

Phase-III-Studie zur Effektivität der autologen Stammzelltransplantation in der Rezidivtherapie der chronischen lymphatischen Leukämie

- CLL3R-Protokoll der Deutschen CLL-Studiengruppe in Zusammenarbeit mit der EBMT -

SYNOPSIS

Art der Studie

Offene, prospektiv **randomisierte**, multizentrische **Phase-III-Studie**. Die CLL3R-Studie stellt den deutschen Teil einer europäischen Studie zur randomisierten Prüfung des Stellenwertes der ASCT in der Therapie der CLL dar.

Primäre Studienziele

Ereignisfreies Überleben nach Randomisation: ASCT im Vergleich zum Standardvorgehen (=wait & watch). Ereignis = Tod oder Progression. Progression = Entstehen neuer Läsionen oder Zunahme vorbestehender Läsionen um >50%. Gezeigt werden soll eine Verbesserung des 5y-EFS von <30% auf 50%, Power 90%.

Sekundäre Studienziele (* = CLL3R-spezifische Studienziele)

- Gesamtüberleben
- Zeit bis zum Therapieversagen (= Zeit bis zur erneuten Therapiebedürftigkeit)
- Toxizität und Durchführbarkeit der ASCT in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihres Einsatzes
- Lebensqualität mit/ohne ASCT*
- Qualitative und quantitative Analyse sowie prognostische Bedeutung des molekularen Ansprechens*
- Zytogenetische Subgruppenanalyse*
- Standardisierter Vergleich zu ASCT als Teil der Primärtherapie (CLL3-Studie)*
- Standardisierter Vergleich zu intensivierter konventioneller Rezidivtherapie (CLL6-Studie)*

Patientenzahl und Studiendauer

300 Patienten; Rekrutierungszeitraum ≤ 48 Monate. In Deutschland kann mit >20 Patienten pro Jahr gerechnet werden (= Rezidive aus CLL4 und Patienten mit Rezidiv nach Therapie außerhalb der DCLLSG-Studien, die für eine SCT qualifizieren)

Einschlußkriterien

Patienten mit (rezidivierter) B-CLL in **Remission*** sowie

- Alter 18-65 Jahre
- Allgemeinzustand nach ECOG-Kriterien 0-1
- keine Einschränkung wesentlicher Organfunktionen
- schriftliche Einverständniserklärung

(* Frührezidive nach CLL4/Fludarabin-haltiger Primärtherapie dürften diesen Status nur selten erreichen und sollten eher einem allogenen Therapieansatz zugeführt werden (=CLL3X-Protokoll der DCLLSG/EBMT))

Behandlungsplan

1. Nach Erreichen einer Remission (VGPR/CR gemäß NIH sowie periphere Lymphozytenzahl $\leq 10 \times 10^9/l$) durch freigestellte Standardchemotherapie (empfohlen bei Vortherapie mit F/FC: CHOP; bei Vortherapie mit Alkylanz: F/FC): **Randomisierung ASCT vs. W&W**
2. **PBSC-Mobilisierung in beiden Armen:** ASCT: Dexa-BEAM+G-CSF; W&W: CY3+G-CSF.
3. **Sammeln peripherer Blutstammzellen** und fakultative ex-vivo B-Zell-Depletion des Transplantates ($>2 \times 10^6/kg$ CD34+ Zellen im B-Zell-depletierten Endprodukt plus $>2 \times 10^6/kg$ CD34+ Zellen ungepurgt als Backup).
4. ASCT-Arm: **Hochdosistherapie** (TBI/CY) und Stammzellreinfusion.
5. **Nachuntersuchungen für beide Arme:** Infektions-, Toxizitäts- und QOL-Anamnese, physikalische Untersuchung, Blutbild, Immunphänotypisierung und molekulargenetische Untersuchung alle 4 Monate nach Abschluß der jeweiligen Therapie bis zum Erreichen des primären Endpunkts. Bei der ersten Untersuchung zusätzlich zytologische, histomorphologische, immunphänotypische und molekulargenetische Analyse einer KM-Biopsie.
6. **Rezidiv/Progreß** im ASCT-Arm: Therapie freigestellt. Rezidiv im W&W-Arm: Frühzeitige ASCT anstreben (nicht bis zur Therapiebedürftigkeit abwarten!). Remissionsinduktion z.B. mit Dexa-BEAM.

Randomisation, Datenverwaltung und klinische Betreuung:

- Meldung der Patienten und Randomisierungsersuchen über die Studienzentrale der DCLLSG in München:

Studienzentrale der CLL-Studien
Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität
Feodor-Lynen-Str. 25
81377 München
Tel: 089-2180-6774
Fax: 089-2180-6797
E mail: CLLSTUDIE@LRZ.UNI-muenchen.de

- Das Studienzentrale leitet die Meldung an das zentrale EBMT-Randomisierungsbüro (CTSU, Oxford), welches die Randomisierung anhand einer DCLLSG-spezifischen Randomisierungsliste vornimmt.
- Mitteilung des Randomisierungsergebnisses an das behandelnde Zentrum durch die Studienzentrale
- Dokubögen werden vom behandelnden Zentrum der Studienzentrale zugeleitet, von wo aus der Datentransfer an das EBMT Data Center in Leiden erfolgt.
- Klinische Betreuung und Studienleitung für den Bereich der DCLLSG:

PD Dr. P. Dreger
Abteilung Hämatologie
AK St. Georg
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg
Tel: 040-2890-2092/2005
Fax: 040-2890-4224
E mail: peter.dreger@ak-stgeorg.lbk-hh.de

Synopsis der Transplantationsstudien der DCLLSG 1/2002

