

2 Synopsis

2.1 Protokoll-Synopse DSHNHL 2009-1

Studiennummer:	DSHNHL 2009-1
Kurztitel:	OPTIMAL>60 / DR. CHOP
Titel des Protokolls:	Verbesserung der Therapieergebnisse und Verminderung der Nebenwirkungen bei älteren Patienten mit CD20 ⁺ aggressiven B-Zell-Lymphomen durch eine optimierte Gabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab, Ersatz von konventionellem durch liposomales Vincristin und FDG-PET basierter Therapiereduktion in Kombination mit einer Vitamin-D-Substitution.
Indikation:	Ältere Patienten (61-80 Jahre) mit aggressivem CD20 ⁺ B-NHL
Primäres Ziel der Studie:	<p><u>"OPTIMAL>60 Less Favourable"</u>: Prüfung bei Patienten mit weniger günstiger Prognose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ob das progressionsfreie Überleben (PFS) durch Ersatz des konventionellen mit liposomalem Vincristin verbessert werden kann; • ob das PFS durch 12 optimierte Gaben Rituximab statt 8 zweiwöchiger Gaben verbessert werden kann. <p><u>OPTIMAL>60 Favourable"</u>: Patienten mit günstiger Prognose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Neurotoxizität von konventionellem und liposomalem Vincristin; • Bestimmung des PFS unter Reduktion der Therapie im Falle eines negativen FDG-PET nach 4x R-CHOP/CHLIP-14 (PET-4) und Vergleich mit der entsprechenden Patientenpopulation in RICOVER-60.
Sekundäre Ziele der Studie	<p><u>"OPTIMAL>60 Favourable"</u> und <u>"OPTIMAL>60 Less Favourable"</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der prognostischen Wertigkeit des prätherapeutischen FDG-PET (PET-0) mit der konventionellen Bildgebung (CT/MRT). • Untersuchung der prognostischen Wertigkeit verschiedener aus FDG-PET-Bildern abgeleiteter Biomarker für die Lymphomlast (SUV, SUR, MTV, TLG, TLG_{SUR}). • Vergleich der FDG-PET-basierten individualisierten Therapiestrategie in der OPTIMAL-Studie mit der fixen (prädefinierten) Therapiestrategie in RICOVER-60. • Bestimmung der Vincristin-assoziierten Toxizitäten (nur „OPTIMAL>60 Less Favourable“, da bei favourable Patienten primäres Studienziel) und sonstigen Toxizitäten (alle Patienten). • Bestimmung des therapeutischen Stellenwerts einer Vitamin-D-Substitution durch Vergleich der Patienten ohne Vitamin-D-Substitution mit den Patienten mit Vitamin-D-Substitution. • Vergleich der Vincristin-assoziierten Toxizitäten vor und nach Amendment #4. • Vergleich der CNS-Events vor und nach Amendment #4. • Vergleich der Cheson-, Lugano- und Recil-Response Kriterien. • Untersuchung der Rolle des (metabolischen) Tumolvolumens, um die Hypothese, dass die optimierte Gabe von Rituximab das Outcome der Patienten mit hohem (metabolischen) Tumolvolumen mehr verbessert als das von Patienten mit niedrigem MTV, zu bestätigen oder zu widerlegen und um den Ersatz von konventionellem durch liposomales Vincristin zu analysieren. • Untersuchung des prognostischen Wertes des ECOG vor und nach der Prephase. • Untersuchung des prognostischen Wertes verschiedener referenzpathologischer Biomarker. • Untersuchung des prognostischen Wertes der ctDNA. <p><u>"OPTIMAL>60 Favourable"</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prüfung, ob 2 zusätzliche Chemotherapiezyklen CHOP/CHLIP-14 plus eine „involved-node“ Strahlentherapie die angenommene schlechtere Prognose

