

Achtung: Diese initiale Version berücksichtigt nicht allfällige Protokoll-Amendments!

Zusammenfassung des Studienprotokolles

- Die Zusammenfassung soll so abgefasst sein, dass sie auch für die interdisziplinär zusammengesetzte Forschungsethikkommission (d.h. für medizinische Laien) verständlich ist.
- Die einzelnen Punkte treffen nicht auf jeden Studientyp zu.
- Die Vorlage ist deshalb gesuchsspezifisch zu verwenden.

Titel des Gesuchs:	Eine randomisierte, multizentrische, zweiarmige Studie zur Beurteilung der Rolle der mediastinalen Strahlentherapie nach der Behandlung mit Rituximab und Chemotherapie bei Patienten mit, diffus grosszelligem, nicht vorbehandeltem mediastinalem B-Zell-Lymphom (IELSG 37)
GesuchstellerIn:	Dr. med. Codruta Ionescu
Weitere Mitarbeiter/Innen:	T. Nannen (Study Nurse), PD K. Zaugg (Sub-Investigator), Prof. T. Pabst (Sub-Investigator)
Gesuchsversion/Datum:	1.2 23.10.2013

Hintergrund der Studie:

Primär grosszellige mediastinale B-Zell Lymphome (PMLBCL) sind eine heilbare Subentität der aggressiven B-Zell Lymphome, wenn sie adequat behandelt werden. Das Erreichen einer kompletten Remission mit der Erstbehandlung ist ein entscheidender Faktor im Krankheitsverlauf der PMLBCL. Rezidive sind häufig Chemotherapie-resistent und eine Kuration daher seltener möglich. Die Art der Immunchemotherapie ist nicht klar definiert, entspricht aber immer einem aggressiven Behandlungskonzept. Eine konsolidierende mediastinale Radiotherapie verbessert das therapeutische Ergebnis, ist aber mit Spättoxizitäten (Lungen-, Mammakarzinome, Kardiotoxizität) behaftet.

Die Bedeutung der konsolidierenden Radiotherapie muss daher basierend auf der PET-/CT-Untersuchung neu definiert werden. PET-/CT-Untersuchungen nach Therapieabschluss haben eine hohe Vorhersagekraft mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Remission bei negativem PET/CT.

Hypothese:

Die Hypothese ist daher, ob Patienten mit PMLBCL mit negativem PET/CT nach Abschluss der Immun-Chemotherapie als geheilt erklärt werden können und ihnen eine mediastinale Radiotherapie erspart bleiben kann

Ziel dieser Studie:

Ziel der Studie ist die Definition der Rolle der Radiotherapie bei PMLBCL - Patienten mit negativem PT/CT nach Immun-Chemotherapie.

Primärer Endpunkt:

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben 2 Jahre nach Randomisation

Sekundäre Endpunkte:

Sekundärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben 5 Jahre nach Registrierung.

Studiendesign:

Eine randomisierte, multizentrische, zweiarmige Studie Phase III Studie

Ein- und Ausschlusskriterien Versuchspersonen:**Einschlusskriterien**

- PMLBCL, histologisch CD 20 positiv. Hauptanteil der Lymphommasse mediastinal gelegen.
- Keine extranodale Erkrankung
- 18 Jahre oder älter
- Fit für eine Immun-Chemotherapie und mediastinale Radiotherapie
- Induktion mit anthrazyklinhaltiger Immun-Chemotherapie 6 Zyklen Rituximab sollten im Rahmen der Therapie verabreicht werden
- unterschriebene Patienteninformation
- Patientinnen im gebärfähigen Alter resp Männer sollten bereit sein eine adequate Verhütungsmethode einzusetzen.
- Verfügbarkeit von Gewebematerial für den Review

Ausschlusskriterien

- Malignom (Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom der Haut, in situ Karzinom der Zervix) während den letzten 5 Jahren
- Klinisch relevante kardiale Erkrankung ausser Lymphom-bedingte kardiale Einschränkungen bedingt durch die lokale Ausdehnung bei kardial sonst gesunden Patienten
- HIV positive Patienten
- Schwangere und stillende Frauen
- Psychosoziale und geographische Faktoren, die eine Studienteilnahme oder die Nachsorge behindern

Studienablauf (Untersuchungen studienspezifisch/-unspezifisch)

		5-6 weeks after R-chemotherapy	FOLLOW-UP months 3 to 24 from randomisation	FOLLOW-UP years 3 to 5
History and PE	X		every 3 months	every 6 months
CBC	X		every 3 months ⁽¹⁾	every 6 months ⁽¹⁾
Biochemistry	X		every 3 months ⁽¹⁾	every 6 months ⁽¹⁾
FDG-PET/CT	X	X		
Chest X-ray	X		at month 3, 9, 18	if clinically required
CT scan of chest, abdomen and pelvis*	X		at month 6, 12, 24	if clinically required
Echocardiography or MUGA scan*	X		yearly	yearly
ECG	X			
Bone marrow trephine and aspirate	X			
TSH	X		yearly if RT was performed	
Adverse events			X ⁽²⁾	X ⁽²⁾

- PE: Körperlich Untersuchung

- CBC: Blutbild mit diff.

