



Primärtherapie fortgeschrittener Follikulärer Lymphome bei Patienten die für eine Standard- Immunochemotherapie nicht in Frage kommen

Ein prospektiv randomisierter Vergleich zwischen einer Monotherapie mit GA101 und einer Therapie mit GA101 und Bendamustin jeweils gefolgt von GA101 Konsolidierung bei Patienten mit Komorbiditäten und/oder Einschränkungen von Organfunktionen und/oder schlechtem Allgemeinzustand ("medically non-fit")

-GABE 2016-

EudraCT-Number:	2016-000755-27
Protocol Code:	GABe 2016
Protokoll Version und Datum:	Version 1.3.1; / 05.09.2017
Amendments:	1
Sponsor:	Klinikum der Universität München Marchioninstr. 15 81377 Munich Germany
Coordinating Investigator	Prof. Dr. C. Buske Klinik für Innere Medizin III Universitätsklinikum Ulm Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm Tel: 0731 / 500 65 800/01 Fax: 0731 / 500 65 822 E-mail: christian.buske@uni-ulm.de



1. STUDY SYNOPSIS

Sponsor	Klinikum der Universität München Marchioninistrasse 15 81377 München
Sponsor Delegated Person	Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München Marchioninistrasse 15, 81377 München Tel: 089 / 4400-7-2551 Fax: 089 / 4400-7-5550 E-mail: wolfgang.hiddemann@med.uni-muenchen.de
Coordinating Principal investigator	Prof. Dr. Christian Buske Klinik für Innere Medizin III Universitätsklinikum Ulm Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm Tel: 0731 / 500 65 800/01 Fax: 0731 / 500 65 822 E-mail: christian.buske@uni-ulm.de
Writing Committee	Prof. Dr. Christian Buske, Ulm Prof. Dr. Michael Herold, Erfurt Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann, Munich Dr. Christian Schmidt, Munich Dr. Michael Unterhalt, Munich PD Dr. Ulrich Wedding, Jena
Steering Committee	Prof. Dr. Christian Buske Comprehensive Cancer Center, Klinik für Innere Medizin III Universitätsklinikum Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm Tel: 0731 / 500 65 800/01 Fax: 0731 / 500 65 822 E-mail: christian.buske@uni-ulm.de Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München Marchioninistrasse 15, 81377 München Tel: 089 / 4400-7-2551 Fax: 089 / 4400-7-7900/01 E-mail: wolfgang.hiddemann@med.uni-muenchen.de PD Dr. Ulrich Wedding Klinik und Poliklinik für Innere Medizin



	<p>II Abteilung für Palliativmedizin Friedrich Schiller Universität Erlanger Allee 101, 07747 Jena Tel: 03641 / 9392201 Fax: 03641 / 9324217 E-mail: ulrich.wedding@med.uni-jena.de</p> <p>Prof. Dr. Michael Herold Onkologisches Zentrum des HELIOS Klinikums Erfurt Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt Tel: 0361 / 781- 52 65 Fax: 0361 / 781- 52 64 E-mail: Michael.Herold@helios-kliniken.de</p>
Statistik	<p>Dr. Michael Unterhalt, Dr. Eva Hoster Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München Marchioninistrasse 15, 81377 München Tel: 089 / 4400-7-4900/01 Fax: 089 / 4400-7-7900/01 E-mail: studyce@med.uni-muenchen.de</p>
Daten Management	<p>Jörn Ohnesorge Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München Marchioninistrasse 15, 81377 München Tel: 089 / 4400-7-4900/01 Fax: 089 / 4400-7-7900/01 E-mail: studyce@med.uni-muenchen.de</p>
Koordinierende Studienzentrale	<p>GLSG Study Center Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München Marchioninistrasse 15, 81377 München Tel: 089 / 4400-7-4900/01 Fax: 089 / 4400-7-7900/01 E-mail: studyce@med.uni-muenchen.de</p>
Drug Safety / Pharmacovigilance	<p>Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München Marchioninistrasse 15, 81377 München Tel: 089 / 4400-7-4900-4901 Fax: 089 / 4400-7-7900-7901 E-mail: drug-safety@med.uni-muenchen.de</p>
Monitoring	<p>SSS International Clinical Research GmbH Landsberger Str. 23/25</p>



	82110 Germering Germany Tel: +49 89 800 650 0 Fax: + 49 89 800 650 555
Reference Pathology	Prof. Dr. W. Klapper (Coordinator) Sektion Hämatopathologie und LK-Register Institut für Pathologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Postfach 7154 Prof. Dr. M. L. Hansmann Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie Universitätsklinikum Frankfurt Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt / Germany Prof. Dr. P. Möller Institut für Pathologie Universitätsklinikum Ulm Albert-Einstein-Allee 11 89081 Ulm / Germany Prof. Dr. A. Rosenwald Institut für Pathologie Universitätsklinikum Würzburg Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg / Germany Prof. Dr. H. Stein Berliner Referenzzentrum für Lymphom- und Hämatopathologie Komturstrasse. 58-62 12099 Berlin / Germany
Studientitel	Primärtherapie fortgeschrittener follikulärer Lymphome bei Patienten die für eine Standard-Immunochemotherapie nicht in Frage kommen Ein prospektiv randomisierter Vergleich zwischen einer Monotherapie mit GA101 und einer Therapie mit GA101 und Bendamustin jeweils gefolgt von GA101 Konsolidierung bei Patienten mit Komorbiditäten und/oder Einschränkungen von Organfunktionen und/oder schlechtem Allgemeinzustand ("medically non-fit")
Sponsor Code	GABe2016
EudraCT-Nr No.	2016-000755-27
Übereinstimmung mit dem	Diese Studie wird in Übereinstimmung mit §§40-42a des



