



## **Eine prospektive, multizentrische Phase-II-Studie über die chemotherapiefreie Kombination des Bruton-Tyrosine-Kinase Inhibitors PCI-32765 (Ibrutinib) in Kombination mit Obinutuzumab (GA 101) bei Patienten mit unbehandeltem folliculärem Lymphom (FL) mit hoher Tumorlast**

Ibrutinib (PCI-32765; JNJ-54179060) ist ein potenter „First-in-Class“, oral zu verabreichender, kovalent bindender, niedermolekularer Bruton-Tyrosin-Kinase-Inhibitor, der von Janssen Research & Development, LCC und Pharmacyclics, Inc. für die Therapie von B-Zell-Malignomen entwickelt wird.

Obinutuzumab (GA101) ist ein potenter „First-in-Class“, intravenös zu verabreichender Typ II Anti-CD20-Antikörper, der von der Roche AG für die Behandlung von B-Zell-Malignomen entwickelt wurde.

### **STUDIENZIELE UND HYPOTHESE**

#### **Primäres Studienziel**

Das primäre Ziel dieser Studie ist die Analyse der Wirksamkeit einer chemotherapiefreien Kombination von Ibrutinib mit Obinutuzumab bei Patienten mit unbehandeltem folliculärem Lymphom (FL) mit hoher Tumorlast. Der primäre Endpunkt für diese Fragestellung ist das progressionsfreie Überleben (progression-free survival – PFS) ein Jahr nach Therapiestart.

#### **Hypothese:**

Als Hypothese wird angenommen, dass die Kombination von Ibrutinib und Obinutuzumab bei Patienten mit unbehandeltem FL mit hoher Tumorlast Ansprechraten (CR, PR), Raten von MRD Negativität und PFS-Raten erreicht, die mit denen der aktuell gültigen Standard-Rituximab-Chemotherapie-Kombinationen wie R-CHOP oder R-Bendamustin vergleichbar sind.

### **ÜBERBLICK ZUM STUDIENDESIGN**

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Phase II Studie mit maximal 98 Patienten mit unbehandeltem FL mit hoher Tumorlast in fortgeschrittenen Stadien und Therapiebedürftigkeit. Im Rahmen der Studie sind ein MRD-Monitoring mittels PCR, ein zentraler pathologischer Review sowie ergänzende wissenschaftliche Begleitprojekte vorgesehen.

Die Studie besteht aus 6 initialen Zyklen Ibrutinib plus Obinutuzumab gefolgt von einer 24-monatigen Erhaltung mit Ibrutinib plus Obinutuzumab.

Patienten, die nach 30 Monaten (Ende der Erhaltungstherapie mit Ibrutinib und Obinutuzumab) MRD negativ sind und keine Progression der Erkrankung aufweisen, erhalten keine weitere Studienmedikation, werden jedoch weiter bezüglich MRD monitoriert.



Das MRD-Monitoring wird aus peripherem Blut vor dem Therapiebeginn und in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 30 und danach alle 6 Monate bis zum klinischen Progress oder maximal für 4 weitere Jahre (bis zum Studienende) durchgeführt.

Bei Patienten, die eine Konversion von MRD-positiv auf MRD-negativ innerhalb von 30 Monaten zeigen, sollte zur Bestätigung eine zusätzliche Blut UND Knochenmarkprobe nach 6 Monate entnommen werden.

Patienten, die nach 30 Monaten ohne klinischen Progress MRD-positiv bleiben, erhalten Ibrutinib für weitere 12 Monate.

Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) wird gebildet. Das unabhängige DMC wird die Sicherheit der Behandlung überprüfen und Empfehlungen über die weitere Fortführung der Studie abgeben.

Die aus dieser Phase-II-Studie gewonnenen Daten sollen als Grundlage für eine nachfolgende randomisierte Phase III Studie dienen, die eine chemotherapiefreie Kombination von Ibrutinib + Obinutuzumab mit einer Standard-Immunochemotherapie vergleichen soll.

