

# Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei Waldenströms Makroglobulinämie (VIWA-1)

EINE MULTIZENTRISCHE, RANDOMISIERTE, EXPLORATIVE OFFENE PHASE II  
INTERNATIONALE STUDIE

<b>Projektcode:</b>	VIWA-1
<b>Protokollversion</b>	Version – 1.1
<b>Datum</b>	24.10.2024
<b>EU CT Nummer:</b>	2022-500574-34-00
<b>Clinicaltrials.gov Nr.:</b>	NCT05099471
<b>Substanzidentifikator (Probe IMP)</b>	Venetoclax Rituximab
<b>Therapeutischer Bereich</b>	Hämatologie / Onkologie
<b>Sponsor</b>	Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 29, 89081 Ulm, Deutschland; vertreten durch den Vorsitzenden des Aufsichtsrates
<b>Koordinierender Prüfarzt (Beauftragter des Sponsors)</b>	Prof. Dr. Christian Buske Universitätsklinikum Ulm Abteilung für Innere Medizin III Albert-Einstein-Allee 23 D-89081 Ulm

Dieses Dokument enthält vertrauliche Informationen, die der Abteilung für Innere Medizin III und dem Comprehensive Cancer Center Ulm der Universität Ulm gehören. Sofern nicht anders schriftlich vereinbart, verpflichten Sie sich mit der Entgegennahme oder Durchsicht dieser Unterlagen, diese Informationen vertraulich zu behandeln und sie nicht an andere weiterzugeben (es sei denn, dies ist gesetzlich vorgeschrieben) oder sie für nicht autorisierte Zwecke zu verwenden. Im Falle eines tatsächlichen oder vermuteten Verstoßes gegen diese Verpflichtung ist das Universitätsklinikum Ulm unverzüglich zu benachrichtigen.

## VERANTWORTLICHE UND KONTAKTINFORMATIONEN

<b>Nationale koordinierende Prüfer</b>	Prof. Dr. Christian Buske (Deutschland) Dr Bénédicte Hivert und Dr Cécile Tomowiak (Frankreich) Prof. Dr. Meletios Dimopoulos (Griechenland)
<b>Protokollerstellung</b> (alphabetische Reihenfolge)	██ ██ ██
<b>Projektmanagement</b>	Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Innere Medizin III Albert-Einstein-Allee 23, D-89081 Ulm Telefon: +49 731 500-65 801 Fax: +49 731 500-65 822 E-mail: viwa.cccu@uniklinik-ulm.de
<b>Statistik</b>	Prof. Dr. Eva Hoster Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität München Marchioninstr. 15, D-81377 München Phone: ██ E-mail: ██
<b>Pharmakovigilanz</b>	ZKS Ulm (Zentrum für Klinische Studien Ulm) Albert-Einstein-Allee 7 89081 Ulm Phone: ██ Fax: ██ E-mail: ██
<b>Datenmanagement</b>	Universitätsmedizin Göttingen (UMG) Abteilung für klinische Studien Von-Bar-Strasse 2/4 37073 Göttingen
<b>Finanzierung</b>	Die Studie wird von AbbVie und Pfizer unterstützt.

## SYNOPSIS

Name des Sponsors	Universitätsklinikum Ulm (Deutschland), vertreten durch den Vorsitzenden des Aufsichtsrates
Prüfpräparate	Venetoclax, Rituximab
Studientitel	Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei Waldenströms Makroglobulinämie (VIWA-1)
Studiendesign / Phase	Internationale, explorative, multizentrische, offene und randomisierte Phase-II-Studie
Primäres Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Dexamethason/Rituximab/Cyclophosphamid bei Patienten mit de novo WM, gemessen an der Rate der kompletten Remission (CR) oder sehr guten partiellen Remission (VGPR) 12 Monate nach Randomisierung.
Endpunkte	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der kompletten Remission (CR) oder sehr guten partiellen Remission (VGPR) 12 Monate nach der Randomisierung unter Verwendung der modifizierten Ansprechkriterien, die auf der sechsten IWWM aktualisiert wurden (CR/VGPR)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorläufiges Ansprechen zu 3 Zeitpunkten (C4D1; C7D1 (Arm A) / 28 Tage nach C6D1 (Arm B); C10D1 (Arm A) / Post-Treatment-Staging 1 (Arm B))</li> <li>• Ansprechen und Ansprechrate: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rate für Gesamtansprechen (CR, VGPR, PR, MR) 12 Monate nach Randomisierung</li> <li>○ Hauptansprechrate (CR, VGPR, PR) 12 Monate nach Randomisierung</li> </ul> </li> <li>• Bestes Ansprechen</li> <li>• Zeit bis zum ersten Ansprechen</li> <li>• Zeit bis zum ersten Hauptansprechen</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Lymphomspezifisches Überleben (LSS)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Vergleich von Ansprechraten von mutiertem CXCR4 und CXCR4 Wildtyp-Patienten</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u> Zu den Sicherheitsvariablen gehören unerwünschte Ereignisse (AE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE), Laborparameter und Vitalzeichen. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wird anhand des NCI-CTCAE-Lexikons Version 5.0 bewertet. Ein</p>

