die Studie im Ganzen zu beenden.

Statistische Methoden:

Die Analyse des primären Endpunktes wird basierend auf der Intention-to-Treat (ITT) - Population, bestehend aus allen eingeschlossenen Patienten des BG-Armes, durchgeführt. Zusätzlich wird für eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes eine Per-Protocol (PP) - Population definiert. Diese Per-Protocol-Population schließt alle eingeschlossenen Patienten ein, welche für das Ansprechen beurteilt werden können, also Patienten die mindestens eine Dosis der Studientherapie erhalten haben (es sei denn, sie erleiden zuvor einen Progress oder versterben), alle Einschlusskriterien ohne bekannte, schwere Protokollverletzung erfüllen, und beim Screening eine beurteilbare Untersuchung ihrer Krankheit und mind. eine beurteilbare Untersuchung der Krankheit im Anschluss an das Screening hatten.

Die Wirksamkeit von BG wird bestätigt, wenn die Gesamtansprechrates (ORR) mindestens 80% (Ansprechrates eines aktiven Regimes) beträgt und wird als nicht effektiv bewertet, wenn die ORR 60% oder weniger beträgt (ORR eines unattraktiven Regimes). Die Gesamtansprechrates wird mit dem zwei-seitigen 95% Konfidenzintervall nach der Clopper-Pearson-Methode geschätzt.

Alle 9 Patienten, welche bereits FCG vor der Schließung des Armes erhalten haben, werden unabhängig vom BG-Arm auf

Effizienz und Sicherheitsparametern berichtet. Es handelt sich hierbei lediglich um eine deskriptive Analyse.

Fallzahlberechnung:

Grundlage für die Fallzahlberechnung dieser Studie war der primäre Endpunkt (ORR). Ursprünglich war geplant die primäre Wirksamkeitsanalyse der Induktionsbehandlung mit FCG und BG mit einem einstufigen Phase-II-Design durchzuführen. Folgende Annahmen wurden für diese Studie getroffen:

Es wird angenommen, dass die Gesamtansprechrates (ORR) für beide Arme 60% ist, mit einer entsprechenden Nullhypothese von $H_0: ORR \leq 60\%$.

Erwartet wird eine Verbesserung dieser Rate auf 80% für beide Studienarme. Der Fehler 1. Art soll $\alpha = 5\%$ betragen und definiert die Möglichkeit, dass die Induktion mit FCG/ BG weiter untersucht wird, obwohl die eigentliche ORR 60% oder weniger beträgt. Der Fehler 2. Art beschreibt die Möglichkeit, dass eine effektive Therapie nicht weiter untersucht wird. Der Fehler 2. Art sollte einen Wert von $\beta = 20\%$ nicht überschreiten, sodass angestrebt wird, eine Power von $(1 - \beta) = 80\%$ einzuhalten.

Gemäß dieser Studien-Annahmen wird ein zwei-seitiger Binomialtest mit einem Signifikanzlevel von 5% eine Power von 80% einhalten, um bei einer Fallzahl von 42 Patienten in jedem Studienarm die angestrebte Verbesserung der ORR von 60% auf 80% nachzuweisen.

Um eine Fallzahl von 42 Patienten zu gewährleisten, wird eine Drop-out Rate von ca. 10 – 20 % angenommen. Dies bedeutet, dass für jeden Arm 50 Patienten rekrutiert werden müssen (insgesamt 100 Patienten).

Im Verlauf der Studie wurde beschlossen die Stichprobengroße anzupassen: Die Rekrutierung der FCG-Kohorte wurde nach Randomisierung von 9 Patienten in den FCG-Arm und 9 Patienten in den BG-Arm beendet. Die Rekrutierung der BG-Kohorte wird mit einem nicht-randomisierten, ein-armigen Design fortgesetzt, bis 50 Patienten eingeschlossen wurden (also Einschluss von weiteren 41 Patienten). Die Fallzahlberechnung wurde mit Hilfe von EAST 5 und Binomialtabellen durchgeführt.

Studiendauer:	Geplanter Start der Rekrutierung	Q4/2014
	Geplantes Ende der Rekrutierung	Q4/2018
	Ende der klinischen Studie	Q4/2023

Statistik:	Dr. Dipl.- Math. Jasmin Bahlo Studienzentrale der DCLLSG Klinik I für Innere Medizin Universitätsklinikum Köln Kerpener Str. 62 50924 Köln Köln
------------	---

Übereinstimmung mit GCP:	Die Studie wird entsprechend der zugelassenen Protokollversion und in Übereinstimmung mit der international anerkannten Guten Klinischen Praxis, wie in den ICH-GCP - Richtlinien festgehalten, durchgeführt.
--------------------------	---

I. Literatur

1. Morschhauser F, Cartron G, Lamy T, et al. Phase I Study of RO5072759 (GA101) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114.
2. Robak T. Recent progress in the management of chronic lymphocytic leukemia. Cancer treatment reviews 2007;33:710-28.
3. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2012;30:3209-16.
4. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011;29:3559-66.
5. Dalle S, Reslan L, Besseyre de Horts T, et al. Preclinical studies on the mechanism of action and the anti-lymphoma activity of the novel anti-CD20 antibody GA101. Molecular cancer therapeutics 2011;10:178-85.
6. Mossner E, Brunker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. Blood 2010;115:4393-402.
7. Patz M, Isaeva P, Forcob N, et al. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. British journal of haematology 2011;152:295-306.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56.