AMG	Arzneimittelgesetzes (AMG) durchgeführt
Prüfpräparate	<p>Arm A+B: Handelsname: Gazyvaro®; Wirkstoff: Obinutuzumab® Hersteller: Roche Art der Anwendung: intravenös</p> <p>Arm B: Handelsname: Levact®, Ribomustine®; Wirkstoff: Bendamustine; Hersteller: Mundipharma Art der Anwendung: intravenös</p>
Studienpopulation	Männliche und weibliche Patienten mit follikulärem Lymphom ≥ 18 Jahre, die aufgrund von Komorbiditäten und/oder Einschränkungen von Organfunktionen und/oder schlechtem Allgemeinzustand nicht einer Standard-Immunochemotherapie zugeführt werden können.
Studiendesign	Prospektive, unverblindete, randomisierte, multizentrische Phase III Studie.
Studienziele	<p>Primäres Ziel: Das Ziel der Studie ist die Bewertung, ob die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin einer Obinutuzumab-Monotherapie bei Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand hinsichtlich Antilymphom-Aktivität (Primärer Endpunkt), Nebenwirkungen und Lebensqualität überlegen ist. Für die Bestimmung der Anti-Lymphomaktivität wird als primärer Endpunkt das ereignisfreie Überleben (event free survival = EFS) festgelegt. Dieses ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisation bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Tod egal welcher Ursache oder bis zur Einleitung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie.</p>
Randomisation und therapeutische Intervention	<p>Die Randomization erfolgt zwischen Obinutuzumab-Monotherapie versus Obinutuzumab plus Bendamustin jeweils gefolgt von einer Obinutuzumab Konsolidierung</p> <p>Therapiepläne: Arm A: Obinutuzumab Monotherapie</p> <p>Obinutuzumab 1000 mg an Tag 1 von jedem Zyklus (Zyklendauer 28 Tage) sowie an den Tagen 8 und 15 des ersten Zyklus</p> <p><u>Wenn mindestens eine "stable disease" erreicht wurde:</u> Obinutuzumab Konsolidierung mit 1000 mg in den Wochen 21, 29, 37 and 45</p> <p>Arm B: Obinutuzumab plus Bendamustine Obinutuzumab 1000 mg an Tag 1 von jedem Zyklus (Zyklendauer 28 Tage) sowie an den Tagen 8 und 15 des ersten Zyklus</p>



	<p>plus Bendamustine 70 mg/m² iv an den Tagen 1+2 jedes Zykluses (Zyklendauer 28 Tage)</p> <p><u>Wenn mindestens eine "stable disease" erreicht wurde:</u></p> <p>Obinutuzumab Konsolidierung mit 1000 mg in den Wochen 21, 29, 37 and 45</p>
<p>Einschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „Medically non-fit“ definiert durch • ECOG > 2 oder ECOG 0-2 mit Komorbiditäten, durch die eine intensive Therapie nach Einschätzung des Prüfarztes nicht möglich ist • Dokumentation von CIRS-G, IADL, G8 and ECOG vor Therapiestart • Follikuläres Lymphom Grad 1, 2 oder 3A, histologisch bestätigt, bei gleichzeitiger Verfügbarkeit von Material für das zentrale Review • Ann Arbor Stadium III/IV oder Stadium II ohne Option auf kurative Radiotherapie • Alter ≥ 18 Jahre • Keine vorausgegangene Lymphomtherapie • Therapiebedürftigkeit, definiert durch mindestens eines der folgenden Symptome oder Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lymphombulk wie in den GELF-Criterien definiert (nodale oder extranodale Tumormasse von > 7cm im größerer Durchmesser) ○ Vorhandensein von B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß, unbeabsichtigter Gewichtsverlust > 10% des normalen Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten) ○ hämatopoietische Insuffizienz (mindestens eine der folgenden Beobachtungen: Granulozytopenie < 1500 /µl, Hb < 10 g/dl, Thrombozytopenie < 100.000 /µl) ○ Organkompression (compressive syndrome) ○ Maligne Ergüsse (Pleuraerguss / Aszites) ○ symptomatische nodale oder extranodale Manifestationen • Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion (größter Durchmesser > 1.5 cm meßbar mit CT oder MRT) • Adäquate hämatologische Funktion (außer wenn Abweichungen durch das NHL verursacht sind), definiert wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin ≥ 9.0 g/dL ○ Neutrophile Granulozyten > 1500 /µl ○ Thrombozyten > 75000 /µl