	<p>unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes Ereignis, das zwischen der ersten Anwendung/Einnahme des Studienmedikaments und dem Studienende des jeweiligen Patienten auftritt oder sich verschlimmert. Die Sicherheitsvariablen werden mit Hilfe von Mittelwerten der deskriptiven Statistik und/oder Häufigkeitstabellen zusammengefasst. Alle unerwünschten Ereignisse, arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden nach der MedDRA-Klassifikation und dem schlechtesten CTCAE-Grad zusammengefasst.</p>
Hintergrund	<p>Bei der Waldenström-Makroglobulinämie (WM) führt die Chemotherapie nur zu geringen CR/VGPR-Raten und die Dauer des Ansprechens ist begrenzt. Darüber hinaus sind WM-Patienten oft älter und vertragen die mit der Chemotherapie verbundenen Toxizitäten teilweise nicht. Daher werden innovative Ansätze benötigt, die eine hervorragende Wirksamkeit und Verträglichkeit bei WM kombinieren. Chemotherapiefreie Ansätze sind für diese Patientengruppe sehr attraktiv. Aufgrund seiner hohen Aktivität und seines günstigen Toxizitätsprofils bei indolenten B-NHL wie der CLL wurde Venetoclax von der FDA und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung dieser Krankheiten zugelassen. Erste Daten bei rezidivierten/refraktären WM haben die hohe Aktivität und geringe Toxizität von Venetoclax auch bei WM belegt, eingeschlossen waren auch Patienten mit vorheriger Ibrutinib-Behandlung oder Patienten mit CXCR4-Mutationen. Ibrutinib selbst hat eine hohe Aktivität und ein relativ niedriges Toxizitätsprofil bei WM, hat aber auch große Nachteile: Der größte Nachteil ist die Notwendigkeit, dieses Medikament kontinuierlich anzuwenden. Darüber hinaus hängt die Wirksamkeit von Ibrutinib weitgehend vom Genotyp ab, wobei das Ansprechen und das PFS bei Vorliegen von CXCR4-Mutationen und nicht-mutiertem MYD88 deutlich abnehmen. Insbesondere die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Behandlung mit Ibrutinib hat verhindert, dass Ibrutinib zum Behandlungsstandard geworden ist und die konventionelle Rituximab/Chemotherapie verdrängt. Dies spiegelt sich in aktuellen Leitlinien wie den NCCN- und den ESMO-Leitlinien wider, in denen die Immunchemotherapie nach wie vor als Grundpfeiler der Behandlung angesehen wird, vor allem wegen des Vorteils einer zeitlich begrenzten Anwendung. Daten bei CLL in der Rezidiv- wie auch in der Erstlinienbehandlung haben überzeugend gezeigt, dass Venetoclax im Gegensatz zu Ibrutinib auch dann hochwirksam ist, wenn es in einem zeitlich definierten Anwendungsschema über 12 Monate in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt wird. Die Daten belegten ein tiefes Ansprechen, einschließlich eines molekularen Ansprechens, und einen hochsignifikanten Vorteil gegenüber der Immunchemotherapie in großen internationalen Phase-III-Studien, was den Behandlungsstandard bei dieser Krankheit verändert.</p> <p>Auf dieser Grundlage stellen wir die Hypothese auf, dass die zeitlich begrenzte Anwendung der Kombination von Venetoclax und Rituximab im Vergleich zu Chemotherapie und Rituximab (DRC) bei therapienaivem WM Patienten, unabhängig vom Genotyp, signifikant überlegen ist. Eine erste Bestätigung für diese Annahme in dieser hier dargestellten Studie wird die Durchführung konfirmatorischer Phase-3-Studien ermöglichen, die den Standard der Behandlung von WM ändern könnten.</p>

