

1 SYNOPSE

Multicentrické, randomizované, otevřené klinické hodnocení fáze 3 hodnotící bezpečnost a účinnost epcoritamabu + rituximabu a lenalidomidu (R ²) ve srovnání s chemoimunoterapií u dříve neléčeného folikulárního lymfomu (EPCORE™FL-2)	
Základní informace a odůvodnění:	<p>FL je druhým nejčastějším B-buněčným NHL a nejčastějším typem indolentního lymfomu. Standardní systémová léčba dosud neléčeného pokročilého FL zahrnuje režimy chemoimunoterapie založené na rituximabu (R) (např. R-CHOP, R-Benda nebo R-CVP). Výsledky studie RELEVANCE navíc podpořily použití režimu bez chemoterapie, rituximabu a lenalidomidu (R²) v první linii léčby.</p> <p>Navzdory těmto pokrokům zůstává FL nevyhlášeným onemocněním a pacienti s recidivou FL budou potřebovat další linie léčby. Navíc progresse onemocnění do 24 měsíců od zahájení první linie R-CHOP souvisí se nízkou četností celkového přežití. Ke zlepšení celkových výsledků je zapotřebí nových terapií, které mohou zajistit hlubší a déle trvající remise v první linii léčby a navíc nabídnout možnosti bez chemoterapie, které budou více tolerovány.</p> <p>Epcoritamab je humanizovaná IgG1-bispecifická protilátka, která rozpoznává B-buněčný antigen CD20 na maligních buňkách a T-buněčný antigen CD3, čímž usnadňuje T-buněčnou cytotoxicitu maligních buněk exprimujících CD20. Jedná se o nový způsob účinku ve srovnání s chemoterapií nebo konvenčními mAb zaměřenými na CD20, které vyvolávají cytotoxicitu prostřednictvím Fc zprostředkovaných efektorových funkcí, jako jsou ADCC, ADCP a CDC, a v některých případech programované buněčné smrti.</p> <p>Účelem této randomizované studie fáze 3 je vyhodnotit bezpečnost a účinnost epcoritamabu v kombinaci s R² oproti standardním léčebným režimům u osob s dříve neléčeným FL.</p>
Cíl/e a cílový ukazatel/cílové ukazatele:	<p>Primárním cílem studie je prokázat, že epcoritamab s R² (ER²) zlepší četnosti CR30 ve srovnání s chemoimunoterapií (CIT) u osob s dříve neléčeným FL.</p> <p>Primárním cílovým ukazatelem je CR30 v rameni A (ER²) oproti rameni B (CIT), jak je stanoveno pomocí PET-CT podle Luganských kritérií 2014, podle hodnocení IRC.</p> <p>Sekundárními cíli této studie je porovnat mezi jednotlivými léčebnými rameny (pokud je to relevantní) následující:</p> <p>Klíčové sekundární cílové ukazatele v ramenu A oproti ramenu B:</p> <ul style="list-style-type: none">• PFS: doba od data randomizace do data progresse onemocnění stanoveného podle Luganských kritérií 2014 podle IRC nebo úmrtí, podle toho, co nastane dříve.• OS• PRO: udržení PF škály dotazníku EORTC QLQ-C30 ve 25. týdnu.• Negativita MRD.
Zkoušející:	Multicentrická studie, informace o zkoušejících jsou uloženy u společnosti AbbVie.
Studijní pracoviště:	Přibližně 250 pracovišť ve 32 zemích, z toho 3 v Česku.
Hodnocená populace a počet zařazených pacientů:	Studie se bude týkat dospělých pacientů s pokročilým (stadium III a IV a stadium II s objemným onemocněním), dosud neléčeným FL vyžadující léčbu. Do studie bude zařazeno celkem přibližně 900 pacientů (XX pacientů v ČR) – přibližně 360 pacientů v rameni A a B a 180 pacientů v rameni C. Očekává se, že celková doba zařazování bude přibližně 26 měsíců.