## **PATIENTENPOPULATION**

### **Einschlusskriterien**

- Follikuläres Lymphom Grad 1, 2 oder 3A, histologisch bestätigt anhand einer Biopsie, die innerhalb von 12 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung gewonnen wurde bei gleichzeitiger Verfügbarkeit von Material für das zentrale Review und zusätzliche wissenschaftliche Analysen.
- Ann Arbor Stadium III/IV oder Stadium II ohne Option auf kurative Radiotherapie oder Stadium II mit Bulk
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Therapiebedürftigkeit, definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:
  - Lymphombulk wie in den GELF-Criterien definiert (nodale oder extranodale Tumormasse von  $> 7$ cm im größter Durchmesser)
  - und / oder Vorhandensein von B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß, unbeabsichtigter Gewichtsverlust von  $> 10\%$  des normalen Körpergewichts über einen Zeitraum von 6 Monaten oder weniger)
  - und / oder hämatopoietische Insuffizienz (Granulozytopenie  $< 1.500 /\mu\text{l}$ , Hb  $< 10$  g/dl, Thrombozytopenie  $< 100.000 /\mu\text{l}$ )
  - und / oder manifeste oder drohende Organkompression (compressive syndrome)
  - und / oder Pleuraerguss / Aszites
  - und / oder symptomatische extranodale Manifestationen
- Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion (größter Durchmesser  $> 2$  cm meßbar mit CT oder MRT)
- Performance-Status  $\leq 2$  auf der ECOG-Skala



- Adäquate hämatologische Funktion (außer wenn Abweichungen durch das NHL verursacht sind), definiert wie folgt:
  - Hämoglobin  $\geq$  9.0 g/dL
  - Neutrophile Granulozyten  $>$  1500 / $\mu$ l
  - Thrombozyten  $>$  75000 / $\mu$ l
- Frauen, die weder stillen noch schwanger sind, eine hocheffektive Kontrazeption anwenden und zustimmen, weder während der Teilnahme an der Studie noch in den 18 Monaten danach schwanger zu werden (Schwangerschaftstest ist vorgeschrieben für premenopausale Frauen)
- Männer, die zustimmen, weder während der Teilnahme an der Studie noch in den 18 Monaten danach ein Kind zu zeugen
- Unterzeichnete Einverständniserklärung

#### **Ausschlusskriterien:**

- Hochmaligne Transformation (sekundär zum niedrig malignen FL)
- Follikuläres Lymphom Grad IIIB
- Aktive oder anamnestisch bekannte Lymphom-Erkrankung des ZNS (entweder ZNS-Lymphom oder leptomeningealer Befall)
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Studienpräparate
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen murine Produkte / Eiweißbaustine
- Regelmäßige Kortikosteroid-Einnahme in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn, außer wenn die Predison-Dosisäquivalenz  $<$  20mg/Tag betrug
- Gleichzeitige Einnahme von starken CYP3A4-Inhibitoren und / oder oralen Antikoagulantien (Warfarin und / oder Phenprocoumon)
- Vorliegen oder Anamnese von anderen malignen Erkrankungen mit Ausnahme von:• Basaliom oder adäquat behandeltes Karzinom in situ der Zervix
- Andere maligne Erkrankungen, die nicht oben erwähnt wurden, die kurativ allein durch chirurgische Eingriffe behandelt wurden und von denen der Patient ohne weitere Therapie mindestens 5 Jahre krankheitsfrei ist
- Schwere Erkrankungen, die mit der Studientherapie interferieren:
  - Klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankungen wie nicht ausreichend kontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Screening, oder jede andere Herzerkrankung  $\geq$  Class 3 der funktionellen NYHA Klassifikation
  - Pulmonal (z.B. chronische Lungenerkrankung mit Hypoxämie)
  - Endokrin (z.B. schwerwiegender, nicht eingestellter Diabetes Mellitus)
  - Niereninsuffizienz (die nicht durch das Lymphom verursacht wurde): Creatinine  $>$  2 x über Norm und / oder Kreatinin Clearance  $<$  50 ml/min
  - Leberfunktionseinschränkungen (die nicht durch das Lymphom verursacht wurden): Transaminasen  $>$  3 x über Norm oder Bilirubin  $>$  2,0 mg/dl (die nicht durch ein bestehendes Morbus Meulengracht [Gilbert-Meulengracht-Syndrome] verursacht wurden)



