

Prospektiv randomisierte Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter folliculärer und anderer niedrig maligner sowie Mantelzell Lymphome

Protokoll Nummer: NHL 7-2008/A
 EudraCT Nummer: 2008-005859-16
 Coordinating Investigator: M. Fridrik¹

¹Klinik für Interne 3 – Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Kepler Universitätsklinikum GmbH, Med Campus III., michael.fridrik@akh.linz.at

Protokoll Synopse:

Indikation	Morbus Waldenström (seit Amendment 2)	Primärer Endpunkt	• Progression free survival (PFS)
Studiendesign	Randomisierte Phase III Studie	Sekundäre Endpunkte	• Effektivität: Remissionsraten und -dauer, EFS, PFS, DFS, OS • Toxizität: SAE, SUSAR, Akut- und Langzeit-Toxizitäten • Häufigkeit der infektiösen Komplikationen, Immunstatus
Patientenzahl	70 Patienten (Österreich); 1272 (International)		
Zeitplan	First patient in (FPI): Q4 2009 Last patient in (LPI): Q1 2017 (expected) Last patient out (LPO): Q4 2019 (expected)		
Studiendauer	Therapie: 8 Monate Induktion R-B + 2 J. Erhaltung Nachsorge: bis zur Progression		

Studiendesign:

Bendamustin plus Rituximab (B-R) wird bei allen Patienten mit folliculären Lymphomen, Immunozytomen, Marginalzonen, sowie Mantelzell Lymphomen als Primärtherapie eingesetzt. Bei den folliculären Lymphomen erfolgt eine Randomisierung zwischen 2 und 4 Jahren Erhaltungstherapie mit Rituximab alle 2 Monate:

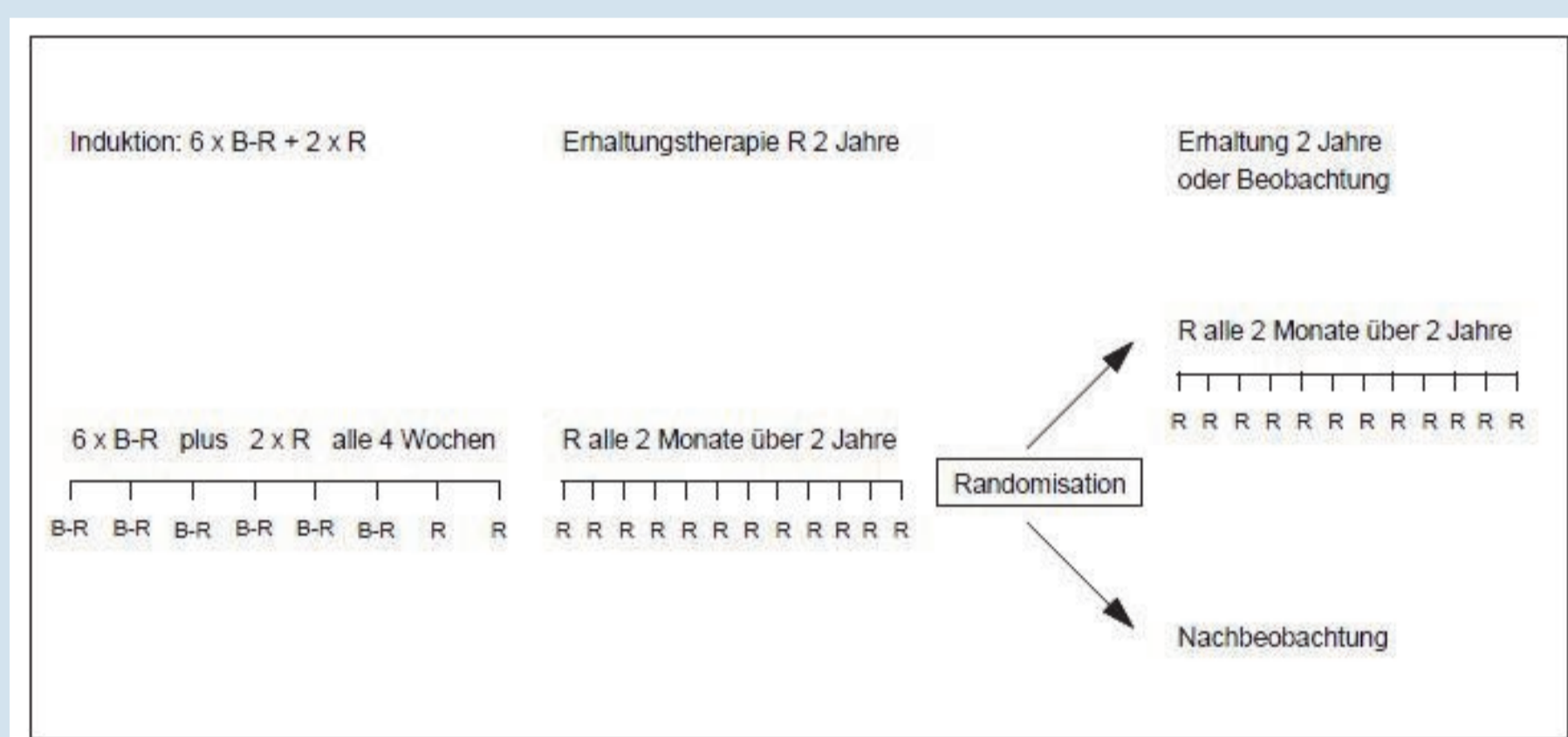
Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase III Studie für Patienten mit folliculären Lymphomen sowie um eine randomisierte Phase II Studie für andere niedrigmaligne Lymphome (Immunozytome, Marginalzonen) und Mantelzell Lymphome.

