

Studiensynopse

zu Protokoll Version V03.0-F vom 15. Juli 2025

Titel der Studie	Eine randomisierte, offene, Phase 3 Studie mit Acalabrutinib in Kombination mit Rituximab und dosis-reduziertem CHOP (R-miniCHOP) bei älteren Patienten mit unbehandeltem diffus großzelligem B-Zell Lymphom
Kurtitel	ARCHED / GLA 2022-1
EU CT Nummer	2022-501187-18-00
UTN	U1111-1284-7084
Prüfpräparat	Acalabrutinib
Sponsor	Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland

Nummer der Studie:	GLA 2022-1
Kurztitel der Studie:	ARCHED
Titel der Studie:	Eine randomisierte, offene, Phase 3 Studie mit Acalabrutinib in Kombination mit Rituximab und dosis-reduziertem CHOP (R-miniCHOP) bei älteren Patienten mit unbehandeltem diffus großzelligem B-Zell Lymphom
Anzahl an Zentren	50
Patientenzahl	330 (= 314 + 5% Studienabbrecher)
Indikation:	Ältere Patienten mit neu diagnostiziertem bisher unbehandeltem CD20 positivem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL).
Primäres Ziel der Studie:	Es soll untersucht werden, ob bei Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL >80 Jahre oder >60 Jahre, die für eine Therapie mit volldosiertem R-CHOP nicht in Frage kommen, die Hinzunahme von Acalabrutinib zu R-miniCHOP im Vergleich zu R-miniCHOP alleine, das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Einschätzung des Prüfarztes verlängert.

Sekundäre Ziele zur Wirksamkeit:	• Evaluation des Gesamtüberlebens mit Acalabrutinib plus R-miniCHOP im Vergleich zu R-miniCHOP alleine bei Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL >80 Jahre oder >60 Jahre, die für eine Therapie mit volldosiertem R-CHOP nicht in Frage kommen. • Evaluation des PFS mit Acalabrutinib plus R-miniCHOP im Vergleich zu R-miniCHOP alleine bei Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL >80 Jahre oder >60 Jahre, die für eine Therapie mit volldosiertem R-CHOP nicht in Frage kommen, basierend auf einer verblindeten unabhängigen zentralen Überprüfung (blinded independent central review, BICR). • Evaluation des ereignisfreien Überlebens (EFS) mit Acalabrutinib plus R-miniCHOP im Vergleich zu R-miniCHOP alleine bei Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL >80 Jahre oder >60 Jahre, die für eine Therapie mit volldosiertem R-CHOP nicht in Frage kommen, nach Einschätzung des Prüfarztes und BICR. • Evaluation der Ergebnisse je nach Ursprungszelle (cell of origin, COO) per Immunhistochemie und per Genexpressionsanalyse mit Acalabrutinib plus R-miniCHOP im Vergleich zu R-miniCHOP alleine bei Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL >80 Jahre oder >60 Jahre, die für eine Therapie mit volldosiertem R-CHOP nicht in Frage kommen. • Evaluation der Ergebnisse je nach molekularem Genotyp des DLBCL mit Acalabrutinib plus R-miniCHOP im Vergleich zu R-miniCHOP alleine bei Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL >80 Jahre oder >60 Jahre, die für eine Therapie mit volldosiertem R-CHOP nicht in Frage kommen. • Evaluation der Ergebnisse mit Acalabrutinib plus R-miniCHOP versus R-miniCHOP alleine zwischen den Altersgruppen (>60-80 Jahre vs. >80 Jahre) und nach Geschlecht und Serumalbumin. • Vergleich der kompletten (CR), partiellen (PR) und gesamten (ORR) Remissionsraten sowie der Dauer des Ansprechens (DoR) zwischen beiden Behandlungs- (Acalabrutinib plus R-miniCHOP versus R-miniCHOP alleine) und molekularen Gruppen (COO, molekularer Genotyp). • Vergleich der Progressionsrate, der Rezidivrate und der Rezidivrate im zentralen Nervensystem (ZNS) zwischen beiden Behandlungs- (Acalabrutinib plus R-miniCHOP versus R-miniCHOP alleine) und molekularen Gruppen (COO, molekularer Genotyp).
----------------------------------	--