- Positive Testergebnisse für chronische HBV-Infektion (positives HBsAg). Patienten mit okkult oder abgelaufener HBV Infektion (negatives HBsAg und positiver Gesamt-HBcAb) können eingeschlossen werden, falls keine HBV-DNA nachweisbar ist, vorausgesetzt sie stimmen einer monatlichen HBV-DNA-Analyse zu). Patienten, die durch Impfung oder ausgeheilte Hepatitis B protektive Antikörper-Titer aufweisen, können eingeschlossen werden.
- Positives Testergebnis für Hepatitis C (HCV Antikörper-Serologie)  
Patienten, die positiv auf HCV-Antikörper getestet wurden, können nur dann eingeschlossen werden, wenn der HCV-RNA-Nachweis mittels PCR negativ bleibt.
- Bekannte Anamnese für positive HIV-Serologie
- anamnestisch bekannte PML
- Lebendimpfung innerhalb von 28 Tage vor Studieneinschluss
- Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor Therapiebeginn.
- Anamnestisch bekannter Schlaganfall oder Hirnblutungen innerhalb von 6 Monaten vor der Registrierung
- Ernsthafte medizinische Begleitumstände, die den Patienten von einer Behandlung mit der Studientherapie abhält (z.B. andauernde Infektion, Magengeschwüre, aktive Autoimmunerkrankungen)
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss
- Vorherige Organ-, Knochenmark-, oder peripheren Blutstammzelltransplantation
- Ehemaliger oder bestehender Missbrauch von Medikamenten, Drogen oder Alkohol
- Alle anderen gleichzeitig existierenden medizinischen oder psychischen Umstände, die einer Teilnahme in der Studie entgegen stehen oder die Fähigkeit zur Einwilligung in die Studie beeinträchtigen

## **DOSIERUNG UND VERABREICHUNG**

**Die initiale Therapie** besteht aus insgesamt 6 Zyklen Ibrutinib plus Obinutuzumab

Ibrutinib wird täglich oral verabreicht in einer Dosis von 560 mg einmal pro Tag für eine Dauer von insgesamt 24 Wochen (bis zum Start der Erhaltungstherapie).

Obinutuzumab wird intravenös appliziert in einer Dosis von 1000 mg an den Tagen 1, 8, 15 von Zyklus 1 sowie am Tag 1 der Zyklen 2 bis 6 (alle 21 Tage).

**Die Erhaltungstherapie** besteht aus weiteren 24 Monaten Ibrutinib und Obinutuzumab bei Patienten mit klinischem Therapieansprechen 21 Tage nach Abschluss der initialen Behandlung

Ibrutinib wird täglich oral verabreicht in einer Dosis von 560 mg einmal pro Tag für eine Dauer von 24 Monaten.

Obinutuzumab wird alle 2 Monate intravenös appliziert in einer Dosis von 1000 mg für eine Dauer von 24 Monaten.

Die gesamte Dauer der Therapie mit Ibrutinib + Obinutuzumab wird somit 30 Monate betragen.



## **Erweiterte Erhaltungstherapie**

Patienten, die nach 30 Monaten MRD positiv bleiben, erhalten Ibrutinib für weitere 12 Monate. In diesen Fällen bestägt die Gesamtdauer der Ibrutinib-Therapie 42 Monate.

## **EVALUATION DER WIRKSAMKEIT (EFFICACY EVALUATIONS)**

Die Beurteilung der Tumorresponse und Tumorprogression wird in Übereinstimmung mit den 2007 überarbeiteten Response-Kriterien für Maligne Lymphome durchgeführt. Die Beurteilung der Wirksamkeit umfasst die körperliche Untersuchung einschließlich B-Symptome, Computertomographien, falls zutreffend Kernspintomographie, Knochenmarkaspirat und -biopsie oder, soweit erforderlich, andere Verfahren. Die Beurteilung der Wirksamkeit wird nach den 6 Zyklen der Induktionstherapie und danach alle 6 Monate bis zum klinischen Progress durchgeführt. Patienten, die die Behandlung aufgrund von Lymphomprogress vorzeitig abbrechen, werden weiterhin regelmäßig geplant beobachtet bis zur Krankheitsprogression, Tod oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintritt. Für alle Patienten werden die Informationen über das Überleben und anschließende antineoplastischen Therapien gesammelt bis zum „Lost to follow-up“, Widerruf der Zustimmung oder Studienende.

Zusätzlich werden MRD Analysen mittels PCR aus peripheren Blutproben vor Beginn der Therapie und in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24 bzw. 30 und anschließend alle 6 Monate, bis zur klinischen Progression der Erkrankung oder für ein Maximum von 4 Jahre (bis zum Ende der Studie) durchgeführt.

Bei Patienten, die eine Konversion von MRD positiv auf MRD negativ innerhalb von 30 Monaten zeigen, sollte zur Bestätigung eine zusätzliche Blut UND Knochenmarkprobe nach 6 Monate entnommen werden (während der Studiendauer).

## **SICHERHEITSBEWERTUNGEN (SAFETY EVALUATIONS)**

Sicherheitsbewertungen beeinhaltend: Das Monitoring von unerwünschten Ereignissen, körperliche Untersuchungen, Bewertung der Änderungen von Begleitmedikation und der klinischen Laborparameter (Hämatologie, Gerinnung, Serumchemie, Serum Immunglobulin [IgG, IgM, IgA], und Beta-2-Mikroglobulin).

