

1.4. Protokoll-Synopse

Protokoll-Nr.:	OSHO # 70 (FL-OSHO/GLSG-M3-2005-01)
Protokoll-Version und Datum.:	2.4 vom 20.07.2009
Titel der Studie:	Randomisierte Phase III-Studie zur Primärtherapie von fortgeschrittenen follikulären Lymphomen bei älteren Patienten (> 65 J.) und jüngeren Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation qualifizieren, durch eine Induktion mit Immunochemotherapien gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab vs. Beobachtung
Kurztitel der Studie:	Primärtherapie fortgeschrittener FL mit einer Induktion durch Immunochemotherapien gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab vs. Beobachtung
EudraCT-Nr.:	2005-005473-29
Sponsor:	Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Projektphase:	Phase III
Indikation:	Fortgeschrittenes, behandlungsbedürftiges follikuläres Lymphom
Ziele und Endpunkte der Studie:	
Primäres Ziel der Studie (Induktionsphase):	Vergleich der Effektivität der Chemotherapien CHOP, MCP und FCM jeweils in Kombination mit Rituximab
Primärer Endpunkt der Studie (Induktionsphase):	Rate der kompletten Remissionen (CR)
Primäres Ziel der Studie (Erhaltungsphase):	Prüfung der Überlegenheit einer Erhaltungstherapie mit Rituximab versus Beobachtung
Primärer Endpunkt der Studie (Erhaltungsphase):	Zeit bis zum Lymphomprogress oder Tod nach zweiter Randomisation
Sekundäre Endpunkte der Studie	<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben (EFS) vom Zeitpunkt der zweiten Randomisation bis zum Progress, Rezidiv, Tod jeglicher Ursache oder Einleitung einer neuen Therapie aus jeglichem Grund • Gesamtansprechraten (CR, CRu, PR) • Anteil der Patienten mit CR / CRu

	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben nach initialem Therapiebeginn • Remissionsdauer • Zeit bis zur Einleitung einer Sekundärtherapie • Gesamtüberlebenszeit nach initialer Randomisation bzw. initialem Therapiebeginn • Toxizität der Therapien gemäß NCI-CTC-Kriterien (Anhang H), in Häufigkeit und Schweregrad • Einfluss der Toxizität auf die Applizierbarkeit der Therapie: Dosisreduktionen, -verzögerungen, Therapieabbrüche • Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte sowie der notwendigen medizinischen Leistungen
Studiendesign:	Offen, randomisiert, multizentrisch
Patientenpopulation:	
Geplante Fallzahl:	878
Einschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht vorbehandelte therapiebedürftige Patienten mit CD20-positivem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom G I, II und IIIa nach der WHO-Klassifikation, in den klinischen Stadien III und IV und im Stadium II mit Bulky Disease > 7,0 cm oder extranodalem Befall • keine Antikörper-, zytostatische oder radiologische Vorbehandlung • Alter \geq 65 Jahre bzw. jüngere Patienten (\geq 18 Jahre), wenn sie für eine myeloablative Therapiestrategie nicht geeignet sind bzw. diese ablehnen. <p>Kriterien zur Therapiebedürftigkeit bei fortgeschrittenen follikulären Lymphomen (mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein):</p> <ul style="list-style-type: none"> – B-Symptomatik (Fieber über 38°C oder Nachtschweiß oder Gewichtsverlust über 10% während eines halben Jahres) – Symptomatischer extranodaler Befall – hämatopoetische Insuffizienz als Folge des Lymphoms, d.h. Hämoglobin < 6,2 mmol/l (10g/dl) und/oder Thrombozyten < 100 Gpt/l – Bulky Disease (Lymphome über 7,0 cm im

	<p>Durchmesser)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pleuraerguß oder Ascites – Kompression oder drohende Kompression eines Organs (compressive syndrome) <ul style="list-style-type: none"> • Wirksame Methoden zur Antikonception bei Frauen im gebärfähigen Alter • negativer Schwangerschaftstest und keine Stillzeit bei Frauen in gebärfähigem Alter • Adäquate hämatologische Werte innerhalb 4 Wochen vor Registrierung (außer wenn lymphombedingt schlechtere Werte vorliegen): Hämoglobin > 5,0 mmol/l (8 g/dl) und/oder Thrombozyten > 100 Gpt/l, absolute Neutrophilenanzahl > 1,5 x 10⁹/l • Gemäß der klinischen Routine obligate histologische Untersuchung von repräsentativem Material (Lymphknoten, extranodale Läsion) innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten vor Studienbeginn • Allgemeinzustand: ECOG Grad ≤ 2 • schriftliche Einwilligung des Patienten nach Aufklärung
Ausschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung (Karenzzeit 4 Wochen) • Möglichkeit einer kurativen Strahlentherapie im Stadium I, II, oder III • Hypersensitivität oder Allergie gegenüber murinem Eiweiß • Regelmäßige Kortikosteroid-Einnahme in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn, deren Dosisäquivalenz > 20 mg/Tag Prednison beträgt • Begleiterkrankungen bzw. eingeschränkte Organfunktionen, die eine studiengerechte Therapiedurchführung nach Beurteilung des behandelnden Arztes ausschließen: <ul style="list-style-type: none"> - manifeste nicht kompensierte Herzinsuffizienz - dilatative Kardiomyopathie - koronare Herzkrankheit mit ST-Strecken Senkung im Ruhe- oder Belastungs-EKG - Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate

	<ul style="list-style-type: none"> - klinisch symptomatische cerebrale Durchblutungsstörung bzw. cerebrale Vorschädigung - chronische Lungenerkrankung mit Hypoxämie - schwere, medikamentös nicht ausreichend einstellbare Hypertonie - schwerer, nicht einstellbarer Diabetes mellitus - aktive Infektion ▪ aktive HBV oder HCV Infektion innerhalb 4 Wochen vor Studieneinschluss ▪ nicht durch Lymphom bedingte Leberschädigung mit Transaminasen-Werten über dem 3-fachen der Norm und/oder Bilirubinwerten > 2.0 mg/dl ▪ nicht durch Lymphom bedingte Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2.0 mg/dl) ▪ aktive oder anamnestisch bekannte Erkrankung des ZNS (inkl. ZNS-Lymphom bzw. Meningiosis lymphatica) • schwere psychiatrische Erkrankungen • Patienten unter gesetzlicher Betreuung • Lebenserwartung von < 6 Monaten • HIV-Positivität oder sonstige nicht kontrollierbare Infektionen • andere maligne Vorerkrankung (Ausnahme: Basaliom, Cervix-Ca i. s.), soweit eine erfolgreiche kurative Behandlung nicht mehr als 5 Jahre zurückliegt 	
Immunochemotherapie in der Induktionsphase:		
CHOP-Schema (über 6 Zyklen)	Cyclophosphamid	750 mg/m ² i.v., Tag 1
	Doxorubicin	50 mg/m ² i.v., Tag 1
	Vincristin	1.4 mg/m ² i.v., Tag 1 (maximal 2.0 mg absolut)
	Prednison	100 mg p.o., Tag 1 bis 5
	Wiederholung alle 3 Wochen	
MCP-Schema (über 6 Zyklen)	Mitoxantron	8 mg/m ² i.v., Tag 1 und 2
	Chlorambucil	3 x 3 mg/m ² p.o., Tag 1 bis 5

	Prednison	25 mg/m ² p.o., Tag 1 bis 5
	Wiederholung alle 4 Wochen	
FCM-Schema (über 6 Zyklen)	Fludarabin	25 mg/m ² i.v., Tag 1 bis 3
	Cyclophosphamid	200 mg/m ² i.v., Tag 1 bis 3
	Mitoxantron	6 mg/m ² i.v., Tag 1
	Wiederholung alle 4 Wochen	
Rituximab (acht Infusionen) als Kombinationspartner der drei Chemotherapien	Rituximab	375 mg/m ² i.v., Tag 0 (oder 1)
	Bei CHOP-Schema zusätzliche zwei Gaben Rituximab 375 mg/m ² i.v. an Tag 22 und 43 des 6. Zyklus ! Bei MCP- und FCM-Schema zusätzliche zwei Gaben Rituximab 375 mg/m ² i.v. an Tag 29 und 50 des 6. Zyklus!	
Erhaltungstherapie:		
Prüfmedikation	Rituximab	375 mg/m ² i.v., alle 2 Monate, für 2 Jahre
Vergleichsarm	Beobachtung	
Biometrie:	<p>Für den initialen Vergleich der CR-Raten der drei Immunochemotherapien werden 278 randomisierte Patienten pro Therapiearm benötigt; ausgehend von einer initialen Rekrutierung von 125 Patienten pro Jahr ist dieser Vergleich nach einer Studiendauer mit initialer Randomisation von 7½ Jahren möglich.</p> <p>Für den Vergleich zwischen dem Rituximab-Erhaltungsarm und dem Beobachtungsarm wird eine gruppensequentielle Form des Logrank-Tests verwendet; die Dauer dieser Untersuchung ist abhängig von den beobachteten Ereignissen und sollte bei einer erwarteten Risikoreduktion auf 60% der Beobachtungsgruppe nach einer Studiendauer von ca. 6½ Jahre eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit durch Rituximab zeigen.</p>	
Randomisierungsverfahren	<p>Die Randomisation zwischen den initialen Therapien erfolgt im Verhältnis 1:1:1 unter Verwendung zufällig zugeordneter permutierter Blöcke.</p> <p>Die Randomisation der Erhaltungstherapie erfolgt stratifiziert nach initialer Therapie, Ansprechen auf die initiale Therapie (CR / CRu vs. PR) und initialem FLIPI-Index im Verhältnis 1:1 unter Verwendung zufällig zugeordneter permutierter Blöcke.</p>	

Zeitplan:	Die initiale Immuno-Chemotherapie dauert ca. 6 Monate. Das Restaging nach der Induktionstherapie erfolgt 28 Tage nach Ende des letzten immunochemotherapeutischen Zykluses. Der Vergleich zwischen dem Rituximab-Erhaltungsarm und dem Beobachtungsarm sollte nach einer Gesamtstudiendauer von ca. 6½ Jahren die notwendige Anzahl von Ereignissen zeigen, um eine klinisch relevante Verlängerung der progressionsfreien Zeit durch Rituximab zu erkennen. Der initiale Vergleich der CR-Raten der drei Immunochemotherapien sollte bei einer geplanten Rekrutierung von 125 Patienten pro Jahr, d. h. nach einer Rekrutierungsdauer von 7 Jahren und nach einer Gesamtstudiendauer von 7 Jahren und 7 Monaten möglich sein.
<p>Beginn der Rekrutierung (First Patient In Induktionsphase)</p> <p>Abschluss der Rekrutierung Induktionsphase (Last Patient In)</p> <p>Abschluss der Erhaltungsphase (Last Patient Out Maintenance)</p> <p>Abschluss der Induktionsphase (Last Patient Out)</p>	<p>01.03.2007</p> <p>01.03.2014</p> <p>31.10.2016</p> <p>30.09.2014</p>