



## POLE-1

### Pembrolizumab bei Marginalzonen-Lymphom

#### EINE MULTIZENTRISCHE, OFFENE, EINARMIGE PHASE II STUDIE

<b>Studienkürzel:</b>	POLE-1
<b>Protokoll-Version</b>	V-3.0
<b>Datum</b>	12. April 2021
<b>EUDRACT Nummer:</b>	2018-000187-28
<b>Auf der <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>-Datenbank veröffentlicht</b>	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NCT-Nr: NCT04268277
<b>Prüfmedikation (IMP)</b>	Pembrolizumab (Keytruda®) Rituximab (Truxima®)
<b>Therapeutisches Gebiet</b>	Hämatologie/Onkologie
<b>Sponsor</b>	Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, vertreten durch den Vorsitzenden des Klinikumsvorstandes
<b>Leiter der klinischen Prüfung nach deutscher Gesetzgebung</b>	Prof. Dr. Christian Buske Universitätsklinikum Ulm Abteilung für Innere Medizin III Albert-Einstein-Allee 23 D-89081 Ulm Tel: +49 / 731 / 500-65800/01 Fax: +49 / 731 / 500-65 822 E-Mail: <a href="mailto:christian.buske@uni-ulm.de">christian.buske@uni-ulm.de</a>
Dieses Dokument enthält vertrauliche Informationen, die der Abteilung Innere Medizin III und dem Comprehensive Cancer Center Ulm, Universität Ulm, gehören. Sofern nicht anders schriftlich vereinbart, verpflichten Sie sich durch die Annahme oder Durchsicht dieser Materialien, diese Informationen vertraulich zu behandeln und sie nicht an andere weiterzugeben (außer wenn dies gesetzlich vorgeschrieben ist) und sie nicht für unbefugte Zwecke zu verwenden. Im	

Falle eines tatsächlichen oder vermuteten Verstoßes gegen diese Verpflichtung sollte das Universitätsklinikum Ulm unverzüglich benachrichtigt werden.

<b>Clinical trials office (CTO) Projektmanagement</b>	Universitätsklinikum Ulm, Abteilung für Innere Medizin III Albert-Einstein-Allee 23 D-89081 Ulm E-Mail: <a href="mailto:studien.gla@uniklinik-ulm.de">studien.gla@uniklinik-ulm.de</a> Tel: +49 731 500 65888 Fax: +49 731 500 65828
<b>Statistik/Biometrie</b>	Prof. Dr. Rainer Mucbe Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie Universität Ulm Schwabstrasse 13 D-89075 Ulm Tel: +49 731 50 26903 Fax: +49 731 50 26902 E-Mail: <a href="mailto:rainer.mucbe@uni-ulm.de">rainer.mucbe@uni-ulm.de</a>
<b>Monitoring und Datenmanagement</b>	X-act Cologne Clinical Research GmbH Rudi-Conin-Straße 4 D-50829 Köln Tel: +49 221 55922-22 FAX: +49 221 55922-33
<b>Pharmakovigilanz</b>	ZKS Ulm (Zentrum für Klinische Studien Ulm) Albert-Einstein-Allee 11 89081 Ulm Tel.: +49 731 500-69410 FAX: +49 731 500-69411 E-Mail: <a href="mailto:safety.zks-ulm@uniklinik-ulm.de">safety.zks-ulm@uniklinik-ulm.de</a>
<b>Förderung</b>	Die Studie wird durch einen nicht zweckgebundenen Förderbetrag der MSD SHARP & DOHME GMBH unterstützt.