Alle unerwünschten Ereignisse, die zwischen der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und Beendigung der letzten studienspezifischen Maßnahme auftreten, werden erhoben. Infektionen und sekundäre maligne Erkrankungen werden während der gesamten Studie gemeldet. Der Schweregrad der unerwünschten Wirkungen werden mittels der CTC-AE-Kriterien Version 4.03, beurteilt. Intrakranielle Blutungen, signifikante Blutungsereignisse, Tumor-Lyse-Syndrome, schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen und schwerwiegende Infektionen wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse identifiziert und erfordern unmittelbare Erfassung und Meldung. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden nach den GCP Vorschriften gemeldet.



## STATISTISCHE METHODEN

Die Studie wird maximal 98 Patienten auf der Basis der folgenden Überlegungen rekrutieren:

Bei Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (FL) werden lang anhaltende Phasen progressionsfreien Überlebens von ca. 10 Jahren derzeit durch den Einsatz von Standard-Immunochemotherapien einschließlich zwei Jahre Erhaltungstherapie erreicht. Dennoch bleibt das FL eine unheilbare Erkrankung, bei der es regelmäßig zu Rezidiven kommt. Das Ziel neuer Therapien ist daher nicht nur eine weitere Verbesserung der Anti-Lymphom-Aktivität, sondern auch eine Reduktion der therapieassoziierten Nebenwirkungen und langfristiger Toxizität wie sekundäre Neoplasien zu erreichen. Ibrutinib plus Obinutuzumab kann durch die Kombination einer hohen Anti-Lymphom-Aktivität mit einer einfachen Applikationsform und durch die Vermeidung von objektiven und subjektiven Nachteilen der zytotoxischen Standard-Chemotherapie eine hochattraktive chemotherapiefreie Alternative zu Standard-Immunochemotherapie darstellen.

Diese Voraussetzungen sind die Grundlage der statistischen Rationale der vorgeschlagenen Studie. Sie besteht aus der Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der neuen Ibrutinib-Obinutuzumab-Kombination im Vergleich zu den Schätzungen aus der vorausgehenden R-CHOP-Studie der GLSG. Neben dem progressionsfreien Überleben als primärem Endpunkt werden wiederholte MRD-Messungen mittels PCR während der Induktion und Erhaltung durchgeführt, um nicht nur die Anti-Lymphom-Aktivität der neuen chemotherapiefreien Ibrutinib-Obinutuzumab Kombination zu bewerten, sondern auch Informationen über die Dauer und Wirksamkeit der Erhaltungstherapie zu generieren.

### Primärer Endpunkt

Die Rate der Patienten mit einem progressionsfreien Überleben von mehr als einem Jahr nach Registrierung (1-Jahres-PFS) dient als früher „Readout“ für die Wirksamkeit und ist der primäre Endpunkt der Studie. Alleinige Chemotherapie ohne Antikörper-Therapie aber mit Postremissionstherapie (IFN oder Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation) erreichte ein 1-Jahres-PFS von 84,5% in der GLSG Studie, bei der CHOP mit R-CHOP verglichen wurde. Für die R-CHOP-Therapie betrug das 1-Jahres-PFS 92,6%, während des PFS nach drei Jahren 73,6% betrug. Bei einer Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie und Erhaltung ist mindestens ein PFS von 77,4% nach drei Jahren zu erwarten (Hazard-Ratio 0,74). Unter der Annahme proportionaler Hazards sollte das 1-Jahres-PFS für eine Obinutuzumab-Chemotherapie-Kombination bei ungefähr 94,4 % liegen. In Anbetracht der Daten für alleinige Chemotherapie ohne Antikörper, muss das 1-Jahres-PFS besser als 85% sein und die Wahrscheinlichkeit, eine chemotherapiefreie Kombination mit einem realen 1-Jahres-PFS von  $\leq 85\%$  zu akzeptieren, sollte sicher kontrolliert werden und unter 5% liegen. Wenn eine Kombination ein 1-Jahres-PFS von ca. 95% hat, wird diese als guter Herausforderer der konventionellen Immunochemotherapie angesehen und die Wahrscheinlichkeit diese Kombination zu akzeptieren sollte dann ca. 95% betragen.

Die Entscheidung über die neue Kombination wird also auf einem Binomialtest der folgenden Form basieren:

$$HA: \{ \text{one-year PFS} > 85\% \} \quad \text{vs.} \quad H0: \{ \text{one-year PFS} \leq 85\% \}$$



mit einem Signifikanzniveau  $\alpha=0.05$  und einer Power von 95% für eine angenommene Verbesserung um 10% auf 95%. Für diese Parameter ist die Beobachtung von 93 voll auswertbaren Patienten notwendig. Für eine geringere Verbesserung um 9% (8%), hat der Test immer noch eine Power von ca. 90% (80%).

