

PROTOCOL SYNOPSIS

Titel	Early stage FOL licular lymphoma and RadioTherapy plus anti-CD20 antibody
Kurztitel	FORTplus
EUDRACT NO.	2021-000362-15
Indikation	Stadium I oder Stadium II (Ann Arbor) nodales folliculäres Lymphoma Grad 1, Grad 2 und Grad 3a
Endpunkte	<p>Primär</p> <p>Rate der morphologisches CR in Woche 18 nach Standarddosis (24 Gy) involved site (IS) Radiotherapie (RT) plus Rituximab oder Niedrigdosis (4Gy) IS RT in Kombination mit Obinutuzumab im frühen Stadium nodaler folliculärer Lymphome</p> <p>Sekundär</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morphologische CR, PR, SD, PD in Woche 7 und Monat 6 bei Patienten mit initial nach diagnostischer Operation verbliebenem Lymphom im CT/MRT • Metabolische CR in Woche 18 bei Patienten mit initial verbliebenem Lymphom im FDG-PET/CT • Progressionsfreies Überleben (PFS) jedes Behandlungsarms 2 Jahre nach individuellem Behandlungsbeginn • PFS der Patienten im Stadium I₀ nach diagnostischer Operation (kein verbliebenes Lymphom), die entsprechend dem experimentellen Arm behandelt wurden (2 Jahre nach individuellem Behandlungsbeginn) • Toxizität (NCI-CTC Kriterien, Version 5) aller Patienten • Rückfallrate und –muster in jedem Behandlungsarm zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten. • Gesamtüberleben (OS) in jedem Behandlungsarm (2 Jahre) • Lebensqualität gemäß EORTC QLQ C30 und FACT-Lym Fragebögen zu den Zeitpunkten Einschluss, Woche 18 Monat 12 und Monat 24 (je Behandlungsarm)
Phase	III
Zu untersuchendes Medikament/ Zu untersuchende Therapie	Obinutuzumab (Gazyvaro, ATC L01XC15), Infusion, 1000mg i.v. in fixer Dosierung 1x wöchentlich in Wochen 1-4 und Wochen 8, 12 und 16.
Referenzmedikament / Referenztherapie	Rituximab (MabThera; ATC L01X C02), Infusion, 375 mg/m ² Körperoberfläche Rituximab i.v. wöchentlich in Wochen 1-4 und Wochen 9-12 (gemäß den deutschen S3 Leitlinien basierend auf den Ergebnissen der MIR Studie) [1]
Klinisches Studiendesign	Kontrollierte, offene, randomisierte, 2 Parallelgruppen, multizentrische, nationale Phase III Studie
Klinische Studienpopulation	Einschlusskriterien

- Zentral begutachtetes CD20-positives folliculäres Lymphom Grad 1/2 oder 3a basiert auf der WHO Klassifikation (2016)
- Unbehandeltes (Bestrahlung, Chemotherapie, Immuntherapie) nodales folliculäres Lymphom inklusive Beteiligung des Waldeyer Rachenrings
- Alter: ≥ 18 Jahre
- ECOG: 0-2
- Stadium: Klinisches Stadium I oder II (Ann Arbor Klassifikation) basierend auf FDG-PET Staging
- Risikoprofil: Größter Lymphomdurchmesser ≤ 7 cm (Schnittbildgebung)
- Schriftliches Einverständnis und Bereitschaft zur Kooperation während des Studienverlaufs
- Adequate Knochenmarkskapazität: Absolutzahl Neutrophile $\geq 1.5 \times 10^3/\text{ml}$, Thrombozyten $\geq 100000 \times 10^3/\text{ml}$, Hämoglobin ≥ 10 g/dL
- Fähigkeit die Intention und die Folgen einer Studienteilnahme zu verstehen
- Adäquate Verhütung für Männer und Frauen im gebärfähigem Alter während der Therapie und 18 Monate danach

