

## SYNOPSIS PROTOKOLU KLINICKÉ STUDIE

---

<b>Název</b>	Otevřená, randomizovaná studie fáze 3 porovnávající účinnost a bezpečnost odronextamabu (REGN1979), bispecifické protilátky Anti-CD20 x Anti-CD3, oproti volbě zkoušejícího u dříve neléčených účastníků s folikulárním lymfomem (OLYMPIA-1)
--------------	--

---

<b>Zkrácený název:</b>	Nezaslepená, randomizovaná studie fáze 3 porovnávající odronextamab oproti volbě zkoušejícího u folikulárního lymfomu první linie
------------------------	---

---

<b>Umístění centra(center)</b>	Přibližně 200 center po celém světě
--------------------------------	-------------------------------------

---

<b>Cíl(e)</b>	<p><b><u>1. část:</u></b></p> <p><b>Primární cíl:</b> Vyhodnotit bezpečnost, snášenlivost a toxicitu limitující dávku (DLT) odronextamabu u účastníků s dříve neléčeným folikulárním lymfomem (FL).</p> <p><b>Sekundární cíle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Charakterizovat farmakokinetiku (FK) odronextamabu</li><li>• Vyhodnotit imunogenicitu odronextamabu</li><li>• Vyhodnotit předběžnou protinádorovou aktivitu odronextamabu</li></ul> <p><b><u>2. část:</u></b></p> <p><b>Primární cíl:</b> Porovnat účinnost odronextamabu oproti výběru zkoušejícího lékaře u účastníků s dříve neléčeným FL, měřenou kompletní odpovědí po 30 měsících (CR30) podle nezávislého centrálního posouzení</p> <p><b>Klíčové sekundární cíle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Porovnat účinnost podle nezávislého centrálního posouzení mezi monoterapií odronextamabem a chemoterapií zvolenou zkoušejícím lékařem, měřenými pomocí:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Přežití bez progresu (PFS)</li><li>○ Přežití bez příhody (EFS)</li></ul></li><li>• Porovnat účinnost monoterapie odronextamabem oproti chemoterapii zvolené zkoušejícím lékařem měřenou pomocí CR30 podle zkoušejícího lékaře</li><li>• Vyhodnotit léčebné účinky na fyzickou funkci hlášenou pacientem mezi monoterapií odronextamabem a chemoterapií zvolenou zkoušejícím lékařem pomocí dotazníku kvality života</li></ul>
---------------	---

---

---

Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC-QLQ-C30)

**Sekundární cíle:**

- Vyhodnotit další měřítka účinnosti odronextamabu ve srovnání s chemoterapií zvolenou zkoušejícím lékařem
- Vyhodnotit bezpečnost a snášenlivost odronextamabu ve srovnání s chemoterapií zvolenou zkoušejícím lékařem
- Zhodnotit farmakokinetiku (FK) odronextamabu
- Vyhodnotit imunogenicitu odronextamabu
- Vyhodnotit dopad odronextamabu ve srovnání s léčbou zvolenou zkoušejícím lékařem na výsledky hlášené pacientem (PRO), včetně kvality života související se zdravím (HRQoL), měřeno pomocí dotazníku EORTC-QLQ-C30, funkčního hodnocení protinádorové léčby – lymfomu (FACT-LymS), celkového dojmu závažnosti podle pacienta (PGIS), celkového dojmu změny podle pacienta (PGIC) a dotazníku EuroQoL 5 dimenzí 5 úrovní (EQ-5D-5L)
- Vyhodnotit celkový dopad toxicity léčby hlášený pacientem podle položky GP5 validovaného dotazníku funkčního hodnocení protinádorové léčby – obecné (FACT-G)

---

**Plán studie**

Jedná se o otevřenou, multicentrickou, randomizovanou studii fáze 3 porovnávající účinnost a bezpečnost odronextamabu s chemoterapií zvolenou zkoušejícím lékařem pro léčbu účastníků s neléčeným FL. V 1. části (bezpečnostní vstupní období) bude testována zamýšlená dávka monoterapie odronextamabem pro přechod do 2. části (randomizovaná fáze) k posouzení bezpečnosti. Účinnost a bezpečnost odronextamabu bude hodnocena ve 2. části ve srovnání s chemoterapií zvolenou zkoušejícím lékařem.