Sekundäre Ziele zur Sicherheit:	• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Acalabrutinib plus R-miniCHOP im Vergleich zu R-miniCHOP alleine bei Patienten, die >80 Jahre oder >60 Jahre alt sind und für ein volldosiertes R-CHOP nicht in Frage kommen. • Bewertung der Protokolladhärenz von Acalabrutinib plus R-miniCHOP im Vergleich zu R-miniCHOP alleine bei Patienten, die >80 Jahre oder >60 Jahre alt sind und für eine Therapie mit volldosiertem R-CHOP nicht in Frage kommen.
Studiendesign, Statistik und Patientenzahl:	internationale, multizentrische, randomisierte, offene, Phase-3-Studie Es wird angenommen, dass das PFS nach 1 Jahr im Behandlungsarm ohne Acalabrutinib 59 % und im Behandlungsarm mit Acalabrutinib 74 % beträgt. Ein zweiseitiger Log-Rank-Test mit einer Stichprobengröße von 314 Patienten (100 Ereignisse) erreicht bei einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitig) eine Power von 80 %, um diesen Unterschied im 1-Jahres-PFS von 15 % aufzudecken. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,571. Wir gehen davon aus, dass etwa 5 % der Patienten bis zur Nachbeobachtung verloren gehen. Daher werden insgesamt 330 Patienten (165 in jedem Arm) in die Studie eingeschlossen.
Studienpopulation:	Patienten mit neu diagnostiziertem, histologisch nachgewiesenem, bisher unbehandeltem CD20+ DLBCL (WHO-Klassifikation 2017), die über 80 Jahre alt oder über 60 Jahre alt sind und nach Einschätzung des Prüfarztes anhand eines standardisierten geriatrischen Verfahrens* für eine Therapie mit volldosiertem R-CHOP nicht in Frage kommen., mit Ann-Arbor-Krankheitsstadium I mit Bulk $\geq 7,5$cm, II, III oder IV. <i>* Wir empfehlen, Patienten im Alter von 61-80 Jahren als nicht für ein volldosiertes R-CHOP geeignet einzustufen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen: ADL <5, IADL <6, CIRS-G ≥ 1 Score = 3 in ≥ 1 Kategorie, oder Score = 2 in > 8 Kategorien.</i>
Prüfpräparat	Acalabrutinib 100mg, 1 Kapsel/Tablette, Einnahme zweimal täglich p.o. ab D1 des ersten R-miniCHOP-Zyklus kontinuierlich bis D21 des Zyklus 8
Therapie:	Immunochemotherapie: 6x R-miniCHOP + 2x R [Rituximab i.v.: 375 mg/m² (D0), Cyclophosphamid i.v.: 400 mg/m² (D1), Doxorubicin i.v.: 25 mg/m² (D1), Vincristin i.v.: 1 mg (D1) Predniso(lo)ne p.o.: 40 mg/m² D1 to D5, alle 3 Wochen wiederholt

	Standardarm: 6x R-miniCHOP + 2x R Experimenteller Arm: 6x R-miniCHOP + 2x R zusammen mit Acalabrutinib 100 mg p.o. zweimal täglich ab D1 des ersten R-miniCHOP-Zyklus kontinuierlich bis D21 des Zyklus 8
Primärer Endpunkt:	Progressionsfreies Überleben, nach Einschätzung des Prüfarztes
Sekundäre Endpunkte:	• Gesamtüberleben • Ereignisfreies Überleben, nach Einschätzung des Prüfarztes und nach verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR) • Progressionsfreies Überleben, anhand BICR • Rate kompletter Remissionen • Rate partieller Remissionen • Gesamtansprechrate • Dauer des Ansprechens • Progressionsrate • Rezidivrate und Rate der Rezidive im ZNS • Toxizität • Rate therapieassoziierter Todesfälle • Rate der Sekundärmalignome • Protokolladhärenz
Hauptauswertung:	Das PFS wird für die beiden Behandlungsarme (R-miniCHOP + Acalabrutinib versus R-miniCHOP) mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen, und es werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Darüber hinaus wird eine Schätzung der 1-Jahres-PFS-Rate mit einem 95 % Konfidenzintervall für die beiden Behandlungsarme erstellt. In einer unterstützenden Analyse wird ein multivariablen Cox-Regressionsmodell angewandt, um zu prüfen, ob der aus der univariaten Kaplan Meier Analyse hervorgegangene Therapieeffekt nach Anpassung für bekannte prognostische Faktoren (IPI Faktoren) / Strata [IPI (0-2 vs 3-5), Altersgruppen (Alter 61-80 Jahre und die für eine Therapie mit volldosiertem R-CHOP nicht in Frage kommen vs. Alter > 80 Jahre); ADL score (a. Alter 61-80: ADL$\geq$5 vs ADL<5, b. Alter >80: ADL=6 vs ADL <6)] stabil bleibt. Die Schätzungen werden in Form einer Hazard Ratio mit einem 95%-Konfidenzintervall und einem entsprechenden p-Wert angegeben. In