## 1. Synopse

STUDIE	
Studienkürzel	POLE-1
Projekttitlel	Pembrolizumab bei Marginalzonen-Lymphom
Datum	12. April 2021
Protokollversion	3.0
EUDRACT -Nummer:	2018-000187-28
Auf der clinicaltrials.gov-Datenbank veröffentlicht	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NCT-Nr: NCT04268277
Prüfmedikation (IMP)	Pembrolizumab (Keytruda®), Rituximab (Truxima®)
Sponsor	Universitätsklinikum Ulm
Studiendesign	Phase II, einarmig, multizentrisch, offen
Wissenschaftliche Begründung	<p>Beim Marginalzonen-Lymphom (MZL) wird Rituximab in Kombination mit konventioneller Chemotherapie häufig bei denjenigen Patienten eingesetzt, bei denen eine lokale Therapie versagt oder nicht in Frage kommt. Abhängig vom MZL-Subtyp kann Rituximab/Chemotherapie teilweise lange Remissionen induzieren, verhindert aber ein späteres Rezidiv nicht. Darüber hinaus ist die chemotherapieassoziierte Toxizität bei MZL-Patienten, die meist im fortgeschrittenen Alter sind, oft problematisch. Daher sind chemotherapiefreie Ansätze für diese Patientengruppe sehr attraktiv. <b>Rituximab als Monotherapie ist ein weit verbreiteter chemotherapiefreier Ansatz bei MZL, war aber in einer großen randomisierten prospektiven klinischen Studie bei der Behandlung von nicht vorbehandeltem MZL mit einer CR-Rate von 55,8% gegenüber 78,8% signifikant unterlegen (P &lt; 0,001)<sup>1</sup>.</b> Daher ist es das Hauptziel, chemotherapiefreie Ansätze für MZL zu entwickeln, die sich der Wirksamkeit von Rituximab/Chemotherapie-Kombinationen annähern oder diese übertreffen, aber chemotherapieassoziierte Toxizitäten vermeiden.</p> <p>Checkpoint-Inhibitoren wie <b>Pembrolizumab</b> haben die Krebsbehandlung revolutioniert und auch bei Non-Hodgkin-Lymphomen erste vielversprechende Ergebnisse gezeigt<sup>2-4</sup>. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen ist es das Ziel dieser Studie, die Toxizität und Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten mit neu diagnostiziertem oder rezidiertem behandlungsbedürftigem MZL zu testen, die für eine lokale Therapie nicht in Frage kommen oder bei denen diese fehlgeschlagen ist, unter der Annahme, dass diese neuartige chemotherapiefreie Kombination signifikant wirksamer ist als eine Rituximab-Monotherapie und mindestens so wirksam wie Rituximab/Chemotherapie, aber eine chemotherapieassoziierte Toxizität vermeidet.</p>

Studienziele	<p>Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit und Toxizität der Behandlung von Pembrolizumab/Rituximab bei Patienten mit behandlungsbedürftigem MZL zu testen, bei denen lokale Therapie versagt hat oder für die lokale Therapie nicht in Frage kommt oder die nach lokaler oder systemischer Therapie einen Rückfall erlitten haben. Zur Wirksamkeit wird primär die Rate der vollständigen Remissionen (nach den GELA-Kriterien für gastrisches MALT oder nach den Cheson 2007-Kriterien für nicht-gastrisches extranodales, nodales und splenisches MZL) nach der Therapie analysiert<sup>5-7</sup>. Zur Beurteilung der Toxizität werden die mit der Behandlung verbundenen unerwünschten Ereignisse, die Lebensqualität und die kumulative Inzidenz sekundärer Malignome dokumentiert.</p>
Endpunkte	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR-Rate (CRR) nach Behandlungsende (18 Zyklen)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechrate (CR, PR, CR oder PR)</li> <li>• Bestes Therapieansprechen</li> <li>• Zeit bis zum besten Therapieansprechen</li> <li>• Zeit bis zum ersten Therapieansprechen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Zeit bis zum Behandlungsversagen (TTF)</li> <li>• Dauer des Therapieansprechens (DR)</li> <li>• Ursachenspezifisches Überleben (CSS)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Lebensqualität während der Therapie</li> </ul> <p><u>Sicherheitsvariablen:</u></p> <p>Zu den Sicherheitsvariablen gehören AEs, SAEs, Laborparameter, EKG und Vitalparameter. Der Schweregrad der AEs wird mit Hilfe der NCI-CTCAE-Terminologie Version 5.0 eingestuft. Ein AE ist definiert als jedes Ereignis, das ab dem Zeitpunkt der Erlangung einer unterzeichneten und datierten Einwilligungserklärung bis 110 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments auftritt oder sich verschlechtert. Die Sicherheitsvariablen werden gegebenenfalls mit Hilfe von deskriptiven Statistiken und/oder Häufigkeitstabellen zusammengefasst. Alle AEs, arzneimittelbezogenen AEs, schweren AEs werden nach der MedDRA-Klassifikation und dem schlechtesten CTCAE-Grad zusammengefasst.</p>
Geplantes Studiendesign	Europäische Phase II-Studie, multizentrisch, einarmig, offen
Geplante Anzahl an Patienten	Maximal 56 Patienten
Geplante Anzahl an Prüfzentren	Circa 15 Prüfzentren in <b>Deutschland</b> , 3 Prüfzentren in <b>Österreich</b>
Teilnehmende Länder	Deutschland, Österreich
Geplanter Einschluss des ersten Patienten (erste Visite)	Q3 2020
Voraussichtliche letzte Visite des letzten Patienten	Q1 2028