**1. část:**

Do 1. části bude zařazeno minimálně 12 až maximálně 24 účastníků, počínaje cílovou dávkou (1. úroveň dávky 80 mg) a snižováním dávky podle potřeby. Budou hodnoceny toxicity limitující dávku (DLT) a snášenlivost odronextamabu.

Všichni účastníci budou dostávat odronextamab pouze v 1. části.

Dávka odronextamabu u dříve neléčených účastníků s FL bude stanovena po léčbě nejméně 12 účastníků hodnotitelných z hlediska DLT a po vyhodnocení bezpečnosti zadavatelem.

Účastníci podstoupí 6 cyklů monoterapie odronextamabem. Šest týdnů po ukončení 6. cyklu (hodnocení ve 24. týdnu) budou účastníci s úplnou odpovědí (CR) nebo částečnou odpovědí (PR) pokračovat do období udržovací léčby monoterapií odronextamabem (12 dávek podávaných každých 8 týdnů [Q8W]).

**2. část:**

Bude zařazeno přibližně 446 účastníků, kteří budou náhodně zařazeni v poměru 1:1 do skupiny léčené buď (A) odronextamabem následovaným

---

---

udržovací léčbou odronextamabem, nebo (B) rituximabem v kombinaci s chemoterapií následovanou udržovací léčbou rituximabem.

Výběr chemoterapie bude proveden podle klinického úsudku zkoušejícího lékaře.

Randomizace bude stratifikována podle skóre Mezinárodního prognostického indexu folikulárního lymfomu 1 (FLIPI 1) (0 nebo 1 [nízké riziko], 2 [střední riziko] nebo 3 až 5 [vysoké riziko]); nejdelšího průměru léze ( $\leq 6$  vs.  $> 6$  cm); a věku ( $< 65$  vs.  $\geq 65$  let).

Účastníci podstoupí 6 cyklů buď monoterapie odronextamabem, nebo léčby rituximabem s chemoterapií. Na konci 6. cyklu budou účastníci zařazeni do skupiny užívající odronextamab v monoterapii s CR nebo PR pokračovat v monoterapii odronextamabem v dávce 320 mg Q8W v až 12 dávkách až do progresu onemocnění, ztráty kontaktu pro sledování nebo odvolání souhlasu, podle toho, co nastane dříve.

U účastníků zařazených do skupiny s rituximabem v kombinaci s chemoterapií bude léčba probíhat podle standardní praxe, 6 cyklů indukční chemoterapie, následované až 12 dávkami rituximabu v monoterapii v intervalech Q8W (pouze účastníci s CR a PR) nebo do progresu onemocnění, ztráty kontaktu pro sledování nebo odvolání souhlasu, podle toho, co nastane dříve.

---

#### Doba trvání studie

Doba trvání studie se u jednotlivých účastníků liší a zahrnuje:

- Screeningové období trvající až 28 dní
  - Léčebné období, jak je uvedeno níže:
    - Pro účastníky v 1. části (bezpečnostní vstupní období): 6 cyklů monoterapie odronextamabem a pro účastníky s CR nebo PR 12 dávek monoterapie jako udržovací terapie
    - Pro účastníky ve 2. části (randomizovaná fáze): randomizovaná léčba sestávající ze 6 cyklů monoterapie odronextamabem nebo rituximabu s chemoterapií a pro účastníky s CR nebo PR 12 dávek odronextamabu nebo rituximabu jako udržovací léčby
  - Klinické následné sledování: návštěva 90 dní po poslední dávce nebo do zahájení další léčby lymfomu mimo protokol. Po této návštěvě budou následovat návštěvy každých 12 týdnů od 90. dne po poslední dávce až do progresu onemocnění, odvolání souhlasu, ztráty kontaktu pro sledování, úmrtí, zahájení další léčby lymfomu nebo ukončení studie (EOS), podle toho, co nastane dříve. Toto období se vztahuje pouze na účastníky, kteří ukončí hodnocenou léčbu z jiných důvodů, než je progresu onemocnění nebo odvolání souhlasu.
  - Následné sledování přežití: stav přežití získaný každých 12 týdnů se bude vztahovat na účastníky, kteří ukončí studii, a bude pokračovat až do úmrtí, odvolání souhlasu,
-