<p>Studienpopulation - Einschlusskriterien</p>	<p>Jeder Patient muss alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um an dieser Studie teilnehmen zu können:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nachgewiesene klinisch-pathologische Diagnose der WM gemäß der Definition des Konsensgremiums 1 des zweiten internationalen Workshops über WM (IWWM). <u>Die Histopathologie muss vor der Randomisierung, aber innerhalb der letzten 4 Monate vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden.</u> Außerdem müssen pathologische Proben vor der Randomisierung an das pathologische Referenzzentrum geschickt werden, um den <u>Mutationsstatus von MYD88 und CXCR4 vor der Randomisierung</u> zu bestimmen, sofern der Mutationsstatus zuvor nicht bestimmt wurde. Zusätzlich wird die TP53 Mutation untersucht. <u>Das pathologische Referenzzentrum muss die Diagnose einer WM bestätigen.</u></li><li>• Behandlungsbedürftige, neu diagnostizierte WM, unabhängig vom Genotyp.</li><li>• Die Patienten müssen <u>mindestens eines</u> der folgenden Kriterien erfüllen, um mit der Studienbehandlung beginnen zu können, die zum Teil durch die Kriterien des Konsensgremiums der Siebten IWWM und der ESMO Guidelines definiert sind:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Wiederkehrendes Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Müdigkeit (mindestens eines davon),</li><li>○ Hyperviskosität,</li><li>○ Lymphadenopathie, die entweder symptomatisch oder voluminös ist (<math>\geq 5</math> cm im maximalen Durchmesser),</li><li>○ Symptomatische Hepatomegalie und/oder Splenomegalie,</li><li>○ Symptomatische Organomegalie und/oder Organ- oder Gewebsinfiltration,</li><li>○ Periphere Neuropathie aufgrund der WM,</li><li>○ Symptomatische Kryoglobulinämie,</li><li>○ Symptomatische Kälteagglutinin-Anämie</li><li>○ hämolytische Autoimmunanämie und/oder Thrombozytopenie</li><li>○ Nephropathie verbunden mit WM,</li><li>○ Amyloidose verbunden mit WM,</li><li>○ Hämoglobin <math>\leq 10</math> g/dL (die Patienten sollten mindestens 7 Tage vor der Bestimmung des Screening-Hämoglobins keine Transfusionen von roten Blutkörperchen erhalten haben),</li><li>○ Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math> (verursacht durch Infiltration des Knochenmarks durch das Lymphom),</li><li>○ IgM-Serumkonzentration <math>&gt; 6</math> g/dL,</li><li>○ und andere WM-bezogene relevante Symptome.</li></ul></li></ul> <p>Weitere Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der Patient muss mindestens 18 Jahre alt sein.</li><li>• Lebenserwartung <math>&gt; 3</math> Monate nach Meinung des Prüfarztes.</li><li>• Weltgesundheitsorganisation (WHO) / ECOG- Performanzstatus <math>\leq 2</math>.</li><li>• Baseline Thrombozytenzahl <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>, absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 0,75 \times 10^9/L</math> (falls nicht durch eine Knochenmarkinfiltration durch das Lymphom bedingt).</li><li>• Angemessene Leberfunktion gemäß lokalem Laborreferenzbereich wie folgt:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Aspartat-Transaminase (AST) und Alanin-Transaminase (ALT) <math>\leq 3,0 \times</math> ULN.</li></ul></li></ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bilirubin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> (es sei denn, der Bilirubinanstieg ist auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen oder hat einen nichthepatischen Ursprung).</li> <li>• Der Patient muss über eine ausreichende Nierenfunktion verfügen, die durch eine Kreatinin-Clearance von <math>\geq 30 \text{ ml/min}</math> nachgewiesen wird; berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel oder gemessen durch eine 24-Stunden-Urinsammlung.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP), d. h. fruchtbar, müssen nach der Menarche und bis zum Eintritt in die Postmenopause einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und sich verpflichten, für die Dauer der Therapie bis zu 12 Monate nach Therapieende eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (weitere Einzelheiten siehe Anhang E).</li> <li>• Männer müssen sich verpflichten, für die Dauer der Therapie und 12 Monate danach kein Kind zu zeugen und zustimmen ihre Partnerin anzuweisen, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männer müssen für die Dauer der Behandlung und mindestens 12 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf eine Samenspende verzichten.</li> <li>• Jeder Patient muss freiwillig eine Einverständniserklärung in einer ihm vertrauten Sprache datieren und unterschreiben, in der er erklärt, dass er den Zweck und die für die Studie erforderlichen Verfahren/Abläufe versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Patienten müssen bereit und in der Lage sein, die in diesem Protokoll aufgeführten Verbote und Einschränkungen zu befolgen.</li> <li>• Zugehörigkeit zu einem System der sozialen Sicherheit (nur für Frankreich relevant).</li> </ul>
<p>Studienpopulation - Ausschluss- kriterien</p>	<p>Bei Vorliegen der folgenden Kriterien wird ein Patient von der Teilnahme ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere medizinische oder psychiatrische Erkrankungen (insbesondere in Behandlung), die die Teilnahme an dieser klinischen Studie beeinträchtigen könnten.</li> <li>• Der Patient ist HIV-positiv.</li> <li>• Aktive schwere Infektion.</li> <li>• Angeborene oder erworbene schwere Immunschwäche, die nicht auf ein Lymphom zurückzuführen ist (klinisches Erscheinungsbild: rezidivierende Infektionen, Notwendigkeit einer Immunglobulinsubstitutionstherapie, Patienten nach einer Transplantation).</li> <li>• Anzeichen für andere klinisch bedeutsame unkontrollierte Zustände, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unkontrollierte systemische Infektion (virale, bakterielle oder Pilzinfektion).</li> <li>○ Chronische Hepatitis-B-Virus- (HBV) oder Hepatitis-C-Virus- (HCV) Infektion, die eine Behandlung erfordert. Hinweis: Patienten mit serologischem Nachweis einer früheren HBV-Impfung (d. h. negatives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBs), positiver Anti-HBs-Antikörper und negativer Anti-HBc-Antikörper oder positiver Anti-HBc-Antikörper durch intravenöse Immunglobuline (IVIG)) können teilnehmen (siehe Protokollabschnitt 13.4.11).</li> </ul> </li> <li>• Angemessene Lungenfunktion, nachgewiesen durch <math>\text{DLCO} \leq 65 \%</math> oder <math>\text{FEV1} \leq 65 \%</math>.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unkontrollierter Diabetes mellitus (angezeigt durch Stoffwechselstörungen und/oder schwere, mit Diabetes mellitus verbundene unkontrollierte Organkomplikationen).</li><li>• Unkontrollierter Bluthochdruck.</li><li>• Behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte oder Ejektionsfraktion <math>\leq 50\%</math> oder chronisch stabile Angina pectoris.</li><li>• Instabile Angina pectoris, Angioplastie, Stentimplantation oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Therapie.</li><li>• Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, die symptomatisch oder behandlungsbedürftig sind, oder asymptomatische, anhaltende ventrikuläre Tachykardien.</li><li>• Der Patient hat eine kardiovaskuläre Störung gemäß der New York Heart Association Klasse <math>&gt; 2</math>. Klasse 2 ist definiert als eine Herzerkrankung, bei der sich die Patienten in Ruhe wohlfühlen, normale körperliche Aktivität jedoch zu Müdigkeit, Herzklopfen, Dyspnoe oder Angina pectoris führt.</li><li>• Bekannte Perikarderkrankung.</li><li>• Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer intrakraniellen Blutung innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn.</li><li>• Bekannte interstitielle Lungenerkrankung.</li><li>• Infiltrative Lungenerkrankung, bekannte pulmonale Hypertonie.</li><li>• Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, es sei denn, der Patient ist seit <math>\geq 3</math> Jahren frei von dieser Krankheit. Zu den Ausnahmen gehören die folgenden:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Basalzellkarzinom der Haut,</li><li>○ Plattenepithelkarzinom der Haut,</li><li>○ Karzinom in situ des Gebärmutterhalses,</li><li>○ Karzinom in situ der Brust,</li><li>○ Histologischer Zufallsbefund von Prostatakrebs (TNM-Stadium T1a oder T1b).</li></ul></li><li>• Bekannte Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium C).</li><li>• Chemotherapie mit zugelassenen oder in der Erprobung befindlichen Krebstherapeutika innerhalb von 21 Tagen vor Beginn der Therapie.</li><li>• Glukokortikoidtherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Therapie, die eine kumulative Dosis von 160 mg Dexamethason oder eine äquivalente Dosis anderer Kortikosteroide überschreitet, die als antineoplastische Behandlung Absicht verabreicht wurde.</li><li>• Behandlung mit einer der folgenden Substanzen innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Mäßige oder starke Cytochrom P450 3A (CYP3A)-Inhibitoren (wie Fluconazol, Ketoconazol und Clarithromycin),</li><li>○ Mäßige oder starke CYP3A-Induktoren (wie Rifampin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut).</li></ul></li><li>• Kontraindikation gegen die Wirkstoffe oder einen der anderen Hilfsstoffe der Prüfpräparate sowie gegen eines der erforderlichen Begleitmedikamente oder unterstützenden Behandlungen, einschließlich Überempfindlichkeit gegen antivirale Medikamente.</li><li>• Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Therapie.</li><li>• Anamnese oder Anzeichen einer anderen klinisch bedeutsamen Störung, eines Zustands oder einer Krankheit (mit Ausnahme der oben genannten), die nach Ansicht des Prüfers oder des Sponsors,</li></ul>
--	---