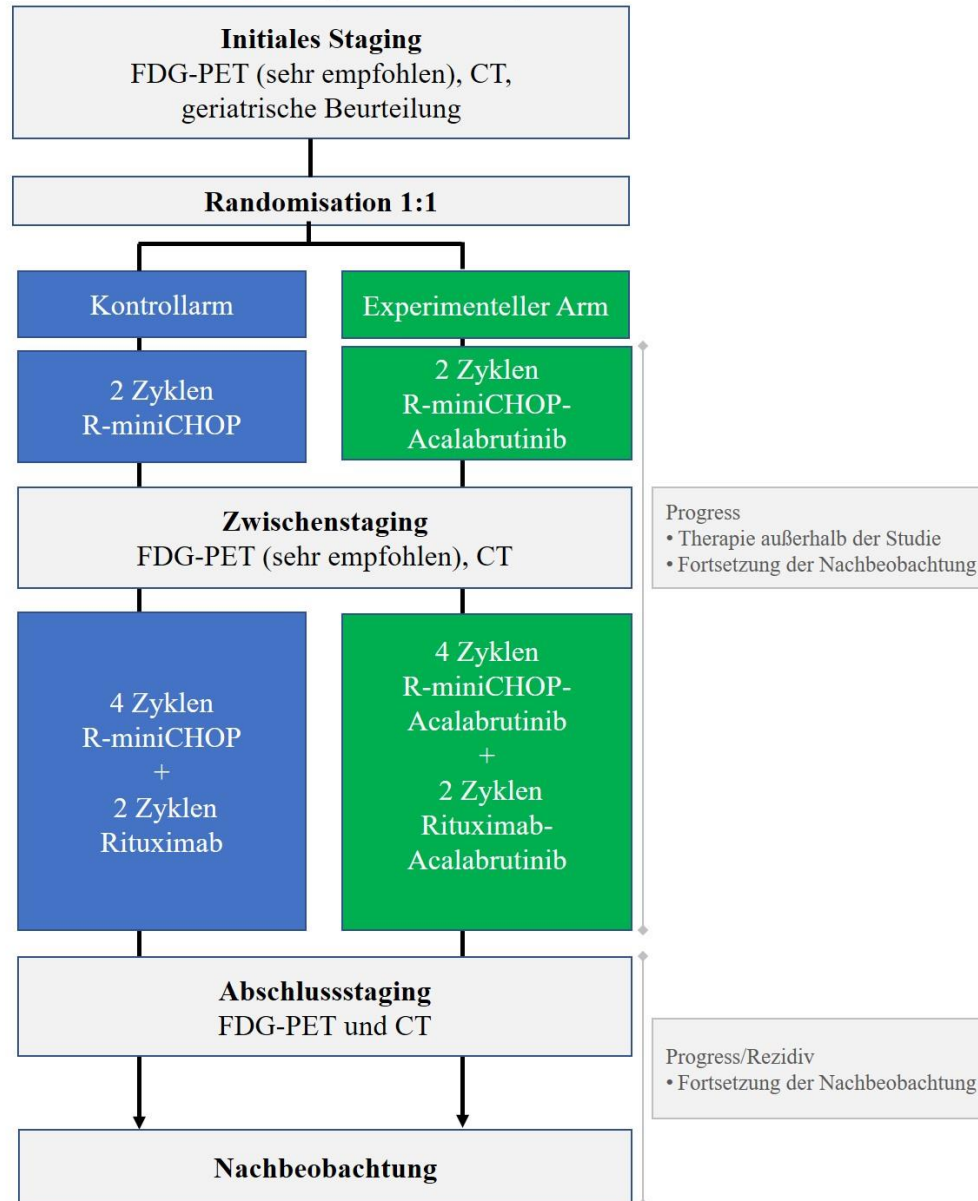
	Abhängigkeit von der medianen Beobachtungszeit werden weitere PFS-Raten (z.B. 2-Jahre, 3-Jahre) dargestellt.
Zwischenauswertung zur Sicherheit	Die Hinzunahme eines BTK-Inhibitors zu R-CHOP führte in einer früheren Studie zu höheren Raten an Therapieabbrüchen. Daher wird eine Zwischenanalyse zur Sicherheit durchgeführt, um Therapieabbrüche jeglicher Ursache in Bezug auf die sechs geplanten R-miniCHOP-Zyklen zwischen den beiden Armen zu vergleichen. Ein Absetzen von Acalabrutinib wird dabei nicht berücksichtigt. Die Analyse findet statt, wenn der 92. Patient in jeder Gruppe sechs R-miniCHOP-Zyklen abgeschlossen hat, miniCHOP abgebrochen hat oder verstorben ist. Der Unterschied in den Abbruchraten für beide Behandlungsarme sollte nicht >15 % betragen [95 % CI (Clopper-Pearson) = 2-28 %], unter der Annahme einer Abbruchrate von 20 % bei R-miniCHOP. Außerdem wird eine absolute Therapieabschlussrate von weniger als 70 % in der Standardgruppe nicht akzeptiert, was bei einer Stichprobengröße von 92 Patienten in der Standardgruppe 64 Patienten entspricht (64/92=70 %, 95 % CI = 59-79 %). Außerdem werden therapieassoziierte Todesfälle in der Zwischenanalyse zur Sicherheit bewertet. Beim zehnten therapie-assoziierten Todesfall unter experimenteller Therapie unter den ersten 92 Patienten wird die Rekrutierung gestoppt und die Studie nach Rücksprache mit dem DSMC neu bewertet. Wenn eines der oben genannten Kriterien erfüllt ist, wird die Studie möglicherweise abgebrochen oder die Einschlusskriterien werden geändert, um Risikopatienten auszuschließen.
Zwischenauswertung zur Wirksamkeit	Für das PFS, dem primären Endpunkt der Studie, wird ein formales Kriterium für den vorzeitigen Abbruch der Studie unter Verwendung der Alpha-Spending-Funktion (O'Brien-Fleming) definiert, um die Möglichkeit zu erhalten, die Studie vorzeitig zu beenden, falls der experimentelle Behandlungsarm mit Acalabrutinib so überlegen ist wie erwartet. Die Zwischenanalyse zur Wirksamkeit beinhaltet die ersten 200 Patienten (letzter Patient mit ca. 1 Jahr Nachbeobachtung, mediane Nachbeobachtung ca. 2 Jahre, mit ca. 50 % der Ereignisse). Für den Fall, dass der PFS-Unterschied deutlich geringer ausfällt als geplant, können bedingte Powerberechnungen durchgeführt werden, um zu prüfen, ob es weiterhin realistisch erscheint, das geplante Ziel der Studie zu erreichen.
Zeitplan:	Wir rechnen mit 3 einschließbaren Patienten pro Zentrum und Jahr. Bei 40 Zentren ergibt dies in etwa 120 Patienten pro Jahr. Für die Rekrutierung von 330 Patienten werden etwa 3 Jahre benötigt. Wir rechnen mit einer