<p>Plán hodnocení:</p>	<p>Jedná se o otevřenou, randomizovanou, globální studii fáze 3, která hodnotí bezpečnost a účinnost tří léčebných ramen. Způsobilí pacienti budou randomizováni (2:2:1) do následujících skupin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rameno A: ER² • Rameno B: CIT dle výběru zkoušejícího • Rameno C: R² <p>Celková délka léčby bude 120 týdnů pro všechna léčebná ramena (přibližně 2,5 roku).</p> <p>Po ukončení léčby budou všichni pacienti sledováni během období sledování po ukončení léčby až do progresu onemocnění. Po progresi onemocnění budou pacienti sledováni z hlediska přežití.</p> <p>Odpověď na léčbu a sledování progresu onemocnění budou hodnoceny podle Luganských kritérií 2014 s využitím zobrazovacích metod PET-CT. Poté, co pacienti dosáhnou dvou po sobě jdoucích hodnocení kompletní metabolické odpovědi, může být hodnocení onemocnění prováděno pouze pomocí CT, s výjimkou hodnocení ve 120. týdnu, které bude vyžadovat povinné PET-CT u všech pacientů. Každý nový výskyt PD nebo CR hodnocený pouze pomocí CT musí být potvrzen pomocí PET.</p>
<p>Hlavní kritéria způsobilosti:</p>	<p>Muži nebo ženy ve věku nejméně 18 let s diagnózou FL. Pacienti by měli splňovat následující kritéria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mají CD20+, histologicky potvrzený klasický FL (dříve FL 1. stupně až stupně 3a) při poslední reprezentativní biopsii nádoru na základě místní patologické zprávy podle 5. vydání WHO klasifikace hematolymfoidních nádorů. • Jsou ochotni a schopni dodržovat postupy požadované v tomto protokolu. • Pacient musí mít onemocnění ve stadiu III nebo IV nebo ve stadiu II s objemným onemocněním (průměr nádoru ≥ 7 cm). • Pacient musí podle zkoušejícího potřebovat systémovou léčbu, což je doloženo splněním alespoň jednoho z kritérií GELF. • Pacient má jednu nebo více cílových lézí: <ul style="list-style-type: none"> • PET/CT vyšetření prokazující PET pozitivní lézi (léze) a • ≥ 1 měřitelná uzlinová léze (dlouhá osa $> 1,5$ cm) nebo ≥ 1 měřitelná mimouzlinová léze (dlouhá osa $> 1,0$ cm) na CT nebo MR. • Výkonnostní stav podle ECOG 0–2. • Pacient je způsobilý k podání jednoho ze standardních režimů léčby: CIT (rameno B) nebo R² (rameno C). <p>Pacienti by měli mít laboratorní hodnoty splňující následující kritéria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$; růstové faktory jsou povoleny v případě postižení kostní dřeně lymfomem, ale pacient nesmí dostat růstový faktor během 14 dnů před screeningovými testy. • Hemoglobin ≥ 8 g/dl (transfuze RBC jsou povoleny, ale pacient nesmí dostat krevní transfuzi během 7 dnů před screeningovými testy). • Počet krevních destiček $\geq 75 \times 10^9/l$ nebo $\geq 50 \times 10^9/l$ v případě infiltrace kostní dřeně lymfomem nebo splenomegalie (transfuze krevních destiček jsou povoleny, ale pacient nesmí dostat krevní transfuzi během 7 dnů před screeningovými testy).

	<ul style="list-style-type: none"> • INR/aPTT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, pokud nepodstupujete antikoagulační léčbu (INR by však nemělo být $> 4,0$). • AST nebo ALT v séru $\leq 3,0 \times \text{ULN}$. • Přímý bilirubin musí být $< 2 \times \text{ULN}$ • Odhadovaná CrCl ≥ 50 ml/min (vypočtená podle Cockcroft-Gaultova vzorce)
Hodnocený lék a délka léčby:	<p>Rameno A: ER² po dobu 6 x 28denních cyklů (24 týdnů); v případě CR nebo PR po 6 cyklech epcoritamab + lenalidomid po dobu 6 x 28denních cyklů (24 týdnů), následovaný epcoritamabem po dobu 9 x 56denních cyklů (72 týdnů).</p> <p>Rameno B: CIT režim podle volby zkoušejícího:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G/R-CHOP po dobu 6 x 21denních cyklů, po nichž následují 2 x 21denní cykly G/R (24 týdnů); v případě CR nebo PR po 6 cyklech, G/R po dobu 13 x 56denních cyklů (96 týdnů). • G/R-Benda po dobu 6 x 28denních cyklů (24 týdnů); v případě CR nebo PR po 6 cyklech, G/R po dobu 12 x 56denních cyklů (96 týdnů). <p>Rameno C: R² po dobu 6 x 28denních cyklů; v případě CR nebo PR lenalidomid po dobu 12 x 28denních cyklů v kombinaci s R každých 8 týdnů (72 týdnů), následovaný R po dobu 6 x 56denních cyklů (48 týdnů).</p> <p>Všechny režimy budou trvat celkem 120 týdnů.</p>
Plán hodnocení:	<p>Pro shrnutí údajů budou použity deskriptivní statistiky a seznamy pacientů. U spojitých proměnných budou použity počty pozorování, průměry, směrodatné odchylky, mediány a rozpětí. U diskrétních proměnných budou shrnuty četnosti. U proměnných vztahujících se k době příhody budou uvedeny Kaplanovy-Meierovy odhady. Konkrétní podrobnosti budou uvedeny v SAP (plán statistické analýzy). Srovnání mezi ramenem A a ramenem B bude provedeno takto: pro spojitě proměnné představující změnu od výchozího stavu do určitého časového bodu po výchozím stavu bude použita analýza rozptylu. Pro diskrétní proměnné bude použit chí-kvadrát test CMH. Pro proměnné od času k příhody bude použit stratifikovaný log-rank test a stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik, pokud není uvedeno jinak (stratifikační faktory jsou uvedeny v oddíle 5.8). Obecně platí, že pokud je některá ze strat příliš malá z hlediska počtu pacientů (např. pro cílové ukazatele četnosti odpovědi) nebo počtu příhod (např. pro cílové ukazatele doby do příhody), může být jeden nebo více stratifikačních faktorů ze stratifikační analýzy vypuštěno. Podrobnosti budou uvedeny v SAP. Všechny testy budou provedeny na dvoustranné hladině alfa 0,05 a bude uveden 95% interval spolehlivosti (CI), pokud není uvedeno jinak. Srovnání mezi ramenem A a ramenem C bude provedeno současně s ramenem A a ramenem B, pokud není uvedeno jinak.</p>
Datum synopse protokolu:	23. srpna 2023