Der primäre Parameter PFS wird voll nach dem "intention-to-treat"-Prinzip ausgewertet, sodass nur Patienten ohne Progress oder Tod während des ersten Jahres, bei denen aber das Staging-Ergebnis ein Jahr nach Registrierung fehlen, für die Auswertung des primären Endpunkts ausgeschlossen werden. Es wird erwartet, dass die Rate der nicht-auswertbaren Patienten kleiner als 5% ist. Als sekundäre Sensitivitätsanalyse werden wir die 1-Jahres-PFS-Rate ermitteln, in der die für den primären Endpunkt nicht auswertbaren Patienten als PFS-Ereignis gewertet werden. Nach diesen Vorgaben werden maximal 98 Patienten in der Studie eingeschlossen. Das PFS wird während der Studie laufend beobachtet. Sollten mehr als 8 PFS-Ereignisse im ersten Jahr nach Registrierung beobachtet werden, wird die Rekrutierung vorzeitig gestoppt, da die Alternativhypothese der Studie nicht mehr angenommen werden kann.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde als primärer Endpunkt gewählt, da es neben dem Gesamtüberleben den wichtigsten Parameter für die Patienten darstellt. PFS wird als die Zeit von der Registrierung bis zum Progress oder bis zum Tod jeder Ursache definiert.

### **Sekundäre Endpunkte**

- Progressionsfreies Überleben nach Therapiebeginn (kontinuierliche Beobachtung)
- 3-Jahres-PFS
- CR, PR und SD Raten am Ende der Induktion, CR- und PR-Raten ein Jahr nach Therapiebeginn und nach dem Ende der Erhaltungstherapie (bei Monat 30 nach Beginn der Therapie: CR30)
- Dauer der Remission
- Prozentsatz der Progresse während der Induktion und Erhaltungstherapie
- Zeit bis zum Therapieversagen nach Therapiebeginn (Versagen ist definiert als das fehlende Erreichen einer CR/PR nach 6 Monaten oder Progress nach CR oder PR oder Tod in Remission)
- Zeit bis zum nächsten Anti-Lymphom-Therapie und Zeit bis zur nächsten Chemotherapie-Behandlung
- Therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen
- Prozentsatz der MRD-negativen Patienten während (midterm) und nach der Induktion sowie nach Ende der Erhaltungstherapie
- Dauer der molekulare Remission für MRD-negativen Patienten nach Ende der Induktion und Erhaltung
- Prozentsatz der sekundären Transformationen in hochmaligne Lymphome
- Prozentsatz sekundärer Malignome
- Zeit bis zum Auftreten des ersten sekundären Malignoms
- Gesamtüberleben (OS)
- Prozentsatz der Patienten, die nach 1, 2 und 3 Jahren compliant bezüglich der Studientherapie sind
- Vom Patienten berichtete Symptome und Sorgen (FACT-LYM)

Alle sekundären Endpunkte werden deskriptiv evaluiert mit zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen für numerische Schätzer. Für Zeit-Ereignis-Daten werden Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%- Konfidenzintervallen für ein bzw. drei Jahre dargelegt berechnet.



## **Dauer der Studie**

Mit einer erwarteten Rekrutierung von etwa 100 Patienten pro Jahr sollte die Rekrutierung für die Ibrutinib-Obinutuzumab-Kombination innerhalb eines Jahres abgeschlossen sein. Nach dem Ende einer 6-monatigen Induktion folgt eine Erhaltungsphase von zwei Jahren. Im Falle einer MRD-Positivität nach 30 Monaten ohne klinische Progression wird die Behandlung mit Ibrutinib für weitere 12 Monate fortgesetzt (erweiterte Erhaltung). Nach dem Ende der Erhaltung bzw. erweiterten Erhaltung wird jeder Patient ohne Therapie für ein Minimum von zwei Jahren nachbeobachtet. Somit wird erwartet, dass die Studie 6 ½ Jahre nach Beginn der Rekrutierung geschlossen wird.

## **Berichte / Reports**

Vor der Entscheidung des statistischen Tests werden keine Zwischenberichte zur Wirksamkeit erstellt. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgt ein Jahr nach dem Ende der Rekrutierung, wenn von allen Patienten vollständige Daten für das erste Jahr vorliegen und auswertbar sind. Nach dieser Auswertung werden bis zum Ende der Studie jährliche Follow-Up-Berichte und schließlich der Abschlussbericht erstellt.