Geschätzter Rekrutierungszeitraum	12-18 Monate
Geschätzte individuelle Behandlungsdauer	54 Wochen
Studiendauer	circa 7,5 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten (First patient in, FPI)
Ein - und Ausschlusskriterien	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Die Patienten müssen eine nachgewiesene pathologische Diagnose des MZL haben, die von einem pathologischen Referenzzentrum diagnostiziert wurde.</p> <p>Die Patienten müssen die folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für die Teilnahme an dieser Studie in Frage zu kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bestätigtes CD20-positives neu aufgetretenes oder rezidiertes <b>MALT-Lymphom</b>, das nach einer vorausgegangenen lokalen Therapie oder dadurch, dass eine lokale Therapie nicht in Frage kommt (einschließlich Operation, Strahlentherapie und Antibiotika, z.B. bei H. pylori-positivem gastrischem Lymphom, das einen extranodalen Ursprung hat), behandlungsbedürftig ist.</li> </ul> <p style="text-align: center;">ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bestätigtes CD20-positives neu aufgetretenes oder rezidiertes <b>splenisches MZL</b>, das nach einer vorausgegangenen lokalen Therapie oder dadurch, dass eine lokale Therapie nicht in Frage kommt (einschließlich Operation und antiviraler Therapie des Hepatitis-C-Virus), behandlungsbedürftig ist.</li> </ul> <p style="text-align: center;">ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bestätigtes CD20-positives neu aufgetretenes oder rezidiertes <b>nodales MZL</b>, das nach einer vorausgegangenen lokalen Therapie oder dadurch, dass eine lokale Therapie nicht in Frage kommt (Radiotherapie), behandlungsbedürftig ist. Behandlungsbedarf besteht bei B-Symptomen, Verschlechterung des peripheren Blutbildes durch Lymphom-Infiltration des Knochenmarks, rascher Lymphknotenvergrößerung oder Zusammendrücken von lebenswichtigen Organen durch eine umfangreiche Tumormasse.</li> </ul> <p><b>For nodale MZL und extragastrische MALT Lymphome:</b> Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion (<math>\geq 1,5</math> cm in seiner größten Dimension mittels CT/ PET-CT oder MRT). Bitte beachten Sie Anhang D des Protokolls.</p> <p><b>Bei splenischem MZL (SMZL):</b> Bei Patienten mit einem splenischem MZL müssen eine vergrößerte Milz auf dem CT-Scan und Infiltrationen von Lymphomzellen in das Knochenmark und/oder das periphere Blut vorliegen. Bitte beachten Sie Anhang F des Protokolls.</p> <p><b>Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Großflächig fortschreitende oder schmerzhafte Splenomegalie</li> <li>– Eine der folgenden symptomatischen/progressiven Zytopenien: Hb <math>&lt; 10</math> g/dL, oder Thrombozytenzahl <math>&lt; 80.000</math> /<math>\mu</math>L, oder Neutropenie <math>&lt;</math></li> </ul>