	<p>falls dieser konsultiert wird, ein Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellen oder die Auswertung, die Verfahren/Abläufe oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen würden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Schwangere Frauen und stillende Frauen, die nicht bereit sind, das Stillen einzustellen.</li><li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Therapie in dieser Studie.</li><li>• Keine Einwilligung zur Erfassung, Speicherung und Verarbeitung der individuellen Krankheitsmerkmale.</li><li>• Verabreichung oder Konsum einer der folgenden Substanzen innerhalb von 3 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Grapefruit oder Grapefruitprodukte,</li><li>○ Sevilla-Orangen (inclusive Marmelade, die Sevilla-Orangen enthält),</li><li>○ Sternfrucht.</li></ul></li><li>• Volljährige Person, die nicht in der Lage ist, die Art, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu verstehen und ihren Willen hiernach auszurichten.</li></ul>
Studiendesign	<p>In dieser Studie wird eine offene, stratifizierte 1:1-Randomisierung zwischen Arm A und Arm B für behandlungsbedürftige de novo WM-Patienten (Phase II) durchgeführt. Stratifizierungsfaktoren sind MYD88- und CXCR4-Status (positiv vs. negativ). Es wird eine stratifizierte zentrale Blockrandomisierung durchgeführt. Der zentrale Randomisierungsdienst wird eingesetzt, um eine Vorhersagbarkeit des Behandlungsarms zu vermeiden.</p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu DRC bei Patienten mit de novo WM.</p> <p>Im Einzelnen sieht das Studiendesign wie folgt aus: Für alle WM-Patienten, die eine Behandlung benötigen.</p> <p>1:1 Randomisierung zwischen Arm A (12 Zyklen) und Arm B (6 Zyklen)</p>