Ausschlusskriterien

- Extranodale Lymphommanifestation
- Weitere Neoplasie in der Krankengeschichte (Ausnahme Basaliom, Spinaliom, In situ Melanom Harnblasen Ca im Stadium T1a, nicht metastasierter solider Tumor in Remission >3 Jahre)
- Ernsthafte Erkrankung, die mit der regulären Studienbehandlung nicht vereinbar ist: z.B. angeborenes oder erworbenes Immundefizitsyndrom, aktive Infektion inklusive Virushepatitis, unkontrollierte Begleiterkrankung inklusive signifikante kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen
- Schwere psychiatrische Erkrankung
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bekannte Hypersensitivität gegenüber Obinutuzumab oder Rituximab oder Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur oder Hypersensitivität gegenüber eines Additiv der pharmazeutischen Formulierung der Studienmedikation
- Aktive Hepatitis B Infektion (inaktive Hepatitis B Infektionen erfordern zusätzliche prophylaktische anti-virale Medikation über 1 Jahr)(z.B. Lamivudin, Entecavir, Tenofovir)
- Teilnahme an einer anderen investigativen Studie oder deren Nachbeobachtung einer Studie, mit der Gefahr der Beeinflussung der Ergebnisse dieser Studie

	<ul style="list-style-type: none"> • Kreatinine > 1,5 fache des oberen Normalbereichslimits (ULN) (Ausnahme normale Kreatinin Clearance), oder errechnete Kreatininclearance < 40 mL/min • AST oder ALT > 2.5 × ULN • Gesamtbilirubin ≥ 1.5 × ULN • INR > 1.5 × ULN • PTT oder aPTT > 1.5 × the ULN
Studiengröße	2 x 50 PATienten + 30 PATienten ohne verbliebenes Lymphom nach diagnostischer OP; verblindeter Studiengrößenreview nach 50 Patienten
Dauer der klinischen Prüfung	Dauer der klinischen Phase: 7 Jahre (84 Monate) Start der Studienplanung: Q2 2020 FPI (Erster Patient In): Q1 2022 LPI (Letzter Patient In): Q3 2026 LPO prim EP (letzter Patient out für primären Endpunkt) Q4 2026 LPO (Letzter Patient Out): Q1 2029 DBL (Data Base Lock): Q3 2029 Beendigung der statistische Analyse: Q4 2029 Studienbericht: Q1 2030
Statistische Analyse	<p>Die Konfirmatorische Analyse beginnt mit dem Test der Nullhypothese $H_0: p_E \text{ (morphologische CR Rate für E)} - p_C \text{ (morphologische CR Rate für C)} \leq -\delta$ gegen die Alternativhypothese $H_1: p_E - p_C > -\delta$, wobei $\delta = 0,05$ den Nichtunterlegenheitsspielraum definiert. Der Spielraum erscheint in Betrachtung der Vorteile einer Niedrigdosisbestrahlung bezüglich anderer Aspekte außer dem primären Endpunkt akzeptabel. Das Testproblem wird mittels des Nichtunterlegenheitstests für Raten gemäß Farrington und Manning (Farrington and Manning 1990) mit einem einseitigen Signifikanzlevel von $\alpha = 2.5\%$ analysiert. Zusätzlich wird der einseitige 97,5% Konfidenzintervall berechnet. Wenn die o.g. Nullhypothese H_0 verworfen werden kann, wird die Nullhypothese H_{0_γ} auf ein einseitiges Level von $\alpha = 2.5\%$ für Spielräume $\gamma < \delta$ so lange geprüft wie H_{0_γ} akzeptiert wird für einen Wert γ_{stop}. Dann wurde die Unterlegenheit von E im Vergleich zu C für alle Nichtunterlegenheitsspielräume γ größer als γ_{stop} gezeigt. Dieses wiederholte Testverfahren kontrolliert den gesamten Fehler $1^\circ \alpha$ (Bauer and Kieser 1996)</p> <p>Das primäre Analyseset beinhaltet alle randomisierten Patienten die gemäß zugewiesener Behandlungsgruppe evaluiert werden (intention-to-treat Analyse). Als Sensitivitätsanalyse (für den primären und die sekundären Endpunkte) wird die Gruppe aller</p>

randomisierten Patienten ohne grobe Protokollverstöße betrachtet (per protocol Analyse).