	<p>1000 /<math>\mu</math>L, unabhängig von der Ursache (autoimmun oder Hypersplenismus oder Knochenmarkinfiltration)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten nach Milzentfernung mit rasch ansteigenden Lymphozytenzahlen, Entwicklung einer Lymphadenopathie oder Beteiligung extranodaler Stellen</li> <li>- SMZL mit begleitender Hepatitis-C-Infektion, die nicht auf Interferon und/oder Ribavirin und/oder direkter antiviraler Therapie reagiert haben oder danach einen Rückfall erleiden (Patienten, die positiv auf HCV-Antikörper getestet wurden, können nur dann eingeschlossen werden, wenn die PCR für HCV-RNA negativ ist)</li> </ul> <p><b>Bei gastrischem MALT Lymphom:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für das gastrisches MALT Lymphom ist der klinische Nachweis durch eine Gastroendoskopie ausreichend. Es muss keine messbare Läsion mittels CT oder MRT nachweisen werden. Bitte beachten Sie Anhang E des Protokolls.</li> </ul> <p>Der Einschluss ist möglich für Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- H. pylori-negativer Neuerkrankung und nach vorangegangener lokaler Therapie oder die nicht für lokale Therapie in Frage kommen (d.h. Operation, Strahlentherapie oder Antibiotika) oder nach einer systemischen Therapie.</li> <li>- H. pylori-positive Erkrankung, die nach Antibiotikatherapie stabil geblieben ist, fortgeschritten ist oder rezidiert ist</li> </ul>
<p>Ein - und Ausschlusskriterien</p>	<p><b>Andere:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Lebenserwartung <math>&gt;</math>3 Monate.</li> <li>• Beim Screening, das innerhalb von 28 Tagen nach Einschluss in die Studie durchgeführt wird, müssen die folgenden Vorbehandlungs-Laborkriterien erfüllt sein (es sei denn, es liegt ein zugrunde liegendes Lymphom vor):</li> <li>- Baseline Thrombozytenzahl <math>\geq</math> 75 <math>\times 10^9</math>/L (falls nicht durch BM-Infiltration durch das Lymphom bedingt), absolute Neutrophilenzahl <math>\geq</math> 1,5 <math>\times 10^9</math>/L</li> <li>- Hämoglobin <math>\geq</math> 9,0 g/dL oder <math>\geq</math> 5,6 mmol/L (Kriterien müssen ohne den Einfluss von Erythropoietin und ohne Transfusion von Erythrozytenkonzentrat innerhalb der letzten 2 Wochen erfüllt werden)</li> <li>- International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PT): <math>\leq</math> 1,5 <math>\times</math> ULN, es sei denn, der Patient erhält eine antikoagulative Therapie, solange PT oder PTT innerhalb des therapeutischen Bereichs der vorgesehenen Verwendung von Antikoagulanzen liegt.</li> <li>- Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT): <math>\leq</math> 1,5 <math>\times</math> ULN, es sei denn, der Patient erhält eine antikoagulative Therapie, sofern PT oder PTT im therapeutischen Bereich der vorgesehenen Verwendung von Antikoagulanzen liegt.</li> <li>- ASAT (SGOT): <math>\leq</math> 2,5 <math>\times</math> die obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums oder <math>\leq</math> 5 <math>\times</math> die obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums bei Personen mit Lymphom in der Leber</li> <li>- ALAT (SGPT): <math>\leq</math> 2,5 <math>\times</math> die obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums oder <math>\leq</math> 5 <math>\times</math> die obere</li> </ul>