<b>Arm A</b>			
Venetoclax* / Rituximab	Zyklus 1 (28-tägiger Zyklus)		
	Schrittweise Dosissteigerung von Venetoclax bei allen Patienten mit einer Zieldosis von ■■■ mg/Tag QD PO.		
	Venetoclax	■■■ mg/d QD PO	Tag ■■■
		■■■ mg/d QD PO	Tag ■■■
		■■■ mg/d QD PO	Tag ■■■
Zyklus 2 – 12 (28-tägiger Zyklus)			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV	Tag 1	
Venetoclax	■■■ mg/d QD PO	Tag ■■■	
* Prophylaxe des Tumor-Lyse-Syndroms siehe Protokoll.			
<b>Arm B</b>			
DRC	Zyklus 1-6 (28-tägiger Zyklus)		
	Dexamethasone	20 mg PO	Tag 1
	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV	Tag 1
	Cyclophosphamide	100 mg/m <sup>2</sup> BID PO*	Tag 1-5
* Cyclophosphamid-Tabletten enthalten 50 mg des Wirkstoffs. Dosierung: Berechnen Sie die Dosis nach der Körperoberfläche und runden Sie mathematisch korrekt in 50er-Schritten.			
<b>Follow-up Phase</b>			
Alle Patienten, die die Behandlung regulär oder früher, auf Wunsch des Patienten oder auf Entscheidung des Arztes, wegen nicht tolerierbarer Toxizität beenden, werden alle drei Monate hinsichtlich des Tumorstatus, der nachfolgenden Behandlung, des klinischen und des Laborstatus, der Lebensqualität und des Überlebens für zwei Jahre nach Abschluss/Abbruch der Behandlung weiter beobachtet. Anschließend werden die Patienten alle 6 Monate bis zum Ende der Studie oder bis zum Tod überwacht. Alle Patienten mit einem Progress werden alle 6 Monate bis zum Ende der Studie oder bis zum Tod auf ihr Überleben hin beobachtet.			
<b>Sicherheit</b>			
Zu den Sicherheitsbewertungen gehören im Allgemeinen: unerwünschte Ereignisse (AE und SAE), Vitalparameter, körperliche Untersuchungen und klinische Laborparameter.			
<b>Ausschuss für Daten- und Sicherheitsüberwachung</b>			
Es wird ein unabhängiges Data and Safety Monitoring Committee, (DSMC) eingesetzt, das sich aus drei Mitgliedern, darunter einem			