---

ztráty kontaktu pro sledování (tj. účastník studie již nebude moci být kontaktován nebo nechat ověřit stav přežití zkoušejícím) nebo ukončení studie zadavatelem, podle toho, co nastane dříve.

Konec studie (EOS) pro účastníka je definován jako doba, kdy účastník dokončí poslední návštěvu ve studii a/nebo poslední postup ve studii, zemře, odvolá souhlas nebo se ztratí kontakt pro sledování (tj. zkoušející lékař již nemůže účastníka studie kontaktovat).

---

**Definice konce studie**

Definice konce studie (klinické hodnocení) je datum poslední návštěvy posledního účastníka po celém světě, datum odstoupení ze studie nebo ztráta kontaktu pro sledování.

---

**Populace****Velikost vzorku:**

V 1. části bude zařazeno 12 až 24 účastníků.

Ve 2. části bude zařazeno přibližně 446 účastníků (přibližně 223 účastníků v každém léčebném rameni).

**Cílová populace:**

Do této studie budou zařazeni účastníci podle následujících kritérií:

- Diagnóza CD20<sup>+</sup> FL stupně 1–3a, stádia II „bulky“ nebo stádia III/IV: Před zařazením do studie musí být získáno místní histopatologické potvrzení stupně 1 až 3a CD20<sup>+</sup> FL. Biopsie musí být získány během 18 měsíců před zařazením do studie. V 1. části se vyžaduje skóre FLIPI 3 až 5.
- Potřeba léčby podle indikace: Přítomnost  $\geq 1$  z následujících: B příznaky, velká nádorová masa (charakterizovaná lymfomy o průměru  $> 3$  cm ve 3 nebo více oblastech nebo lymfomem o průměru  $> 6$  cm v 1 oblasti) a přítomnost komplikací souvisejících s lymfomem.
- Měřitelné onemocnění při průřezovém zobrazování zdokumentované diagnostickou počítačovou tomografií [CT] nebo magnetickou rezonancí [MR] (měřitelné onemocnění je definováno jako nejméně 1 dvojrozměrně měřitelná uzlinová léze  $> 1,5$  cm nebo extranodální onemocnění  $> 1$  cm v největším příčném průměru (GTD) bez ohledu na průměr krátké osy).
- Výkonnostní stav 0 až 2 podle Východní skupiny pro spolupráci v onkologii (ECOG).

Kromě toho musí mít účastníci prokázanou odpovídající funkci jater, ledvin a srdce.

---

**Léčba(y)****Hodnocený lék**

Odronextamab

**Dávka / cesta podání / rozpis dávkování:**

Odronextamab bude podáván intravenózní (i.v.) infuzí v počáteční dávce 0,7 mg (rozdělené jako 0,2 mg 1. den 1. cyklu a 0,5 mg 2. den 1. cyklu), 1. mezilehlé dávce 4 mg (rozdělené jako 2 mg 8. den 1. cyklu a 2 mg 9.

den 1. cyklu), následované 2. mezilehlou dávkou 20 mg (rozdělené jako 10 mg 15. den 1. cyklu a 10 mg 16. den 1. cyklu).

Od 2. do 4. cyklu bude odronextamab podáván i.v. 1., 8. a 15. den v dávce 80 mg (1. úroveň dávky pro 1. část).

V 5. cyklu bude odronextamab podáván i.v. 8. den a v 6. cyklu bude podáván 1. a 15. den v dávce 160 mg. Během udržovacího období monoterapie bude odronextamab podáván i.v. Q8W v dávce 320 mg.