	<p>Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums bei Personen mit Lymphom in der Leber</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Serum-Gesamtbilirubin: <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> ODER direktes Bilirubin <math>\leq \text{ULN}</math> bei Patienten mit Gesamtbilirubinspiegel <math>&gt; 1,5 \text{ ULN}</math> (sofern kein eindeutiger Zusammenhang mit der Krankheit besteht)</li> <li>– Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> ODER <math>\geq 60 \text{ mL/min GFR}</math> oder Kreatininclearance oder bei Patienten mit Kreatininspiegel <math>&gt; 1,5 \times \text{ULN}</math> des Prüfzentrums</li> <li>– Negativer HIV Antikörper</li> <li>– Patienten mit okkult oder früherer HBV-Infektion (definiert als negatives HBsAg und positives Gesamt-HBcAb) können eingeschlossen werden, wenn die HBV-DNA nicht nachweisbar ist, vorausgesetzt, dass sie bereit sind, sich einem monatlichen DNA-Test zu unterziehen. <i>Patienten, die nach der Impfung oder einer früheren, aber geheilten Hepatitis B schützende HBSAb-Titer aufweisen, kommen in Frage.</i></li> <li>– Patienten, die HCV-Antikörper-positiv sind, kommen nur dann in Frage, wenn die PCR für HCV-RNA negativ ist.</li> <li>– Nur für Frauen im gebärfähigen Alter: Serum oder Urin <math>\beta\text{-HCG}</math> muss während des Screenings und beim Einschluss in die Studie negativ sein.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prämenopausale fruchtbare Frauen müssen sich bereit erklären, eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle für die Dauer der Therapie bis zu 12 Monaten nach der letzten Dosis Rituximab und bis zu 4 Monaten nach der letzten Dosis Pembrolizumab anzuwenden. Eine hochwirksame Verhütungsmethode ist definiert als solche, die zu einer niedrigen Versagensrate führt (d.h. weniger als 1% pro Jahr), wenn sie konsequent und korrekt angewendet wird, wie z.B. kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonale Kontrazeption in Verbindung mit der Ovulationshemmung (oral, intravaginal oder transdermal), hormonale Kontrazeption nur mit Gestagen in Verbindung mit der Ovulationshemmung (oral, injizierbar oder implantierbar), Intrauterinpessar (IUD), intrauterines Hormonfreisetzungssystem (IUS), Tubenligatur, vasktomierter Partner oder sexuelle Abstinenz. Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests sind gemäß den CTFG-Empfehlungen erforderlich.</li> <li>• Männer müssen sich damit einverstanden erklären, für die Dauer der Therapie und 6 Monate danach kein Kind zu zeugen, und sie müssen sich damit einverstanden erklären, einer weiblichen Partnerin zu raten, eine hochwirksame Methode der Geburtenkontrolle anzuwenden. Gemäß den CTFG-Empfehlungen müssen Männer Kondome verwenden.</li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung der geplanten Besuche, des Verabreichungsplans für Medikamente, der bildgebenden Untersuchungen, der Labortests, anderer Studienverfahren und der Studienvorgaben</li> <li>• Nachweis einer persönlich unterschriebenen Einwilligungserklärung, die besagt, dass der Patient sich der neoplastischen Natur der Krankheit bewusst ist und über die zu befolgenden Verfahren, den experimentellen Charakter der Therapie, Alternativen, potenziellen Nutzen, mögliche Nebenwirkungen, potenzielle Risiken und</li> </ul>
--	---