	<p>Statistiker, zusammensetzt, die nicht an der Durchführung der Studie beteiligt sind. Das DSMC wird die Daten zur Sicherheit wie geplant gemäß der DSMC-Charter überprüfen. Die erste Sitzung des DSMC findet statt, nachdem 6 Patienten aus Arm A 2 Zyklen abgeschlossen haben. Das zweite Treffen findet statt, wenn der 6. Patient in Arm A 6 Zyklen abgeschlossen hat. Die dritte Sitzung findet statt, wenn 30 Patienten in Arm A den 12. Zyklus abgeschlossen haben und ein „End of Treatment Staging“ vorliegt.</p> <p><b>Referenz-Pathologie</b> Von einer Knochenmarksbiopsie, die innerhalb von 4 Monaten vor Beginn der Behandlung entnommen wurde, müssen repräsentativ gefärbte Objektträger der zentralen Pathologie zur Bestätigung der WM und zur Untersuchung von MYD88-, CXCR4- und TP53-Mutationen vorgelegt werden.</p> <p><b>Minimale Restkrankheit (optionales Bioprobenprogramm)</b> Die minimale Resterkrankung (MRD) wird durch quantitative PCR unter Verwendung der MYD88<sup>L265P</sup> Mutation als Biomarker aus peripheren Blut- und Plasmaproben (und, falls möglich, zusätzlich aus dem Knochenmark) aller Studienpatienten bestimmt. Mit diesem Ansatz lässt sich die MRD bei etwa 90 % der Patienten bestimmen. Die MRD wird zentral bestimmt. Peripheres Blut und Plasma werden vor Beginn der Behandlung, bei C4D1, C7D1 (Arm A), 28 Tage nach C6D1 (Arm B) und 12 Monate nach der Randomisierung, alle 6 Monate während der Nachbeobachtung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Progress) und bei Fortschreiten der Erkrankung entnommen. Die Teilnahme an diesem zusätzlichen wissenschaftlichen Programm ist für die Patienten freiwillig. Sie wird es ermöglichen, das klinische Ansprechen mit der Tumormasse unter der Behandlung und nach Beendigung der Behandlung zu korrelieren. Außerdem kann so untersucht werden, ob ein Anstieg der MRD einen klinischen Rückfall bei WM vorhersagt. Der MRD-Status wird keinen Einfluss auf die klinische Behandlung der Patienten in der Studie haben.</p>
<p>Geplante Patientenanzahl:</p>	<p>Es werden insgesamt 80 Patienten in zwei Jahren rekrutiert (siehe statistische Analysemethoden unten)</p>
<p>Anzahl von Studienzentren</p>	<p>Ca. 30</p>
<p>Involvierte Studiengruppen</p>	<p>GLA, FILO, Greek Myeloma Study Group</p>
<p>Statistische Methoden</p>	<p><b>Statistisches Design:</b></p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VR) im Vergleich zu DRC bei der Behandlung von de novo WM. Primärer Endpunkt ist die Rate der CR/VGPR 12 Monate nach Randomisierung (CR/VGPR12). Der Literatur zufolge liegt die CR/VGPR-Rate bei WM-Patienten, die mit DRC behandelt werden, zwischen 11 % und 17 %. Für die primäre Bewertung wird die Nullhypothese getestet, dass VR eine CR/VGPR12 erreicht, die mit den historischen Ergebnissen zu DRC vergleichbar ist (11 % gemäß [14] und persönlicher Mitteilung) mit dem Ziel, diese Nullhypothese zu verwerfen.</p>

