

Synopsis

Titel	Phase-II-Studie mit Belimumab in Kombination mit Rituximab/Venetoclax bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierender chronischer lymphatischer Leukämie
Kurztitel	BeliveR
Phase	Phase II
Sponsor	Universitätsklinikum Tübingen vertreten durch den Ärztlichen Direktor: Prof. Dr. med. M. Bamberg Direktor der Verwaltung: G. Sonntag,
Coordinating Investigator (LKP)	<i>Prof. Dr. Juliane Walz</i>
Co-Coordinating Investigator	<i>Dr. Jonas Heitmann</i>
Finanzierung	<i>Die Studie wird von GSK (GlaxoSmithKline R & D Ltd.) finanziert und die Prüfware (Belimumab) wird ebenso gestellt.</i>
Indikation	Refraktäre oder rezidivierende chronische lymphatische Leukämie
Studienpopulation	120 erwachsene männliche und weibliche Patienten mit bestätigter Diagnose einer rezidierten oder refraktären CLL, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden in die Studie aufgenommen. Die Studienpopulation wird aus beiden Geschlechtern bestehen. Die Geschlechterverteilung in der Studie soll die Verteilung in der realen Patientenpopulation widerspiegeln; es wird kein vorher festgelegtes quantitatives Verhältnis zwischen Frauen und Männern geben.
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich oder weiblich, ≥ 18 Jahre alt. 2. Diagnostizierte CLL/SLL gemäß den iwCLL-Kriterien 3. Refraktäre oder rezidierte CLL, die eine Behandlung rechtfertigt (gemäß den modifizierten Kriterien für die Einleitung einer Therapie (Hallek et al., 2018)): <ol style="list-style-type: none"> a. Massive (d. h., Milzunterkante ≥ 6 cm unterhalb des linken Rippenrands), progrediente oder symptomatische Splenomegalie, oder b. Massive (d. h., ≥ 10 cm im längsten Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie, oder c. Progressive Lymphozytose in Abwesenheit einer Infektion mit einem Anstieg der ALC im Blut um ≥ 50 % über einen Zeitraum von 2 Monaten oder einer Lymphozyten-

	<p>Verdopplungszeit von <6 Monaten (solange die anfänglichen ALC $\geq 30.000/L$ waren), oder</p> <ul style="list-style-type: none">d. Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie, die schlecht auf Kortikosteroide oder eine andere Standardtherapie anspricht, odere. Konstitutionelle Symptome, definiert als eines oder mehrere der folgenden krankheitsbezogenen Symptome oder Anzeichen, die ohne Anzeichen einer Infektion auftreten:<ul style="list-style-type: none">i. Ungewollter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate, oderii. Erhebliche Müdigkeit (\geqGrad 2), oderiii. Fieber $>38,0^{\circ}C$ für ≥ 2 Wochen, oderiv. Nächtliche Schweißausbrüche seit >1 Monat. <p>4. CLL relapsing after any line of treatment that included radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, or small molecules. Patients who relapse after a previous therapy with venetoclax can be included in the study in case of a late relapse (i.e. >18 months after venetoclax was discontinued).</p> <p>5. Absetzen aller Therapien (einschließlich Strahlentherapie, Chemotherapie, Immuntherapie oder niedermolekulare Substanzen) zur Behandlung der CLL ≥ 2 Wochen vor der Studienbehandlung, ausgenommen systemische Kortikosteroide zur Symptomkontrolle.</p> <p>6. Alle akuten toxischen Wirkungen einer vorherigen Antitumorthherapie sind vor der Behandlung auf einen Grad ≤ 1 abgeklungen (mit Ausnahme von Alopezie [Grad 1 oder 2 erlaubt], Neurotoxizität [Grad 1 oder 2 erlaubt] oder Knochenmarksparametern [jeder der Grade 1, 2, 3 oder 4 erlaubt]).</p> <p>7. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] < 3.</p> <p>8. Erforderliche Baseline-Labordaten (innerhalb von 4 Wochen vor der Behandlung):</p> <ul style="list-style-type: none">a. Serum-Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x ULN (sofern nicht direkt auf die CLL-Erkrankung oder das Gilbert-Syndrom zurückzuführen)b. ALT/AST $\leq 2,5$ x ULNc. Nieren-Kreatinin-Clearance >30 ml/mind. Neutrophilenzahl $>1.000/\mu l$ (sofern nicht direkt auf die CLL-Erkrankung zurückzuführen) <p>9. Negativer serologischer Hepatitis-B- und -C-Test oder negativer PCR bei positivem serologischen Test ohne Nachweis einer aktiven Infektion, negativer HIV-Test innerhalb von 6 Wochen vor der Behandlung.</p>
--	--