<b>Srovnávací lék</b>	Rituximab
<b>Dávka / cesta podání / rozpis dávkování:</b>	Rituximab bude podáván i.v. 1. den každého cyklu v dávce 375 mg/m <sup>2</sup> .
<b>Chemoterapie</b>	Cyklofosamid
<b>rozpis dávkování placebo:</b>	Cyklofosamid bude podáván i.v. 1. den každého cyklu po dobu 6 cyklů v dávce 750 mg/m <sup>2</sup> .
<b>Chemoterapie</b>	Doxorubicin
<b>rozpis dávkování placebo:</b>	Doxorubicin bude podáván i.v. 1. den každého cyklu po dobu 6 cyklů v dávce 50 mg/m <sup>2</sup> .
<b>Chemoterapie</b>	Vinkristin
<b>rozpis dávkování placebo:</b>	Vinkristin bude podáván i.v. 1. den každého cyklu po dobu 6 cyklů v dávce 1,4 mg/m <sup>2</sup> .
<b>Chemoterapie</b>	Prednison
<b>Dávka / cesta podání / rozpis dávkování:</b>	Prednison bude podáván perorálně (p.o.) 1.–5. den každého cyklu po dobu 6 cyklů v dávce 100 mg.
<b>Chemoterapie</b>	Bendamustin
<b>Dávka / cesta podání / rozpis dávkování</b>	Bendamustin bude podáván i.v. 1.–2. den každého 28denního cyklu po dobu 6 cyklů v dávce 90 mg/m <sup>2</sup> .

#### Cílové parametry

##### Primární:

##### Část 1

- Výskyt DLT u odronextamabu během období pozorování DLT
- Incidence a závažnost nežádoucích příhod vznikajících při léčbě (TEAE) odronextamabem.

##### Část 2

Úplná odpověď po 30 měsících (CR30) při hodnocení ve 120. týdnu hodnocená nezávislým centrálním posouzením podle Luganské klasifikace ([Cheson, 2014a](#))

##### Klíčový sekundární:

##### Část 2

- Přežití bez progresu (PFS) definované jako doba od randomizace do nejčasnějšího data progresu onemocnění podle Luganské klasifikace nebo úmrtí z jakékoli příčiny na základě posouzení nezávislým centrálním posouzením

- Přežití bez příhody (EFS) definované jako doba od randomizace do nejbližšího data progresu onemocnění podle Luganské klasifikace, úmrtí z jakékoli příčiny nebo zahájení nové léčby lymfomu na základě posouzení nezávislým centrálním posouzením
- CR30 při posouzení v týdnu 120 podle hodnocení místního zkoušejícího podle Luganské klasifikace ([Cheson, 2014a](#))
- Celková průměrná změna fyzické funkce (EORTC-QLQ-C30) oproti výchozímu stavu

**Sekundární:****Část 1**

- Koncentrace odronextamabu v séru
- Incidence a titr protilátek proti odronextamabu (ADA) a incidence neutralizačních protilátek (NAb) proti odronextamabu v průběhu času
- Dosažení objektivní odpovědi na konci indukce a na konci udržovací fáze hodnocené zkoušejícím lékařem

**Část 2**

- Přežití bez progresu (PFS) podle hodnocení místního zkoušejícího
- Přežití bez příhody (EFS) podle hodnocení místního zkoušejícího
- Celkové přežití (OS), definované jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny
- Dosažení objektivní odpovědi hodnocené místním zkoušejícím lékařem a nezávislým centrálním posouzením, definované jako procento účastníků, jejichž nejlepší odpověď je CR nebo PR
- Trvání odpovědi (DOR), hodnocené nezávislým centrálním posouzením a místním zkoušejícím, definované jako doba od dosažení odpovědi (CR/PR) do progresu onemocnění podle Luganské klasifikace
- Doba do další protilymfomové léčby (TTNT)
- Výskyt a závažnost TEAE
- Koncentrace odronextamabu v séru během indukčního a udržovacího období
- Incidence a titr ADA a incidence NAb u odronextamabu v průběhu času
- Celkové průměrné změny ve skóre PRO měřené validovanými nástroji EORTC-QLQ-C30, FACT-G GP5 otázka, FACT-LymS, PGIS, PGIC a EQ-5D-5L.
- Změna skóre položky GP5 v populaci účastníků od prvního podání do konce léčby