Nullhypothese ( $H_0$ ):  $CR/VGPR12_{VR} \leq 11\%$   
Alternative Hypothese ( $H_A$ ):  $CR/VGPR12_{VR} > 11\%$

Die Nullhypothese wird mit einem einseitigen exakten Binomialtest geprüft. Darüber hinaus wird ein explorativer Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf CR/VGPR12 mit einem einseitigen exakten Fisher-Test durchgeführt. Die wichtigsten interkurrenten Ereignisse für das primäre Ziel sind die Verletzung der Einschlusskriterien, der Wechsel der Behandlung, fehlende oder nicht auswertbare Respondergebnisse 1 Jahr nach der Randomisierung.

**Schätzung des Stichprobenumfangs:**

Diese Studie ist eine Pilotstudie. Die Stichprobengröße ist auf die Durchführbarkeit zurückzuführen: Es wird davon ausgegangen, dass insgesamt 80 Patienten innerhalb von 24 Monaten in die 30 beteiligten Studienzentren aufgenommen werden können. Es wird erwartet, dass die Rate der fehlenden primären Ergebnisse in der Studie kleiner als 10 % ist. Somit werden am Ende der Studie insgesamt etwa 72 Patienten (36 pro Arm) ausgewertet.

Bei einer Gesamtzahl von 36 Patienten in der experimentellen VR-Gruppe (Arm A) kann die Nullhypothese  $CR/VGPR12_{VR} \leq 11\%$  in einem einseitigen exakten Binomialtest auf einem Signifikanzniveau von 10 % mit einer Power von 80 % verworfen werden, wenn die wahre Rate für  $CR/VGPR12_{VR}$  24 % (13 % Unterschied) beträgt. Dieser Unterschied wird als klinisch relevant und erreichbar angesehen. Das Signifikanzniveau von 10 % bei einem einseitigen Test wurde gewählt, um dem explorativen Charakter dieser Phase-2-Studie gerecht zu werden und ein Gleichgewicht zwischen statistischer Signifikanz und statistischer Aussagekraft in Anbetracht der begrenzten Stichprobengröße zu erreichen. Ein einseitiges statistisches Überlegenheitsdesign wurde gewählt, weil die Ergebnisse nur dann zu einer potenziellen Änderung der Behandlung führen würden, wenn eine Überlegenheit gegenüber dem Standard festgestellt wird.

Der explorative, nur hypothesengenerierende Vergleich der beiden Behandlungsgruppen erfolgt mittels Fisher's exact test für CR/VGPR12 mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 10%. Unter der Annahme einer CR/VGPR12 von 11 % in der Kontrollgruppe und 36 auswertbaren Patienten pro Gruppe kann die Alternativhypothese einer überlegenen CR/VGPR12 in der VR-Gruppe mit einer Aussagekraft von 80 % zurückgewiesen werden, wenn die  $CR/VGPR12_{VR}$  34 % beträgt (23 % Unterschied). Dieser Unterschied wird als klinisch relevant, aber schwierig angesehen. Um VR eine realistische Chance zu geben, im Rahmen einer Phase 2 Studie ein positives Wirksamkeitssignal zu geben, wurde der historische Vergleich mit den DRC-Ergebnissen (d.h. Prüfung der Nullhypothese  $CR/VGPR12_{VR} \leq 11\%$ ) für die primäre Auswertung von VR gewählt.

**Statistische Analyse:**

Alle Analysen in dieser Studie sind explorativ. Alle Ergebnisse der statistischen Tests sind daher als Hypothesenbildung und nicht als Wirksamkeitsnachweis zu interpretieren.