Sekundäre Endpunkte werden mittels deskriptiver Datenanalyse beurteilt. Geeignete Messungen der empirischen Verteilung sowie deskriptive zweiseitige p-Werte und 95% Konfidenzintervalle werden berechnet. Zusätzlich werden Individualdaten und Gesamtdaten graphisch dargestellt. Überlebensanalysemethoden inklusive die Berechnung von Kaplan-Meier Kurven und zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen gemäß Greenwood für geeignete Zeitpunkte werden für Zeit-zu-Event Endpunkten verwendet.

Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung basiert auf den folgenden Annahmen:

In Anbetracht der Vorteile einer Niedrigdosisbestrahlung E bezüglich anderer Aspekte außer dem primären Endpunkt im Vergleich zu C (signifikant geringere Strahlendosis), erscheint eine Unterlegenheit für eine Differenz der CR Raten von 0,05 für E im Vergleich zu C akzeptabel. Deshalb wird die Nichtunterlegenheitsspannweite mit $\delta = 0,05$ gleichgesetzt

Durch limitierte Datenverfügbarkeit und fehlende Kopf-zu-Kopf Vergleiche zwischen den beiden Behandlungen existiert eine gewisse Unsicherheit über die aktuelle Differenz der beiden Behandlungsgruppen. Basierend auf den verfügbaren Daten werden CR Raten von $p_E = 0,85$ und $p_C = 0,65$ (entsprechend einer Gesamt CR Rate von 0,75) für die Fallzahlberechnung angenommen. Unter diesen Umständen wird eine Stichprobengröße von $2 \times 47 = 97$ Patienten bei einer Power von $1 - \beta = 80\%$ für einen einseitigen Farrington-Manning Test bei einem $\alpha = 2.5\%$ benötigt. Unter Berücksichtigung möglicher drop-outs, von denen wenige erwartet werden, wird mit einer Rekrutierung von 2×50 Patienten für die Randomisation geplant.

Für eine Überlegenheitstestung wäre die power bei einer Fallzahl von 94 bei 61%. Umgekehrt bräuchte man für eine power von 80% $2 \times 73 = 146$ Patienten.

Um mit der Unsicherheit bezüglich der Gesamt CR Rate von 0,75 zurechtzukommen, wird eine verblindete Zwischenanalyse durchgeführt, wenn die Daten für den primären von 50 Patienten verfügbar ist. Es erfolgt hierbei keine Signifikanztestung und es wird auch keine frühe Stopp option mit Verwerfung der Nullhypothese geben. Die Analyse dient vielmehr der Abschätzung der Gesamt CR Rate und zur erneuten Berechnung der benötigten Fallzahl. Diese wird unter Verwendung dieser Gesamt CR Rate angepasst unter Beibehaltung der Werte für α , $1 - \beta$, Differenz zwischen CR Raten = 0.20, und $\delta = 0.05$. Dieses

	<p>Verfahren hat keinen Einfluss auf den Fehler 1° der Analyse (Friede, Mitchell et al. 2007). Die Analyse kann daher mit dem angepassten einseitigen Level $\alpha = 2,5\%$ durchgeführt werden.</p> <p>Basierend auf den Erfahrungen in der GAZAI Studie werden etwa 25-30% der Patienten im Stadium I₀ erwartet (kein verbleibendes Lymphom nach diagnostischer Operation). Diese Patienten werden gemäß des experimentellen Arms behandelt und für die sekundären Endpunkte ausgewertet (max. 30 Patienten).</p>
Anzahl der Zentren	Rekrutierung und Behandlung der Studienteilnehmer wird in 15 Lokalisationen bzw. 30 Studienzentren (jede Lokalisation besteht aus einem radioonkologischen und hämato-onkologischen Studienzentrum) erfolgen
Finanzierung	Nicht-kommerzielle Untersuchung mit Unterstützung durch die Roche Pharma AG