- Biochemistry: creatinine, ALP, ALT, LDH, albumin, beta2-microglobulin, immunoglobulin Niveau, serum protein electrophoresis

(1) nur CBC und LDH wiederholen falls nicht klinisch nötig

(2) Serious adverse events sollen nur in der randomisierte Population gesammelt werden (von der Randomization bis 4 Monaten danach)
 Patienten werden bis 5 Jahre nach der Randomisierung kontrolliert, wobei in den ersten beiden Jahren CT und Röntgenthorax alternierend durchgeführt werden.
 Daten betreffend die Spättoxizität werden bis 10 Jahre nach der Randomisation erhoben. Labordaten und Bildgebung entsprechen den üblichen Nachsorgeuntersuchungen bei aggressiven Lymphomen.

Studienmedikamente/Medical Device:

Radiotherapie, die Behandlung mit Rituximab und Chemotherapie ist Standard. Untersucht wird die Radiotherapie.

Statistisches Auswertungskonzept:

1 Progression-Free Survival

Der primäre Endpunkt ist progressionsfreies Überleben (PFS). PFS wird vom Datum der Randomisierung bis zu dem Datum gemessen, an dem Progression der Krankheit, ein Rezidiv oder der Tod des Patienten aus irgendeinem Grund auftritt. Patienten, die auf die Therapie weiterhin ansprechen, und Patienten, die **lost to follow-up** sind, werden an ihrem letzten Visiten Datum zensiert.

Für jeden Arm wird die PFS Funktion mit der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode geschätzt. Die Ausfallrate (**hazard ratio**, HR) und ihr 90% Konfidenzintervall wird mit einem Cox **proportional-hazards** Modell geschätzt. Um schliessen zu können, dass der Arm ohne RT dem Arm mit RT nicht unterlegen (**non-inferior**) ist, muss die obere Schranke des Konfidenzintervalls für die HR des PFS ≤ 1.77 sein.

2 Overall Survival

Gesamtüberleben (**overall survival**, OS) wird bestimmt vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes aus irgendeinem Grund bestimmt. OS 5 Jahre nach Registrierung ist ein sekundärer Endpunkt und sollte über alle registrierten Patienten geschätzt werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Analyse nicht gestorben sind werden 5 Jahre nach Registrierung oder beim Datum des letzten Kontakts zensiert.

Die OS Funktion wird mit der Kaplan-Meier Produkt-Limit Methode geschätzt.

Unterschiede zwischen den Armen in der Population der randomisierten Patienten werden durch einen **log-rank Test** ermittelt. Die Ausfallrate (**hazard ratio**, HR) wird mit einem Cox **proportional-hazards** Modell geschätzt.

Begründung der Patientenzahl:

Die Stichprobengrösse der Studie anhand der folgenden Annahmen bestimmt:

- Erwartetes PFS nach 30 Monaten ab Randomisierung in beiden Armen: 0.85 (HR=1)
- Nullhypothese (H0): Keine RT vs. RT hazard ratio (HR) ≥ 1.77 (**non-inferiority margin**). Dies entspricht einem PFS nach 30 Monaten ab Randomisierung von 0.75 im Arm ohne RT.
- Alternativhypothese (H1): HR < 1.77
- Alpha Fehler (einseitig): 0.05
- Beta Fehler: 0.20
- **Accrual** Zeit (gleichmässig): 3 Jahre
- Minimale **follow-up** Zeit: 2 Jahre
- Eine Interimsanalyse, um Überlegenheit des RT Arms auszuschliessen (mit O'Brien und Fleming Design): Sobald 25% der Events eingetreten sind (19 Misserfolge werden erwartet 26 Monate nach Studienbeginn) mit einem kritischen p-Wert ≤ 0.0005 basierend auf einem **log-rank Test** für PFS Zeiten.

Mit diesen Annahmen werden insgesamt 376 PET negative Patienten nach R-Chemotherapie randomisiert. Da der erwartete Anteil PET negativer Patienten nach R-Chemotherapie ungefähr 0.5 ist, müssen mindestens 752 Patienten registriert

Sowohl **intention-to-treat** (ITT) als auch **per-protocol** (PP) Analysen sollten durchgeführt werden und die Resultate sollten konsistent sein, um Nichtunterlegenheit (**non-inferiority**) schliessen zu können.

Risiken/ Belastungen/Unannehmlichkeiten:

Referenzen:

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In Edition Lyon: IARC Press 2001; 1-351.
2. van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1855-1864.
3. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 877-888.
4. Abou-Elella AA, Weisenburger DD, Vose JM et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 784-790.
5. Martelli MP, Martelli M, Pescarmona E et al. MACOP-B and involved field radiation therapy is an effective therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis. *Ann Oncol* 1998; 9: 1027-1029.
6. Bieri S, Roggero E, Zucca E et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: the need for prospective controlled clinical trials. *Leuk Lymphoma* 1999; 35: 537-544.
7. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2306-2313.
8. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood* 1999; 94: 3289-3293.
9. Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica* 2001; 86: 187-191.
10. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002; 87: 1258-1264.