	<p>Beschwerden sowie andere relevante Aspekte der Studienteilnahme informiert wurde.</p>
	<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Bei Zutreffen eines der folgenden Punkte kann der Patient nicht eingeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG Leistungsstatus <math>\geq 2</math></li> <li>• Vorgeschichte einer bösartigen Erkrankung mit Ausnahme der folgenden: angemessen behandeltes lokales Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Zervixkarzinom in situ, oberflächlicher Blasenkrebs, asymptomatischer Prostatakrebs ohne bekannte Metastasen und ohne Notwendigkeit einer Therapie oder nur einer Hormontherapie und mit normalem prostataspezifischem Antigen für <math>\geq 1</math> Jahr vor Studieneinschluss, andere bösartige Erkrankungen, die mit kurativer Absicht behandelt wurden und sich derzeit in vollständiger Remission befinden, für <math>\geq 3</math> Jahre</li> <li>• Lymphom des Zentralnervensystems, Meningeosis lymphomatosa oder histologischer Nachweis der Transformation in ein hochgradiges oder diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom</li> <li>• Wer eine vorherige Chemotherapie (systemische Anti-Krebs-Therapie), eine gezielte niedermolekulare Therapie innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 der Studie erhalten hat, oder wer sich aufgrund eines zuvor verabreichten Wirkstoffs nicht von den AEs erholt hat (d. h. <math>\leq</math> Grad 1 oder Baselinewert)             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anmerkung: Patienten mit <math>\leq</math> Grad 2 Neuropathie sind eine Ausnahme von diesem Kriterium und können für die Studie geeignet sein.</li> <li>– Anmerkung: Wenn sich ein Patient einer größeren Operation unterzogen hat, muss er sich vor Beginn der Therapie von den Komplikationen des Eingriffs ausreichend erholt haben</li> </ul> </li> <li>• Nachweis einer bestehenden systemischen Bakterien-, Pilz- oder Virusinfektion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</li> <li>• Bestehender drogeninduzierter Leberschaden, chronisch aktive Hepatitis B (HBV), alkoholbedingte Lebererkrankung, nichtalkoholische Steatohepatitis, primär biliäre Cholangitis, extrahepatische Obstruktion durch Cholelithiasis, Leberzirrhose oder portale Hypertonie</li> <li>• Behandlung mit einer anderen Prüfsubstanz oder Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor Beginn dieser Studie oder innerhalb der 5-fachen Halbwertszeit (<math>t_{1/2}</math>) des Prüfpräparats, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist</li> <li>• Stillen oder Schwangerschaft</li> <li>• Herzinsuffizienz <math>&gt;</math> New York Heart Association (NYHA) Klassifikation 2</li> <li>• Instabile Angina (Anginasymptome in Ruhe), neu aufgetretene Angina (Beginn innerhalb der letzten 3 Monate)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myokardinfarkt weniger als 6 Monate vor Beginn der Studienmedikation</li> <li>• Unkontrollierte arterielle Hypertonie trotz optimaler medizinischer Behandlung</li> <li>• Vorhergehende oder bestehende klinisch signifikante Krankheit, chirurgische Vorgeschichte oder Laboranomalie, vorhergehender oder bestehender klinisch signifikanter medizinischer Zustand, körperlicher Befund oder Elektrokardiogramm- (EKG-) Befund, die nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Probanden beeinträchtigen oder die Beurteilung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten</li> <li>• Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Therapie</li> <li>• Arterielle oder venöse thrombotische oder embolische Ereignisse wie zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken), tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Studienmedikation.</li> <li>• Nicht heilende Wunden, Geschwüre oder Knochenbrüche</li> <li>• Vorhergehende oder begleitende interstitielle Lungenerkrankung jeglichen Schweregrades und/oder schwer beeinträchtigte Lungenfunktion (nach Beurteilung des Prüfarztes)</li> <li>• Vorhergehende Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen stimulierenden oder koinhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (z.B. CTLA-4, OX 40, CD137)</li> <li>• Vorherige Strahlenbehandlung innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studie. Die Patienten müssen sich von allen strahlenbedingten Toxizitäten erholt haben, keine Kortikosteroide benötigen und keine Bestrahlungspneumonitis gehabt haben. Bei palliativer Bestrahlung (<math>\leq 2</math> Wochen Strahlentherapie) ist eine 1-wöchige Auswaschphase bei Nicht-ZNS-Erkrankungen erlaubt.</li> <li>• Bekannte aktive ZNS-Metastasen und/oder Meningeosis carcinomatosa. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, vorausgesetzt, sie sind radiologisch stabil, d.h. ohne Anzeichen einer Progression für mindestens 4 Wochen durch wiederholte Bildgebung (Anmerkung: die wiederholte Bildgebung sollte während des Studienscreenings durchgeführt werden), klinisch stabil und ohne Notwendigkeit einer Steroidbehandlung für mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung</li> <li>• Vorgeschichte einer nichtinfektiöser Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder eine bestehende Pneumonitis</li> <li>• Vorgeschichte einer Anaphylaxie in Verbindung mit vorhergehender Verabreichung von monoklonalen Antikörpern oder schwere Überempfindlichkeit (<math>\geq</math> Grad 3) gegen die Prüfpräparate und/oder einen ihrer Hilfsstoffe</li> <li>• Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung (d.h. mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten) erfordert hat. Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin,</li> </ul>
--	---