	<p>der Patienten mit einem nach 4xR-CHOP/CHLIP-14 positiven PET im Vergleich zur Prognose von Patienten mit einem negativen PET kompensieren können. Vergleich der PET positiven Patienten, die zusätzlich 2x R-CHOP-14 plus Strahlentherapie erhalten mit den PET positiven Patienten, die diese zusätzliche Therapie nicht erhalten.</p> <p>"OPTIMAL>60 Less Favourable":</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prüfung ob eine Strahlentherapie die angenommene schlechtere Prognose der Patienten mit einem nach Chemotherapie PET-positiven Bulk im Vergleich zu Patienten mit einem PET-negativen Bulk kompensieren kann sowie • Vergleich der Therapieergebnisse der Patienten mit einem posttherapeutisch positiven PET, die eine Strahlentherapie erhalten, mit den Patienten mit einem posttherapeutisch positiven PET, die keine Strahlentherapie erhalten.
Studiendesign, Statistik und Patientenzahl:	<p>"OPTIMAL>60 Less Favourable":</p> <p>Multizentrische offene 2x2-faktorielle randomisierte Phase-III-Studie zum Nachweis einer Reduktion der Hazard-Rate von 0,68 oder weniger (entsprechend einer Verbesserung von 9% im 3-Jahres PFS) mit jeder der 2 Strategien unabhängig voneinander aufzudecken (alpha = 5%, Power 80%). Dafür sind 864 Patienten notwendig.</p> <p>"OPTIMAL>60 Favourable":</p> <p>Multizentrische Kohortenstudie mit dem Ziel zu zeigen, dass die Neurotoxizität durch das liposomale Vincristin verringert werden kann und das 3-Jahres-PFS nahe an 88% ist (mit einem 95%-Konfidenzbereich mit +/- 4%). Dafür sind 288 Patienten notwendig.</p> <p>Insgesamt sollten 1152 Patienten ausreichen, um die sekundären Ziele zu erreichen.</p>
Studienpopulation:	<p>Patienten mit unbehandeltem aggressiven CD20⁺ B-Zell-Lymphom im Alter von 61 bis 80 Jahren in den Stadien I-IV nach Ann Arbor und unabhängig vom Risikofaktor nach dem International Prognostic Index (IPI) ohne wesentliche Begleiterkrankungen.</p>
Therapie:	<p><u>Alle Patienten</u> erhalten R-CHOP/CHLIP-14 entweder mit konventionellem oder liposomalem Vincristin und erhalten eine Vitamin-D-Substitution mit einem Zielspiegel von 65 ng/ml. Aufgrund des DSMC Entscheids vom 09.November 2018 erhalten alle Patienten konventionelles Vincristin.</p> <p>"OPTIMAL>60 Favourable": Patienten mit günstiger Prognose (IPI=1 [Alter>60 J., kein Bulk) erhalten eine Induktionstherapie mit 4 Zyklen R-CHOP/CHLIP-14 gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit 2x R-CHOP/CHLIP-14+2x R+involved-site-Strahlentherapie (39.6 Gy); bei negativem FDG-PET nach 4 Zyklen Immunochemotherapie (PET-4) wird die Konsolidierungstherapie auf 4x R reduziert.</p> <p>"OPTIMAL>60 Less Favourable": Patienten mit weniger günstiger Prognose erhalten randomisiert 6x R-CHOP/CHLIP-14+2x R oder 6x CHOP/CHLIP-14+12x Opti-R mit jeweils nachfolgender Bulk-Strahlentherapie (39.6 Gy). Die Strahlentherapie entfällt bei negativem FDG-PET des Bulks nach 6 Zyklen (Opti-) R-CHOP/CHLIP-14 (PET-6). (Rekrutierungsziel am 05.10.2018 erreicht.)</p>
Primärer Endpunkt:	<p>Zeit bis zum Progress, erstem Rezidiv oder Tod (progressionsfreies Überleben = PFS).</p>
Sekundäre Endpunkte:	<p>Für die Effektivität: CR-Rate, PR-Rate, Rate primärer Progresse, Rezidivrate, ereignisfreies Überleben (EFS), Gesamtüberleben (OS), Häufigkeit und CTC-Grade von Polyneuropathien.</p> <p>Für die aus FDG-PET-Bildern abgeleiteten Biomarker der Lymphomlast: „Standardized uptake value“ (SUV), „Standardized uptake ratio“ (SUR), „Metabolisches Tumor-Volumen“ (MTV), „Total lesion glycolysis“ (TLG), SUR-derived TLG (TLG_{SUR})</p> <p>Verschiedene referenzpathologische Biomarker aus dem Tumorgewebe sowie zirkulierende Tumor DNA aus dem Plasma.</p>

Auswertung:	<p>Primäre Ziele: <u>"OPTIMAL>60 Less Favourable"</u>: Stratifizierte Log-Rank-Tests werden verwendet, um die Auswirkungen der optimierten Applikation von Rituximab und des Ersatzes des konventionellen durch liposomales Vincristin für jede Fragestellung (stratifiziert nach IPI-Faktoren) zu bestimmen. Proportionale Hazard-Modelle werden verwendet, um Behandlungsinteraktionen zu untersuchen und um Schätzer für die Auswirkungen der einzelnen Behandlungen adjustiert nach den IPI-Faktoren (HR) zu erhalten. <u>"OPTIMAL>60 Favourable"</u>: Der Grad der Neurotoxizität wird geschätzt und mit 95% Konfidenzintervall (KI) getrennt nach der Applikationsart des Vincristin angegeben. Um das 3-Jahre-PFS mit 95% KI zu untersuchen, werden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet.</p> <p>Sekundäre Ziele: Es wird ausgewertet, wie (d.h. in welche Richtung) und wie oft ein prätherapeutisches FDG-PET (PET-0) die Zuordnung des Patienten zu dem Stadium, der IPI-Risikogruppe oder der Therapie beeinflussen würde. Für die aus FDG-PET-Bildern abgeleiteten Biomarker für die Lymphomlast (SUV, SUR, MTV, TLG, TLG_{SUR}) werden ihre Zusammenhänge mit CR-Rate, PR-Rate, Rate primärer Progresse, Rezidivrate, EFS, PFS und OS untersucht. Vergleich von Wirksamkeit und Nebenwirkungen der FDG-PET-basierten Therapiestrategie in OPTIMAL>60 mit der fixen Therapiestrategie in RICOVER-60. Häufigkeit und CTC-Grade von Polyneuropathien werden anhand von CTC v4.03 bestimmt. Vergleich der ersten Patienten ohne Vitamin-D-Substitution mit den Patienten mit Vitamin-D-Substitution . Vergleich und statistischer Test der CTC-Grade von Polyneuropathien vor und nach Amendment #4. Die Zeit bis zum CNS-Event wird bestimmt und Kaplan-Meier-Kurven werden erzeugt. Die 3-Jahresraten werden mit dem 95% KI berechnet. Bekannte prognostische Faktoren für CNS-Events werden in den Analysen berücksichtigt. Kreuztabellen und statistische Tests werden für den Vergleich der Cheson-, Lugano- und RECIL-Response-Kriterien erzeugt. Kaplan-Meier Kurven und Cox-Modelle werden für die Survival-Endpunkte berechnet, um die Hypothese, dass die optimierte Gabe von Rituximab das Outcome der Patienten mit hohem (metabolischen) Tumolvolumen mehr verbessert als das von Patienten mit niedrigem MTV, zu bestätigen oder zu widerlegen und um den Ersatz von konventionellem durch liposomales Vincristin zu analysieren. Die Änderung des ECOG während der Vorphase wird beschrieben und der Einfluss dieser Änderung auf die Survival-Endpunkte wird mittels Kaplan-Meier Kurven, univariat und in multivariaten Modellen untersucht. Der Zusammenhang referenzpathologischer Biomarker mit PFS und OS wird mittels Kaplan-Meier Kurven, univariat und in multivariaten Modellen untersucht. Die Sensitivität und Spezifität der ctDNA wird bestimmt und wird mit der PET-Bildgebung verglichen. Der prognostische Wert wird bezüglich der Survival-Endpunkte untersucht. Die PET-positiven (Bulk-)Patienten mit und ohne Bestrahlung werden in ihrem Outcome mit den PET-negativen (Bulk-)Patienten mittels Kaplan-Meier Kurven und Survivalraten mit 95% KI verglichen und in multivariaten Modellen untersucht. .</p>
Zeitplan:	<p>Start der Studie 11/2011, voraussichtliches Ende der Rekrutierung 12/2020, ausgehend von einer Rekrutierungszahl von 112 Patienten im ersten und 130 pro Jahr in den folgenden 8 Jahren. Die Nachbeobachtungsdauer im Rahmen der Studie endet für alle in Amendment 3, 4, 5 und 6 eingeschlossenen Patienten 3 Jahre nach Therapieabschluss des letzten in die Studie eingeschlossenen Patienten, geplantes Ende der Nachbeobachtung: für diese Patienten ist 05/2024. Die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie der vor Amendment 3 eingeschlossenen Patienten endet 03/2020. Dauer der Nachbeobachtung innerhalb der Studie mindestens 3 Jahre, längstens 7,5 Jahre für den einzelnen</p>

	Patienten. Außerhalb der klinischen Prüfung ist eine lebenslange Kontrolle vorgesehen.
Sponsor:	Universität des Saarlandes, Saarbrücken
Förderer:	Acrotech Biopharma LLC F. Hoffmann la Roche Ltd. Amgen GmbH