---

**Postupy a hodnocení**

U všech účastníků bude onemocnění hodnoceno radiologicky pomocí CT nebo MR a snímků z <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní

---

---

tomografie (FDG-PET). Odpověď nádoru podle lugsanských klasifikačních kritérií bude provedena nezávislým centrálním radiologickým posouzením. Bude proveden aspirát kostní dřevě, biopsie kostní dřevě (BMA/BMx) a biopsie lymfatických uzlin a/nebo nádoru a vzorky budou hodnoceny histologicky, přičemž mohou být použity pro další výzkumné studie, včetně imunohistochemie.

Bezpečnost bude hodnocena posouzením základních životních funkcí, fyzikálním vyšetřením, výkonnostním stavem ECOG, elektrokardiogramem (EKG), výskytem AE a hlášením souběžně užívaných léků. Laboratorní vyšetření budou zahrnovat kompletní krevní obraz s diferencíálem, biochemické hodnoty krve, imunoglobulin G (IgG) v séru a těhotenský test ze séra (pokud je to relevantní).

Vzorky krve na FK vyšetření a vyšetření ADA budou odebrány účastníkům užívajícím odronextamab.

Budou odebrány vzorky periferní krve k posouzení změn biomarkerů (např. sérových hladin prozánětlivých cytokinů a změn podskupin lymfocytů a stavu aktivace). Kromě toho tyto vzorky umožní nádorové nebo somatické genetické analýzy odchylek, které ovlivňují klinický průběh základního onemocnění nebo modulují vedlejší účinky léčby.

Hodnocení kvality života bude provedeno elektronicky pomocí dotazníků EORTC-QLQ-C30, FACT-G GP5, FACT-LymS, PGIC, PGIS a EQ-5D-5L.

---

#### Statistický plán

##### Odůvodnění velikosti vzorků

#### Část 1

Může být zařazeno 12 až 24 účastníků. Skutečná velikost vzorku bude záviset na počtu hodnotitelných účastníků s DLT.

#### Část 2

Za předpokladu 53% míry CR30 u účastníků léčených rituximabem v kombinaci s chemoterapií a 68% míry CR30 u účastníků léčených odronextamabem poskytne velikost vzorku 446 účastníků přibližně 90% sílu k detekci 15% zlepšení míry CR30 s celkovou oboustrannou chybou typu I 0,05.

---

#### Analýza účinnosti

Celý analyzovaný soubor (FAS) pro 1. část zahrnuje všechny účastníky, kteří dostávali jakýkoli hodnocený přípravek. Analýzy účinnosti pro 1. část budou vycházet ze souboru FAS.

FAS pro 2. část zahrnuje všechny randomizované účastníky. Analýzy účinnosti pro 2. část budou provedeny na základě souboru FAS podle randomizované léčby dle principu léčebného záměru (ITT).

#### Primární analýzy účinnosti

Primární cílový parametr míry CR30 ve 120. týdnu podle nezávislého centrálního posouzení podle kritérií odpovědi Luganské klasifikace bude analyzován Cochran-Mantel-Haenszelovým (CMH) testem s použitím následujícího stratifikačního faktoru:

- Skóre Mezinárodního prognostického indexu folikulárního lymfomu (FLIPI) (0 nebo 1 [nízké riziko] vs. 2 [střední riziko] vs. 3 až 5 [vysoké riziko])
- Nejdelší průměr léze ( $\leq 6$  cm vs.  $\geq 6$  cm)

---

Bude odhadnuta související pravděpodobnost výskytu a její 95% interval spolehlivosti (IS). Míra CR30 s odpovídajícím 95% přesným IS bude vypočtena Clopper-Pearsonovou metodou pro každé léčebné rameno.