	<p>Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) wird nicht als eine Form der systemischen Behandlung angesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Vorgeschichte von aktiver TB (Bacillus Tuberculosis)</li> <li>• Vorausgegangene allogene Stammzelltransplantation</li> <li>• Bestehende Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder bekannte psychiatrische Erkrankungen oder bekannter Drogenmissbrauch, wodurch die Befolgung der Studienanforderungen beeinträchtigt werden könnte.</li> <li>• Diagnose des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und der Toxisch Epidermalen Nekrolyse (TEN)</li> </ul>
<p>Behandlung</p>	<p><b>Zyklus 1 (21 Tage Zyklen):</b></p> <p>Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> IV Tag 1, 8, 15</p> <p>Pembrolizumab: 200 mg IV Fixdosis Tag 2</p> <p><b>Zyklen 2-18 (21 Tage Zyklen) oder bis Progression oder nicht tolerabler Toxizität:</b></p> <p>Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> IV Tag 1 jedes zweiten Zyklus</p> <p>Pembrolizumab: 200 mg IV Festdosis Tag 1</p> <p><b>Begründung für das Dosierungsschema von Rituximab nach Zyklus 1:</b></p> <p>Rituximab als Einzelwirkstoff ist ein weit verbreiteter chemotherapiefreier Ansatz bei MZL und weist bei MZL eine deutliche Anti-Lymphom-Aktivität auf. Aus diesem Grund streben wir an, Rituximab nach Zyklus 1 weiter zu verabreichen, um diese Aktivität auszunutzen. Darüber hinaus sollte konzeptionell Pembrolizumab als PD1-Inhibitor die Aktivität von Rituximab durch "Auffrischen" der ADCC erhöhen, was für die Rituximab-Aktivität wichtig ist. Daher gehen wir davon aus, dass Rituximab über seine bekannte Aktivität als Einzelwirkstoff hinaus eine erhöhte Aktivität zeigt, wenn es in Kombination mit Pembrolizumab bis zum Zyklus 18 in einem deeskalierten Applikationsschema mit einer Infusion alle 8 Wochen angewendet wird.</p> <p><b>Follow-up Phase:</b></p> <p>Alle Probanden, die an der Studie teilnehmen, werden alle drei Monate hinsichtlich des Fortschreitens der Krankheit, der nachfolgenden Behandlung und des Überlebens für zwei Jahre nach Abschluss bzw. Abbruch der Behandlung nachbeobachtet. Danach werden die Patienten drei weitere Jahre lang alle 6 Monate überwacht. Die Nachbeobachtungsphase wird kürzer als 5 Jahre sein, wenn das Studienende vor diesem Zeitraum erreicht wird.</p>