 GLA German Lymphoma Alliance	German Lymphoma Alliance e.V. (GLA) Studienzentrum der Klinik für Innere Medizin I Universität des Saarlandes Gebäude 41 66421 Homburg	Protocol code: ARCHED / GLA 2022-1 EU CT number: 2022-501187-18-00 Tel: 06841 16-15014 Fax: 06841 16-15015 E-Mail: arched@uks.eu
---	--	--

	langsameren Rekrutierung zu Beginn der Studie, mit etwa 60 Patienten im ersten, 120 Patienten im zweiten und 150 Patienten im dritten Jahr. Der letzte Patient wird 2 Jahre lang nach der Randomisation nachbeobachtet. Mit dem Beginn der Rekrutierung in Q3/2023 wird, erwarten wir dass, die Rekrutierungsphase in Q3/2026 und die Nachbeobachtung in Q3/2028 abgeschlossen sein wird.
Sponsor:	Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland.
Finanzielle Unterstützung:	AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, Deutschland

Flussdiagramm zur Studie

- DLBCL, CD20+, zuvor unbehandelt
- >80 Jahre *oder*
61-80 Jahre und nicht für eine Therapie mit
voll dosiertem R-CHOP geeignet
- ECOG 0-3 (3 nur falls Lymphom-assoziiert)
- Stadium I mit Bulk $\geq 7,5$ cm und II, III, IV



Hinweis: Die Zyklusdauer beträgt 21 Tage.