#### **Klíčové sekundární analýzy účinnosti**

Bude analyzováno PFS a EFS hodnocené nezávislým centrálním posouzením podle Luganské klasifikace. Poměr rizik (HR) a jeho 95% IS budou odhadnuty stratifikovaným Coxovým regresním modelem se stejnými stratifikačními faktory použitými při analýze míry CR30. Medián doby a jeho 95% IS budou vypočteny pomocí Kaplanovy-Meierovy metody pro každé léčebné rameno.

Míra CR30 při posouzení místním zkoušejícím ve 120. týdnu podle Luganské klasifikace bude analyzována, jak je to popsáno výše pro primární analýzu účinnosti.

Změna fyzikálního fungování EORTC-QLQ-C30 oproti výchozímu stavu bude analyzována pomocí modelu opakovaných měření se smíšeným účinkem (MMRM).

#### **Sekundární analýzy účinnosti**

ORR na EOI a na konci udržovací léčby hodnocené nezávislým centrálním posouzením a místním zkoušejícím podle Luganské klasifikace bude analyzována pomocí testu CMH. Bude vypočtena související pravděpodobnost výskytu a 95% IS. ORR s odpovídajícím 95% přesným IS bude vypočtena Clopper-Pearsonovou metodou pro každé léčebné rameno.

TO, hodnoceno nezávislým centrálním posouzením a místním posouzením zkoušejícím; PFS a EFS posouzeno místním posouzením zkoušejícím podle Luganské klasifikace; TTNT; a OS budou analyzovány. Poměr rizik a jeho 95% IS budou odhadnuty stratifikovaným Coxovým regresním modelem se stejnými stratifikačními faktory použitými při analýze míry CR30. Medián doby a jeho 95% IS budou vypočteny pomocí Kaplanovy-Meierovy metody pro každé léčebné rameno.

Souhrnné statistiky absolutních skóre PRO a změny od výchozího stavu podle návštěv budou hlášeny pro každou škálu/položku EORTC-QLQ-C30, FACT-LymS, FACT-G GP5 a EQ-5D-5L index a EQ VAS. Budou poskytnuty přímkové grafy znázorňující průměrnou hodnotu a průměrnou změnu oproti výchozímu stavu. Budou také hlášeny souhrnné statistiky podle návštěv pro PGIS a PGIC.

#### **Kontrola multiplicity**

Multiplicita je kontrolována na oboustranné hladině  $\alpha$  0,05. K úpravě pro více statistické testování primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti bude použit hierarchický testovací postup.

---

#### **Analýzy bezpečnosti**

Demografické a výchozí charakteristiky budou shrnuty popisně.

Všechny AE hlášené v této studii budou kódovány pomocí slovníku medicínské terminologie pro regulační činnosti (MedDRA®). Souhrn TEAE, úmrtí, jiných SAE a TEAE vedoucích k trvalému ukončení léčby bude shrnut podle léčebné skupiny.

Další bezpečnostní parametry, včetně základních životních funkcí (teplota, pulz, krevní tlak, pulzní oxymetrie [ve dnech podání dávky] a



---

dechová frekvence), a laboratorní testy budou shrnuty podle výchozího stavu a změny od výchozího stavu do každého plánovaného časového bodu posouzení pomocí deskriptivní statistiky. Bude shrnuta doba trvání léčby a intenzita dávky.

---

**Předběžná analýza**

Pro klíčový sekundární cílový parametr PFS pro 2. část této studie jsou plánovány 2 předběžné analýzy účinnosti.

První předběžná analýza účinnosti PFS bude provedena v době primární analýzy CR30. Očekává se, že v daném okamžiku bude pozorováno přibližně 92 příhod PFS. Druhá předběžná analýza účinnosti PFS bude provedena, jakmile bude pozorováno nejméně 130 příhod PFS (75 % celkových příhod).

---