Ein einseitiger exakter Binomialtest mit einem Signifikanzniveau von 10 % wird zum Vergleich von CR/VGPR<sub>12VR</sub> mit historischen Ergebnissen (Nullhypothese  $CR/VGPR_{12VR} \leq 11\%$ ) in der ITT-Population (alle randomisierten Patienten unabhängig von Protokollverletzungen) verwendet. Für die Analyse des primären Endpunkts wird der exakte Test von Fisher verwendet, um die CR/VGPR-Rate in den Armen A und B auf dem Signifikanzniveau von 10 % (einseitig) in der ITT-Population zu testen.

Für die primäre Analyse werden interkurrente Ereignisse wie folgt behandelt: Verletzung der Einschlusskriterien und Wechsel der Behandlung werden ignoriert (Auswertung wie randomisiert), wenn das primäre Ergebnis auswertbar ist. Fehlt der primäre Endpunkt aus irgendeinem Grund, wird der Patient als Dropout betrachtet und aus der primären Analyse ausgeschlossen („hypothetische“ Strategie). Für Sensitivitätsanalysen des primären Schätzwerts werden alle fehlenden Werte als Ausfälle betrachtet (non-CR/VGPR). Als weitere Sensitivitätsanalyse für den primären Schätzwert werden Patienten, die nicht hätten eingeschlossen werden dürfen und Patienten, bei denen die Behandlung nicht entsprechend dem Randomisierungsergebnis begonnen wurde sowie Patienten mit wesentlichen Verstößen gegen das Protokoll, von der Auswertung des primären Endpunkts ausgeschlossen („Principle Stratum“-Strategie, Auswertung nach Protokoll).

Zusätzlich wird das einseitige 90%-Konfidenzintervall (CI) der Raten-Differenz (CR/VGPR<sub>VR</sub>-CR/VGPR<sub>12DRC</sub>) als Effektschätzer berechnet. Weitere Analysen des primären Studienendpunkts umfassen den Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test des Ratenunterschieds angepasst an die Stratifikationsfaktoren (MYD88- und CXCR4-Status). Als Effektschätzer wird ein einseitiges CMH 90% stratifiziertes Konfidenzintervall (CI) des Ratenunterschieds (CR/VGPR<sub>12VR</sub>-CR/VGPR<sub>12DRC</sub>) berechnet, wobei jede Rate mit der Anzahl der Patienten in jeder Stratifikationsfaktorkombination gewichtet wird. Darüber hinaus werden logistische Regressionsmodelle verwendet, um den Einfluss mutmaßlicher Risikofaktoren auf die CR/VGPR-Rate zu untersuchen. Alle sekundären Endpunkte werden ebenfalls explorativ analysiert. Gruppenvergleiche bei kategorialen Endpunkten werden zweiseitig mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test von Fisher auf einem Signifikanzniveau von 10 % durchgeführt. Zusätzlich werden 90%-Konfidenzintervalle für Gruppenunterschiede berechnet. Die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses wird mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers (inkl. 90% CI) analysiert. Darüber hinaus wird das Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet, um den Einfluss mutmaßlicher Risikofaktoren auf die Zeit bis zum Auftreten von Endpunkten zu untersuchen. Der Gruppenvergleich von ordinalen (z. B. Lebensqualität) und kontinuierlichen Variablen wird mit dem Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Alle sekundären Wirksamkeitsanalysen werden an der ITT-

	<p>und der PP-Population durchgeführt.</p> <p>Für die Sicherheitsanalyse der RCT werden alle unerwünschten Ereignisse aufgelistet und die Häufigkeiten der häufigsten berechnet. Gruppenvergleiche (A vs. B) der Häufigkeiten von AEs und SAEs werden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Fishertest durchgeführt. Sicherheitsanalysen werden an der Sicherheitsanalysepopulation durchgeführt, welche alle Patienten einbezieht, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Behandlung (DRC oder VR) erhalten haben.</p>
Dauer der Rekrutierung	Ca. 24 Monate
Dauer der Studie für den einzelnen Patienten	1 Jahr Behandlung plus mindestens 5 Jahre Nachbeobachtung (Nachbeobachtung bis zum Ende der Studie oder Tod)
Dauer der gesamten Studie	maximal 8 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten