

## Synopse COUP-1

STUDIE	
Kurztitel	COUP-1
Titel der Studie	<b>Copanlisib und Rituximab bei Patienten mit Marginalzonenlymphom</b>
Datum	05.05.2020
Protocol Version	4.0
EUDRACT -Number:	2017-003150-16
Registriert unter clinicaltrials.gov database	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NCT-Nr: 03474744
Prüfsubstanzen	Copanlisib, Rituximab (Truxima®)
Sponsor	Universitätsklinikum Ulm
Studiendesign	Phase II, einarmig, multizentrisch, offen
Studienrationale	<p>Für das Marginalzonenlymphom (MZL) wird häufig Rituximab in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie bei Patienten eingesetzt, bei denen eine lokale Therapie versagt hat oder die nicht für eine solche Therapie in Frage kommen. In Abhängigkeit des MZL-Subtyps kann Rituximab/Chemotherapie zum Teil lange Remissionen induzieren, verhindert aber kein Rezidiv. Darüber hinaus ist die Chemotherapie-assoziierte Toxizität oftmals problematisch bei MZL-Patienten, die meist höheren Alters sind. Daher sind chemotherapiefreie Therapiekonzepte für diese Patientengruppe sehr attraktiv. Eine Rituximab Monotherapie ist ein weit verbreiteter chemotherapiefreier Ansatz in der Behandlung des MZL, war jedoch nach den Ergebnissen einer großen randomisierten prospektiven klinischen Studie bei therapienaiven MZL-Patienten mit einer CR-Rate von 55.8% vs. 78.8% im Vergleich zu einer Rituximab / Chlorambucil Kombinationsbehandlung signifikant schlechter (<math>P &lt; 0,001</math>) [1, 2]. Folglich ist das Hauptziel, chemotherapiefreie Ansätze für MZL-Patienten zu entwickeln, die einerseits die Wirksamkeit von Rituximab/Chemotherapie-Kombinationen erreichen, andererseits aber Chemotherapie-assoziierte Toxizitäten vermeiden. Diese Tatsache ist insbesondere von Relevanz, da viele Ärzte zögern, diese oft älteren Patienten mit intensiveren Therapieregimen zu behandeln und häufig Monotherapien bei diesen sehr oft gut und lang ansprechenden Lymphom-Subtypen bevorzugen. Der PI3K Inhibitor Copanlisib zeigte eine bemerkenswerte Aktivität bei indolenten B-Zell Lymphomen, unter anderem bei Patienten mit Marginalzonenlymphom [3]. Basierend auf diesen Beobachtungen ist das Ziel dieser Studie, die Toxizität und Wirksamkeit von Copanlisib in Kombination mit dem Anti-CD20 Antikörper Rituximab bei Patienten mit neu diagnostiziertem oder rezidiertem MZL, die eine Behandlung benötigen und für eine Lokalthherapie nicht in Frage kommen bzw. bei denen eine lokale Behandlung fehlgeschlagen ist, zu testen. Die Behandlung erfolgt unter der Annahme, dass diese chemotherapiefreie Kombinationsbehandlung signifikant wirksamer ist als die Rituximab Monotherapie und mindestens genauso wirksam wie eine Rituximab/Chemotherapie, dabei aber die Chemotherapie-bedingte Toxizität vermeidet.</p>

Studienziel	<p>Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Toxizität der Therapie mit Copanlisib/Rituximab bei Patienten mit behandlungsbedürftigem MZL, die auf lokale Therapiemodalitäten oder eine systemische Therapie entweder nicht angesprochen haben oder für eine lokale Therapie nicht in Frage kommen, zu testen. Zum Wirksamkeitsnachweis wird primär die Rate vollständiger Remissionen (nach den GELA-Kriterien für Magen-MALT oder nach Cheson 2007 Kriterien für nicht-gastrische extranodale, nodale und splenische MZL) nach Induktionstherapie analysiert [6-9]. Zur Toxizitätsbeurteilung werden das Auftreten behandlungsassoziierter unerwünschte Ereignisse, die Lebensqualität und die kumulative Inzidenz von sekundären Malignomen dokumentiert.</p>
Endpunkte	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR rate (CRR) 12 Monate nach Therapiebeginn, d.h. Monat 6 der Erhaltung</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechraten (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</li> <li>• Zeit bis zum Behandlungsversagen</li> <li>• Remissionsdauer</li> <li>• Ursachenspezifisches Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Lebensqualität während der Induktions- und Erhaltungstherapie</li> </ul> <p><u>Sicherheitsvariablen:</u> Sicherheitsvariablen beinhalten AEs, SAEs, Laborparameter, EKG und körperliche Vitalwerte. Der Schweregrad der AEs wird nach Vorgabe des NCI-CTCTAE Verzeichnisses Version 5.0 eingestuft. Ein AE ist definiert als jedes medizinische Ereignis oder jede Verschlechterung des Gesundheitszustandes, welche nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 110 Tage nach Unterzeichnung des Patienten der Einverständniserklärung auftritt. Die Sicherheitsvariablen werden anhand von deskriptiven Statistiken und/oder gegebenenfalls Frequenztabellen zusammengefasst. Alle AEs, behandlungsbezogene AEs und schwerwiegende AEs werden mit Hilfe des MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) und der CTCAE (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) Grade zusammengefasst.</p>
Geplantes Studiendesign	<p>Deutsch/Österreichische Phase II Studie, einarmig, multizentrisch, offen</p> <p><u>Induktionsphase:</u></p> <p><b>Zyklus 1-6 (28 Tage Zyklus):</b>  <i>Copanlisib:</i>  60 mg Fixdosis i.v. an den Tagen 1, 8, 15.  <i>Rituximab:</i>  375 mg/m<sup>2</sup> day 1 i.v.</p>

	<p><b>Erhaltung</b>          Beginn 2 Monate nach dem Start des letzten Induktionszyklus für Patienten, die nach der Induktion zumindest eine stabile Erkrankung erreichen:  <i>Copanlisib:</i>          60 mg Fixdosis i.v. an den Tagen 1 und 15 alle 4 Wochen für ein Maximum von 12 Zyklen oder bis zum Auftreten eines Progresses oder einer therapieassoziierten Unverträglichkeit (Monat 2 bis Monat 13 nach Ende der Induktionstherapie)  <i>Rituximab:</i>          375 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1 alle 8 Wochen für ein Maximum von 12 Zyklen oder bis zum Auftreten eines Progresses oder einer therapieassoziierten Unverträglichkeit (Monat 2 bis Monat 24 nach Ende der Induktionstherapie)</p> <p><b>Follow-up Phase</b>          Alle Studienteilnehmer werden alle drei Monate im Hinblick auf einen Progress der Erkrankung, die anschließende Behandlungen und das Überleben für zwei Jahre nach Abschluss / Absetzen der Behandlung überwacht. Anschließend werden die Patienten alle sechs Monate für drei weitere Jahre lang beobachtet.</p> <p><u>Daten- und Sicherheitskomitee (DSMC)</u>          Ein Daten- und Sicherheitskomitee (DSMC) wird installiert und besteht aus 3 Mitgliedern, einschließlich eines Statistikers, die nicht an der Durchführung der Studie beteiligt sind. Die DSMC wird die Sicherheitsdaten gemäß der DSMC-Charta wie geplant überprüfen.</p> <p><u>Referenzpathologie</u>          Bei der Erstdiagnose mit repräsentativ gefärbten Objektträgern erhaltene Gewebeproben müssen zur Bestätigung eines MZL und Vorliegen einer MYD88-Mutation bei der nationalen Referenzpathologie der "Deutschen Lymphom-Allianz e.V." (GLA) oder beim österreichischen Referenzpathologen eingereicht werden. Das teilnehmende Zentrum muss eine Knochenmarkbiopsie, sowie ein Knochenmarkaspirat und Tumor- bzw. Lymphknoten-Biopsate (falls verfügbar) als Teil des Baseline-Screenings zur Verfügung stellen (vorzugsweise ganze Tumorblöcke sowie ungefärbte Objektträger).</p>
Geplante Fallzahl	56 Patienten 2 Patienten pro Zentrum in Deutschland 16 Patienten in Österreich
Geplante teilnehmende Zentren	Circa 20 Zentren in <b>Deutschland</b> , 1 Zentrum in <b>Österreich</b>
Teilnehmende Länder	Deutschland, Österreich
Erwarteter erster Patienteneinschluss-erster Visitenbesuch	4. Quartal 2019
Erwarteter letzter Patienteneinschluss-letzter Visitenbesuch	4. Quartal 2029 (3. Quartal 2021 letzter Patienteneinschluss, 2,5 Jahre Behandlung plus 5 Jahre Follow-up)
Geplanter Rekrutierungszeitraum	12-18 Monate
Geplante Behandlungsdauer	2,5 Jahre (0,5 Jahre Induktion, 2 Jahre Erhaltung)

Studiendauer	Maximal 10 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten
Einschlusskriterien	<p><u>Einschlusskriterien:</u>          Patienten müssen eine nachgewiesene pathologische Diagnose eines MZL haben, diagnostiziert durch ein Referenzpathologiezentrum.</p> <p>Patienten müssen folgende Einschlusskriterien erfüllen, um an dieser Studie teilnehmen zu können</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bestätigtes CD20-positives de novo oder rezidiertes <b>MALT-Lymphom</b> jeden extranodalen Ursprungs, ineligibel oder nach einer Lokaltherapie (einschließlich Operation, Radiotherapie und Antibiotika, z.B. für H. pylori-positives Magenlymphom) mit Behandlungsindikation</li> </ul> <p><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bestätigtes CD20-positives de novo oder rezidiertes <b>splenisches MZL</b> ineligibel oder nach einer Lokaltherapie (einschließlich Operation oder einer antiviralen Hepatitis C Therapie) mit Behandlungsindikation</li> </ul> <p><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bestätigtes CD20-positives de novo oder rezidiertes <b>nodales MZL</b> ineligibel oder nach einer Lokaltherapie (Radiotherapie) mit Behandlungsindikation</li> </ul> <p><b>Für nodale Marginalzonenlymphome und extragastrische MALT-Lymphome:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zumindest eine zweidimensional messbare Läsion (<math>\geq 1.5</math> cm in der längsten Dimension durch CT oder MRT). Siehe auch Appendix C.</li> </ul> <p><b>Für splenische Marginalzonenlymphome:</b>          Für splenisches MZL muss eine vergrößerte Milz im CT und Lymphomzelleninfiltration im Knochenmark und/oder peripheren Blut vorliegen. Siehe auch Appendix E.</p> <p>Mindestens eins der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– progrediente bulkartige oder schmerzhafte Splenomegalie</li> <li>– einer der folgenden symptomatischen/progredienten Zytopenien: Hb &lt; 10 g/dL, oder Thrombozyten &lt; 80.000 /<math>\mu</math>L, oder Neutropenie &lt; 1000/<math>\mu</math>L, unabhängig von der Ursache (autoimmune bedingt oder Hypersplenismus oder Knochenmarkinfiltration)</li> <li>– splenische Marginalzonenlymphome mit Hepatitis C-Infektion, die auf Interferon und / oder Ribavirin nicht angesprochen haben oder nach Interferon und / oder Ribavirin und / oder direkt antiviralen Mitteln rezidiert sind (Patienten mit positivem HCV-Antikörper-Test sind nur teilnahmeberechtigt bei negativem PCR-Test für HCV RNA)</li> <li>– splenektomierte Patienten mit rasch ansteigender Lymphozytenzahl, Lymphadenopathie oder Beteiligung extranodaler Lokalisationen, falls ineligibel für Lokaltherapie</li> </ul> <p><b>Für gastrische MALT Lymphome:</b>          Für gastrische MALT Lymphome ist der klinische Nachweis des MZL durch Gastroendoskopie ausreichend. Es muss keine messbare Läsion im CT oder MRT gezeigt werden. Siehe auch Appendix D.</p> <p>Patienten können eingeschlossen werden bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– H. pylori-negativem Befall de novo oder nach Lokaltherapie oder ineligibel für Lokaltherapie (d.h. Operation, Strahlentherapie oder Antibiotika) oder systemischer Therapie .</li> <li>– H. pylori-positivem Befall, der nach antibiotischer Therapie stabil bleibt, sich verschlechtert oder rezidiert.</li> </ul>

**Weitere:**

- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Lebenserwartung über 3 Monate.
- Baseline Thrombozytenzahl  $\geq 50 \times 10^9/L$  (falls nicht auf eine Knochenmarksinfiltration zurückzuführen), und absolute Neutrophilenzahl  $\geq 0,75 \times 10^9/L$
- Zu erfüllende Laborkriterien beim Screeningbesuch, die innerhalb von 28 Tagen nach Einschluss in die Studie durchgeführt werden (außer bei einem zugrundeliegenden Lymphom):
- **ASAT (SGOT):**  $\leq 3$  oberhalb des Normalwertes des jeweiligen teilnehmenden Zentrums
- **ALAT (SGPT):**  $\leq 3$  oberhalb des Normalwertes des jeweiligen teilnehmenden Zentrums.
- **Gesamtbilirubin**  $\leq 2$  mg/dL oder  $< 2$  x oberhalb des Normalwertes des jeweiligen teilnehmenden Zentrums, es sei denn eindeutig lymphomassoziiert (oder wenn auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen)
- GFR  $\geq 40$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Negative HIV Serologie
- Patienten mit okkult oder früherer HBV Infektion (definiert als negativer HBsAg und positivem HBcAB) können dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie keine detektierbare HBV DNA aufweisen, vorausgesetzt, dass sie monatlichen DNA Tests zustimmen. Patienten, die protektive HBSAb Titer nach Impfung oder früherer ausgeheilter Hepatitis B aufweisen, können in die Studie eingeschlossen werden.
- Patienten mit positiven HCV Antikörpern sind dann für die Studie eligibel, wenn sie für HCV RNA PCR negativ sind.
- Negatives  $\beta$ -HCG. Nur für Frauen im gebärfähigen Alter; Serum oder Urin  $\beta$ -HCG muss während des Screenings und bei Studieneinschluss negativ sein
- Prämenopausale, fortpflanzungsfähige Frauen müssen sich verpflichten, eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung während der Therapie und bis 12 Monate nach Beendigung der Therapie durchzuführen. Eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung ist definiert als die, die bei gleichbleibender und korrekter Anwendung eine niedrige Ausfallrate (d.h weniger als 1% pro Jahr) ergibt, wie Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, einige IUPs, sexuelle Abstinenz oder vasktomierte Partner.
- Männer müssen sich verpflichten, durch angemessene Methoden für die Dauer der Therapie und bis 6 Monate nach Therapieende kein Kind zu zeugen und müssen dem Partner das Nutzen hocheffektiver Verhütungsmaßnahmen empfehlen.
- Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Besuche, den Medikationsplan, bildgebende Untersuchungen, Labortests, andere studienrelevante Prozeduren und Studienvoraussetzungen einzuhalten  
Nachweis einer unterschriebenen Einverständniserklärung aus dem hervorgeht, dass sich der Patient der Tumorerkrankung bewusst ist und über die einzuhaltenden Verfahren, den experimentellen Charakter der Therapie, mögliche Alternativen, potenziellen Nutzen, mögliche Nebenwirkungen, potenzielle Risiken und Unannehmlichkeiten und andere relevante Aspekte der Studienteilnahme informiert wurde.

Ausschlusskriterien	<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Das Vorhandensein eines der folgenden Kriterien bedingt einen Studienausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG Status <math>\geq 2</math></li> <li>- Anamnese eines nicht-lymphoiden Tumors mit Ausnahme der folgenden: adäquat behandelte lokale Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, zervikales Karzinom in situ, nicht invasives Blasenkarzinom, asymptomatisches Prostatakarzinom ohne Metastasen und ohne Therapiebedarf oder nur Notwendigkeit einer hormonellen Therapie mit normalem prostataspezifischem Antigen für <math>\geq 1</math> Jahr vor Studieneinschluss, andere behandelte Tumoren der Stadien 1 oder 2, die sich derzeit in vollständiger Remission befinden seit <math>\geq 3</math> Jahre</li> <li>- ZNS Lymphom, Meningeosis lymphomatosa oder histologischer Nachweis der Transformation in ein hochgradiges oder diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.</li> <li>- andauernde immunsuppressive Therapie einschließlich Kortikosteroide (Ausnahme: Verabreichung einer Dosis entsprechend <math>\leq 40</math> mg/Tag Prednison <math>&lt; 4</math> Wochen ist erlaubt)</li> <li>- Nachweis einer systemischen bakteriellen, Pilz- oder Virusinfektion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</li> <li>- anhaltende medikamenteninduzierte Leberschädigung, chronische aktive Hepatitis B (HBV), alkoholische Lebererkrankung, nichtalkoholische Steatohepatitis, primäre biliäre Cholangitis, extrahepatische Cholestase durch Choledocholithiasis, Leberzirrhose oder portale Hypertension</li> <li>- anhaltender Alkohol- und Drogenkonsum</li> <li>- Stillen oder Schwangerschaft</li> <li>- Behandlung mit einer anderen Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen oder innerhalb 5 x der Halbwertszeit (<math>t_{1/2}</math>) der Prüfsubstanz, was immer länger ist, oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studie</li> <li>- Vorherige Behandlung mit Copanlisib</li> <li>- Herzinsuffizienz <math>&gt;</math> New York Heart Association (NYHA) Klasse 2</li> <li>- Instabile Angina (Angina Symptome in Ruhe), neu aufgetretene Angina (Beginn innerhalb der letzten 3 Monate).</li> <li>- Myokardinfarkt weniger als 6 Monate vor Studienmedikamenteneinnahme</li> <li>- Unkontrollierter arterieller Hypertonus trotz optimaler Blutdruckeinstellung</li> <li>- HbA1c <math>&gt;</math> 8.5%</li> <li>- Abgelaufene oder aktuell klinisch bedeutsame Erkrankung, ein körperlicher Allgemeinzustand, eine Operationsanamnese, ein Elektrokardiogramm (EKG) Befund oder Laboranomalie, die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Patienten oder die Bewertung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte</li> <li>- Anamnese einer anaphylktischen Reaktion, die in Verbindung mit der vorherigen Verabreichung von monoklonalen Antikörpern steht</li> <li>- Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor Therapiebeginn</li> </ul>
---------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Arterielle oder venöse Thromben wie kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich transitorisch ischämische Attacke), tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn</li> <li>– Nichtheilende Wunde, Ulzera oder Knochenfraktur</li> <li>– Anamnese oder gegenwärtige interstitielle Lungenerkrankung jedweder Art oder Schwere oder schwere Einschränkung der Lungenfunktion (nach Einschätzung des Prüfarztes)</li> </ul>
Behandlung	<p><b>Induktionsphase Zyklus 1-6 (28 Tage Zyklus):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Copanlisib</i>: 60 mg Fixdosis i.v. an den Tagen 1, 8, 15.</li> <li>2. <i>Rituximab</i>: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> </ol> <p>Es wird empfohlen die Behandlung mit Copanlisib-Infusion zu beginnen gefolgt von Rituximab-Infusion, weil nach Beendigung der Copanlisib-Infusion Glukosemessungen bis 1 und 2 Stunden nach der Copanlisib-Infusion gefordert sind.</p> <p><b>Erhaltung</b> Beginn 2 Monate nach dem Start des letzten Induktionszyklus für Patienten, die nach der Induktion zumindest eine stabile Erkrankung erreichen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Copanlisib</i>: 60 mg Fixdosis i.v. an den Tagen 1 und 15 alle 4 Wochen für ein Maximum von 12 Zyklen oder bis zum Auftreten eines Progresses oder einer therapieassoziierten Unverträglichkeit (Monat 2 bis Monat 13 nach Ende der Induktionstherapie)</li> <li>2. <i>Rituximab</i>: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 alle 8 Wochen für ein Maximum von 12 Infusionen oder bis zum Auftreten eines Progresses oder einer therapieassoziierten Unverträglichkeit (Monat 2 bis Monat 24 nach Ende der Induktionstherapie)</li> </ol> <p>Es wird empfohlen die Behandlung mit Copanlisib-Infusion zu beginnen gefolgt von Rituximab-Infusion, weil nach Beendigung der Copanlisib-Infusion Glukosemessungen bis 1 und 2 Stunden nach der Copanlisib-Infusion gefordert sind.</p>

Sicherheit	<p><b>Es wird ein enges Sicherheitsmonitoring der ersten 6 eingeschlossenen Patienten geben. Für diese 6 Patienten werden wöchentlich Sicherheitsprüfungen (Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen, Hämatologie, klinische Chemie und Koagulation) für Zyklus 1 und für Zyklus 2-6 jeweils an Tag 1 und 15 durchgeführt.</b> Generell umfassen Sicherheitsbewertungen: unerwünschter Ereignisse, Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen, Bewertung von Änderungen bei Begleitmedikationen und klinische Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie, Serumimmunglobuline [IgG, IgM, IgA], <math>\beta</math>2-Mirkoglobulin). Die Schwere der unerwünschten Ereignisse wird anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (CTCAE), Version 5.0, bewertet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden gemäß den GCP-Vorschriften gemeldet. Die DSMC wird die Daten bezüglich der Sicherheit gemäß der DSMC-Charta überprüfen. <b>Basierend auf der Überprüfung der Daten der ersten 6 Patienten wird die DSMC eine Risikobewertung für die Studie und Empfehlungen für die Fortsetzung / Abbruch der Studie geben.</b></p>
Statistische Methoden	<p>Für das MZL werden verschiedene Behandlungsmodalitäten wie eine Rituximab-Monotherapie, Chemotherapie oder Rituximab in Kombination mit Chemotherapie angewendet. Es ist allgemein anerkannt, dass bei diesem nicht-kurativen indolenten B-Zell-Lymphom der meist älteren Patienten Chemotherapie-bedingte Toxizität vermieden werden sollte und dass chemotherapiefreie Ansätze bei dieser Patientenpopulation hochattraktiv sind. Bis jetzt ist eine Rituximab Monotherapie der häufigste chemotherapiefreie Ansatz, der bei dieser Entität verwendet wird. Daher sollte eine neuartige, chemotherapiefreie Monotherapie mindestens so effektiv sein wie eine Rituximab-Monotherapie. In einer großen randomisierten Studie induzierte die Rituximab-Einzeltherapie eine CRR von 55,8% im Vergleich zu 78,8% für die Kombination von Rituximab mit Chlorambucil in de novo MZL vom MALT-Typ [1, 2]. CR-Raten des splenischen MZL sind mit etwa 60% vergleichbar hoch [10, 11], wobei nur 10% der Patienten mit nodalem MZL eine CRR von etwa 20% erreichen [12, 13]. Da die Verteilung der Subtypen für MALT-, splenisches und nodales MZL etwa 70%, 20% und 10% entspricht, sollte eine CRR, die mindestens besser als 56% durch einen neuen chemotherapie-freien Ansatz 12 Monate nach Beginn der Behandlung für diesen Bevölkerungsmix erreicht werden.</p>



<p>Statistische Methoden</p>	<p>Das Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit der <b>Chemotherapie - freien Kombinationstherapie mit Copanlisib und Rituximab</b> bei therapienaiven symptomatischen MZL-Patienten zu testen, um vergleichbare Behandlungsergebnisse mit dieser Monotherapie im Vergleich zu einer Immun - Chemotherapie zu erreichen</p> <p><u>Fallzahlkalkulation und Powerberechnung:</u>  Für die Fallzahlkalkulation wird der einseitige exakte Binomialtest verwendet. Gemäß den obigen Daten muss die CRR für die Gesamtgruppe der unterschiedlichen MZL-Subtypen besser als 56% 12 Monate nach Start der Induktionstherapie sein. Basierend auf einer CRR für Copanlisib/Rituximab von ca. 75%, einem Signifikanzniveau von 2,5% (wegen einseitigem Test) und einer Power von 80%, werden 48 voll auswertbare Patienten notwendig sein, um zu zeigen, dass die Monotherapie eine vielversprechende Alternative im Vergleich mit einer Immunochemotherapie sein wird. (PROC POWER, SAS 9.3; 48 Patienten ist die erste Zahl von Patienten, mit der stabil eine Power von mehr als 80% erreicht wird). Es wird erwartet, dass die Ausschlussquote in der Studie unter 15% liegt. Gemäß diesen Parametern wird die Studie maximal 56 Patienten aufnehmen.</p>
<p>Statistische Methoden</p>	<p><u>Statistische Analyse primärer und sekundärer Endpunkte:</u>  Der primäre Parameter CRR wird in einer modifizierten Intention-to-treat Analyse 12 Monate nach Start der Induktionstherapie evaluiert, d.h. alle Patienten, die zumindest einen Behandlungszyklus bekommen haben, werden in die Analyse des primären Endpunkts einbezogen (Core Analysis Population). Nur Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden, werden nicht ausgewertet (ca. 15%). Patienten, die vor dem Zeitpunkt 12 Monate nach Beginn der Induktionstherapie einen Progress erleiden werden als CR = "NO" behandelt und in die Berechnung des primären Endpunkts einbezogen. Patienten ohne Staging zum Zeitpunkt 12 Monate nach Beginn der Induktionstherapie werden als Non-Responder definiert (z.B. CR='NO')  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. Die Entscheidung über das neue Single-Agent-Konzept basiert also auf einem statistischen Test der Form:</p> <p>HA : { CRR &gt; 56%} vs. H0: { CRR ≤ 56%}</p> <p>Somit kann ein Erfolgsnachweis erbracht werden, wenn 36 (75% von 48 Patienten) oder mehr Responder (Patienten mit CR) beobachtet 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 Verwendung von univariaten logistischen Regressionsmodellen wird verwendet, um den Einfluss mutmaßlicher Risikofaktoren zu untersuchen, die mit einer CRR assoziiert sind. Alle sekundären Endpunkte werden explorativ durch entsprechende deskriptive Analyse und 95%-Konfidenzintervalle analysiert.</p>