	<ul style="list-style-type: none"> • 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) • Männer, die zustimmen, weder während der Teilnahme an der Studie noch in den 18 Monaten danach ein Kind zu zeugen. • Unterzeichnete Einverständniserklärung
<p>Ausschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die in der Lage sind eine intensivere Immunochemotherapie (wie z.B. R-CHOP) zu tolerieren • 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) • Regelmäßige Kortikosteroid-Einnahme in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn, außer wenn die Predison-Dosisäquivalenz < 20mg/Tag betrug • Vorliegen oder Anamnese von anderen malignen Erkrankungen (in den letzten 3 Jahren) außer einer Nicht-Melanom-Hautkrebserkrankung oder adäquat behandelten in-situ-Zervix-Karzinoms. • Größerer chirurgischer Eingriff (mit Ausnahme von Lymphknotenbiopsien) innerhalb von 4 Wochen vor Therapiebeginn • Notwendigkeit der sofortigen Zytoreduktion • Schwere Erkrankungen, die die Studienbehandlung bzw. deren sichere Durchführung beeinträchtigen könnten (z.B. andauernde Infektionen, unkontrollierter Diabetes Mellitus, Magengeschwüre, unkontrollierte aktive Autoimmunerkrankungen) • Schwere Leberfunktionsstörungen (Serum Bilirubin > 3.0 mg/dl) • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen murines Eiweiß • Bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der eingesetzten Studienmedikamente • Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung für Lymphomerkrankungen innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss • Positive Testergebnisse für chronische HBV-Infektion (positives HBsAg) (Test verpflichtend) 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



	<p>aufweisen, können eingeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positives Testergebnis für Hepatitis C (HCV Antikörper-Serologie verpflichtend) 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 • Vorherige Organ-, Knochenmark-, oder peripheren Blutstammzelltransplantation • Alle anderen gleichzeitig existierenden medizinischen oder psychischen Umstände, die einer Teilnahme in der Studie entgegen stehen oder die Fähigkeit einschränken, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie zu erkennen
Primärer Endpunkt	<p>Ereignisfreies Überleben gemessen ab dem Tag der Randomisation bis zum Tag der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Tod egal welcher Ursache oder bis Tag der Einleitung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie nachfolgend der initialen Therapie mit Obinutuzumab Monotherapie oder Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin und der jeweils nachfolgenden Obinutuzumab Konsolidierung</p>
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates und Rate an kompletten Remissionen • Rate an kompletten Remissionen nach 30 Monaten (CR30) • Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Remissionsdauer (RD) • Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie • Gesamtüberleben • Toxizitäten • Häufigkeit und Dauer von notwendigen Hospitalisierungen • Unterstützende Therapie • Häufigkeit des Auftretens von hochmaligner Transformation • Häufigkeit des Auftretens von Sekundärmalignomen • Therapie-Compliance • Lebensqualität (QoL) • Geriatrischer Score und Komorbiditätsscore
Statistische Analyse	<p>Der primäre Endpunkt EFS (ereignisfreies Überleben) wird durch die Berechnung der Logrank-Teststatistik für den Vergleich der beiden Studienarme ausgewertet. Aus ethischen Gründen wird ein sequenzielles Design mit geplanten Zwischenauswertungen (zweimal pro Jahr) angewendet, um eine frühzeitige Beendigung der Randomisation zu ermöglichen, sobald ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen beobachtet wird. Es wird ein zweiseitiger Test ("restricted procedure"</p>



	<p>nach Whitehead 1992 “The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials”) mit einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt um mit einer Power von 95% ein relatives Risiko (RR) von 0.60 (Risikoreduktion um 40%) für G-B im Vergleich zu G zu entdecken.</p> <p>Die Nullhypothese besagt, dass es keinen Unterschied im EFS zwischen den beiden Studienarmen gibt, während die zweiseitige Alternativhypothese von einem Unterschied im EFS zwischen den beiden Studienarmen ausgeht. Die maximale Anzahl an Ereignissen wird auf 220 begrenzt. Die erwartete Anzahl an Ereignissen beträgt 115 (90%-Quantil 188) im Fall eines relativen Risikos von 0.6 für G-B im Vergleich zu G. Die entsprechende Anzahl an Ereignissen im Fall von keiner Verbesserung (relatives Risiko 1.0) wird mit 216 erwartet (90%-Quantil 220) und die erwartete Anzahl an Ereignissen für das (unerwartete) relative Risiko von 0.6 für G im Vergleich zu G-B ist ebenfalls 115 (90%-Quantil 188).</p>
Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Erwartet: 425 Patienten, maximal 470 Patienten die in die Studie aufgenommen werden
Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> • Pro Patient: 51 Wochen Therapieperiode, gefolgt von max. 5.5 Jahren • Maximale Studiendauer 78 Monate
Teilnehmende Zentren	Ca. 90 Zentren in Deutschland

Studien Flowchart