	10. Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. (Verdacht auf) Transformation der CLL (d. h. Richter-Transformation, pro-lymphozytäre Leukämie) oder Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) 2. Frühzeitiger Rückfall (d. h. <18 Monate) nach einer Behandlungslinie, die Venetoclax einschloss. 3. IgG < 4 g/L unter Substitution mit Immunglobulinen 4. Andere Malignome als CLL, die derzeit systemische Therapien erfordern 5. Nachweis einer aktiven systemischen bakteriellen (z. B. Tuberkulose), mykotischen oder viralen Infektion (z. B. CMV) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. 6. Bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) 7. Bekannte Anamnese einer medikamenteninduzierten Leberschädigung (DILI), chronische/aktive Hepatitis C (HCV), chronische/aktive Hepatitis B (HBV). 8. Notwendigkeit einer Therapie mit starken CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren oder Antikoagulanzen mit Phenprocoumon (Marcumar) oder anderen Vitamin-K-Antagonisten 9. Aktive entzündliche Darmerkrankung. 10. Vorgeschichte einer früheren allogenen Knochenmark- oder Organtransplantation. 11. Laufende immunsuppressive Therapie. Probanden können topische, enterische oder inhalative Kortikosteroide als Therapie für Komorbiditäten und systemische Steroide für Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie verwenden. Die kontinuierliche Anwendung von niedrig dosierten systemischen Kortikosteroiden (≤ 5 mg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) für rheumatologische Erkrankungen ist erlaubt. 12. Vorgeschichte eines primären Immundefekts 13. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie. 14. Vorgeschichte mit ernsthaftem Suizidrisiko einschließlich jeglichem suizidalen Verhalten in den letzten 6 Monaten. 15. Lebendimpfung 30 Tage vor der Behandlung. 16. Aus der Anamnese bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der verwendeten Medikamente oder deren Inhaltsstoffe oder gegen Medikamente mit ähnlicher chemischer Struktur 17. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie (auch innerhalb der letzten 4 Wochen vor Einschluss) 18. Abhängigkeiten oder andere Erkrankungen, die es der betroffenen Person nicht erlauben, Art und Umfang

	<p>der klinischen Studie und deren mögliche Folgen zu beurteilen</p> <p>19. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>20. Frauen im gebärfähigen Alter, ausgenommen Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum-FSH > 40 U/ml) b. postoperativ (6 Wochen nach bilateraler Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie) c. regelmäßige und korrekte Anwendung einer kontrazeptiven Methode mit einem Pearl-Index < 1% pro Jahr, die bis zu vier Monate nach Absetzen des Studienmedikaments fortgesetzt werden müssen d. sexuelle Abstinenz e. Vasectomie des Partners <p>21. Männliche Probanden, die in der Lage sind, ein Kind zu zeugen, ausgenommen Männer, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Bereitschaft, ab dem Screening-Besuch während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie und für vier Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder eine vom Protokoll empfohlene Verhütungsmethode anzuwenden b. Verzicht auf eine Samenspende ab dem Screening-Besuch während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. <p>22. Anzeichen, dass der Proband sich wahrscheinlich nicht an das Protokoll halten wird (z. B. mangelnde Compliance)</p>
<p>Ziele/Endpunkte</p>	
	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -Beurteilung der Wirksamkeit (MRD-Ansprechen) von Belimumab in Kombination mit Rituximab bzw. Biosimilar /Venetoclax bei CLL im Vergleich zur Behandlung mit Rituximab bzw. Biosimilar/Venetoclax allein.
	<p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit von Belimumab und Rituximab/Venetoclax bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL • Bewertung der Gesamtansprechrate (ORR) • Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS)

	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Gesamtüberlebens (OS) • Beurteilung der Dauer des Ansprechens (DOR) • Beurteilung weiterer Wirksamkeitsmarker von Belimumab in Kombination mit Rituximab/Venetoclax bei CLL im Vergleich zur Kontrolle • - Pharmakokinetik von Belimumab bei CLL-Patienten 	
	Explorativer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Potenzielle Biomarker im Studienkontext zu bewerten 	
Studiendesign	Offene, randomisierte, zweiarmige, kontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab in Kombination mit Venetoclax plus Rituximab bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierter CLL.	
Prüfmedikation	Belimumab (Benlysta, GlaxoSmithKline R & D Ltd.) ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler Immunglobulin (IgG1λ)-Antikörper, der die biologische Aktivität des löslichen B-Lymphozyten-Stimulator (BLYS)-Proteins bindet und antagonisiert	
Fallzahl	Anzahl der Patienten: Gesamter Stichprobenumfang: 120 Patienten Randomisierung 1:1 Arm 1 (Belimumab): n=57 Arm 2 (Kontrolle): n=57 Gesamtzahl der Patienten mit 5% Drop-Outs pro Arm n=60	
Statistische Analyse	Die Analyse der primären und sekundären Endpunkte (außer Sicherheit) wird für alle Patienten dargestellt, die randomisiert wurden und somit zum Full Analysis Set gehören. Der primäre Endpunkt "Anteil der Patienten mit minimalem Restansprechen" wird geschätzt und mittels Chi-Quadrat-Test getestet. Die Analyse wird nach dem Intention-to-Treat-Prinzip durchgeführt. Die Bewertung der Sicherheit wird auf der Grundlage des Safety Analysis Set erfolgen. Die Häufigkeit von (S)AEs, (S)AR und SUSAR wird berichtet.	
Dauer	Gesamtdauer:	59 Monate
	Dauer der klinischen Phase:	54 Monate
	"First patient first visit" (FPFV):	4. Quartal 2021

	“Last patient first visit” (LPFV):	3. Quartal 2024
	“Last patient last visit” (LPLV):	2. Quartal 2026
	Abschlussbericht final:	2. Quartal 2027