Sicherheit	<p><b>Die ersten 6 eingeschlossenen Patienten werden einer genauen Sicherheitsüberwachung unterzogen. Für diese 6 Patienten werden Sicherheitsbewertungen an den Tagen 1, 8 und 15 für den Zyklus 1 und an den Tagen 1 und 15 für die Zyklen 2-6 durchgeführt.</b> Zu den Sicherheitsbewertungen gehören: Überwachung von unerwünschten Ereignissen, körperliche Untersuchungen, Bewertung von Änderungen der Begleitmedikation und klinische Laborparameter (Hämatologie, Serumchemie, Serumimmunglobulin [IgG, IgM, IgA], CRP). Der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen wird anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0 des National Cancer Institute bewertet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden gemäß der geltenden Gesetzgebung gemeldet. Das DSMC wird die Daten hinsichtlich der Sicherheit gemäß der DSMC-Charta spätestens 4 Wochen, nachdem der 6. Patient Zyklus 9 beendet hat, bewerten. <b>Auf der Grundlage der Bewertung der Daten der ersten 6 Patienten wird das DSMC eine Risikobewertung für die Studie und Empfehlungen für die Fortsetzung/den Abbruch der Studie abgeben.</b></p>
Statistische Methoden	<p>Bei MZL werden verschiedene Behandlungsmodalitäten eingesetzt, wie z.B. Rituximab als Monotherapie, Chemotherapie oder Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie. Es ist weithin anerkannt, dass bei diesem nicht-kurativen indolenten B-Zell-Lymphom der meist älteren Patienten die damit verbundene Toxizität vermieden werden sollte und dass chemotherapiefreie Ansätze bei dieser Patientenpopulation sehr attraktiv sind. Bislang ist Rituximab als Monotherapie der am häufigsten verwendete chemotherapiefreie Ansatz in dieser Entität. Daher sollte ein neuartiger chemotherapiefreier Behandlungsansatz mindestens so wirksam sein wie die Rituximab-Monotherapie. In einer großen randomisierten Studie induzierte die Rituximab-Einzeltherapie eine CRR von 55,8 % im Vergleich zu 78,8 % bei der Kombination von Rituximab und Chlorambucil bei neu aufgetretenem MZL vom MALT-Typ. Die CRR-Raten bei splenischem MZL sind mit etwa 60%<sup>8</sup> vergleichbar hoch, während nur 10 % der Patienten mit nodalem MZL eine CRR von etwa 20 %<sup>9</sup> erreichen: Da die Verteilung der Subtypen etwa 70 % MALT, 20 % splenisches und 10 % nodales MZL ist, sollte bei einem solchen Mischverhältnis der Patientenpopulation mindestens eine CRR, die besser als 56 % ist, durch einen neuen Chemotherapie - freien Ansatz nach Ende der Behandlung (18 Zyklen) erreicht werden.</p> <p>Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit der <b>Chemotherapie - freien Kombination Pembrolizumab/Rituximab</b> bei unbehandeltem und rezidiviertem symptomatischem MZL zu testen, um vergleichbare Behandlungsergebnisse im Vergleich zur Immun-Chemotherapie zu erzielen.</p> <p><u>Fallzahlberechnung/Berechnung der Power:</u> Für die Berechnung der Stichprobengröße wurde der einseitige, exakte Binomialtest mit einer Stichprobe verwendet. Nach den oben genannten Daten muss die CRR nach Behandlungsende (18 Zyklen) besser als 56% sein. Basierend auf einem CRR für Pembrolizumab/Rituximab von etwa 75%, einem Signifikanzniveau von 2,5% (aufgrund des einseitigen Tests) und einer Teststärke von 80% sind 48 voll auswertbare Patienten notwendig, um zu zeigen, dass die chemotherapiefreie Kombination ein vielversprechender Kandidat für eine komplexe Immunochemotherapie sein wird (SAS PROC POWER, SAS 9.3; 48 Patienten ist die Mindestanzahl an Patienten mit einer stabilen Teststärke von mehr als 80%). Es wird erwartet, dass die Abbruchquote in der Studie kleiner als 15% ist. Nach diesen Parametern werden maximal 56 Probanden in die Studie aufgenommen.</p>

	<p><u>Statistische Analyse der primären und sekundären Endpunkte:</u></p> <p>Der primäre Parameter CRR wird mittels „Intention-To-Treat“-Analyse nach Ende der Behandlung (18 Zyklen) ausgewertet, was bedeutet, dass alle in Frage kommenden Patienten, die mindestens einen Behandlungszyklus erhalten haben, in die Analyse des primären Endpunkts (Core Analysis-Population) einbezogen werden. Nur Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen werden, werden aus dieser Analysepopulation ausgeschlossen (ca. 15%). Diese Analysepopulation besteht aus allen in die Studie eingeschlossenen in Frage kommenden Patienten, die mindestens einen Behandlungszyklus erhalten haben. Patienten ohne Staging am regulären Ende der Behandlung werden als Non-Responder definiert (d.h. CR='NO').</p> <p>Der einseitige exakte Binomialtest wird für die Analyse des primären Endpunkts verwendet, um die CRR gegenüber dem fixen Wert von 56% bei einem Signifikanzniveau von 2,5% (einseitig) zu testen.</p> <p>Daher wird die Entscheidung über das neue Konzept auf einem statistischen Test der folgenden Form basieren:</p> <p>HA : { CRR &gt; 56%} vs. H0: { CRR ≤ 56%}</p> <p>Der Erfolgsnachweis liegt daher vor, wenn 36 (75% von 48 Patienten) oder mehr Komplett-Responder (Patienten mit CR) erfasst werden. Patienten, die ausgeschlossen werden, werden in eine separate explorative Analyse einbezogen. Zusätzlich wird ein einseitiges 97,5%-Konfidenzintervall für die CRR als Effektschätzer berechnet. Die explorative Anwendung univariater logistischer Regressionsmodelle wird zur Untersuchung des Einflusses mutmaßlicher Risikofaktoren im Zusammenhang mit der CRR verwendet. Alle sekundären Endpunkte werden durch entsprechende deskriptive Analysen und 95%-Konfidenzintervalle explorativ analysiert.</p>
--	---