Die im Protokoll geplante Fallzahl von 1.134 Patienten wurde bereits erreicht. Das primäre Studienziel, nämlich 612 Patienten mit folliculären Lymphomen einzuschließen, ist erfüllt und das primäre Zielkriterium der Phase III Fragestellung kann geklärt werden.

Die Hypothesengenerierung im Sinne einer randomisierten Phase II Studie ist für die Marginalzonen Lymphome (n=144) und für die Mantelzell Lymphome (n=168) auch erreicht. Das kleinzellige lymphozytische Lymphom (n=58) ist zu selten, um in einer vertretbaren Zeitdauer auf eine einigermaßen große Fallzahl zu kommen.

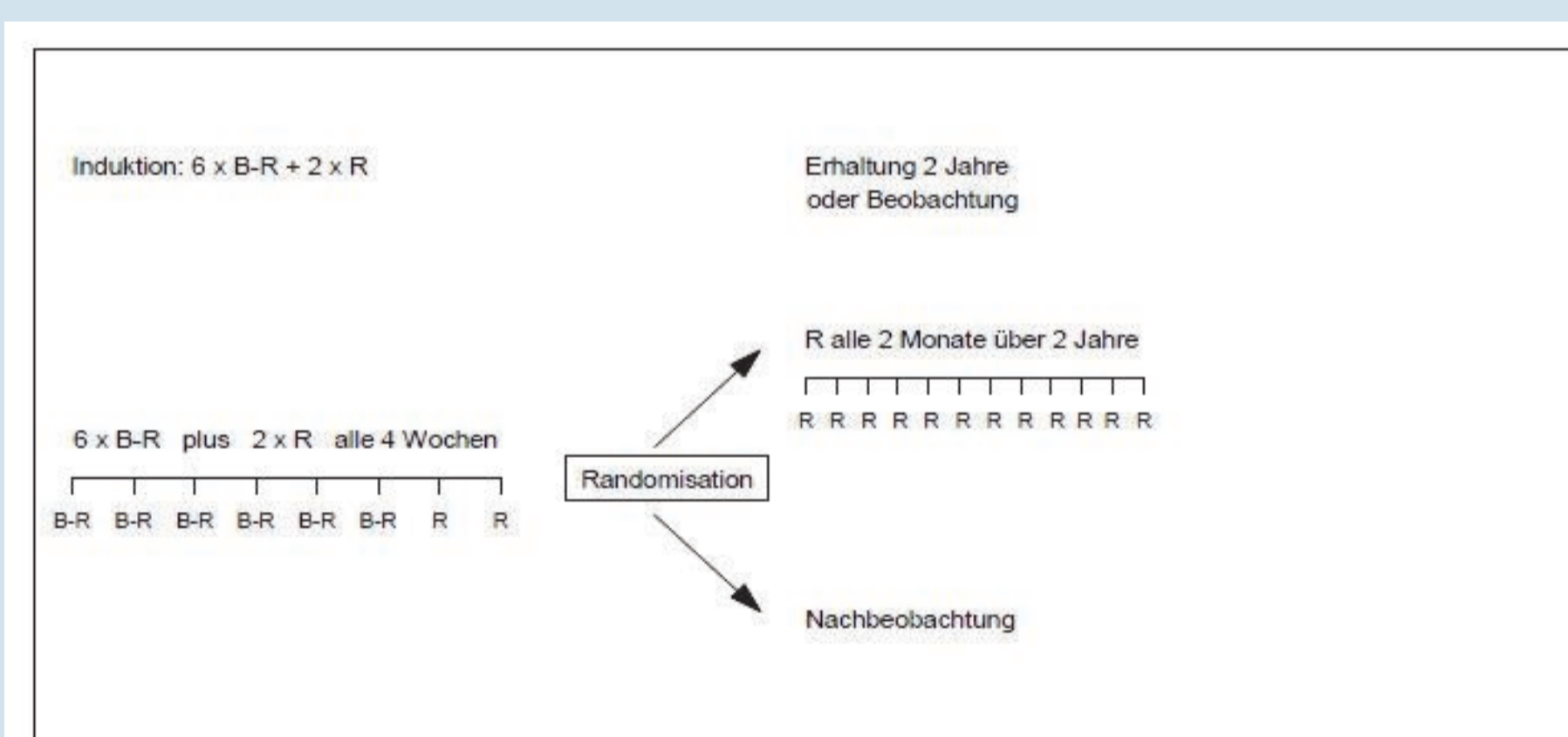
Die Rekrutierung ist somit nur noch für die Morbus Waldenström Patienten (n=214) geöffnet, da innerhalb von 3 Jahren trotz der Seltenheit 163 Patienten eingeschlossen werden konnten. Für die Hypothesengenerierung für die Fragestellung (Rituximab Erhaltungstherapie) erscheint es klinisch sinnvoll und relevant, bei Morbus Waldenström die Phase II in eine aussagekräftigere randomisierte Phase III Studie zu überführen und die Fallzahl auf 290 Patienten zu erhöhen.

Dies wurde mit Amendment 2 umgesetzt und seit Februar 2013 gültig.



Induktion:
 Bendamustin (90 mg/m², Tag 1+2), Rituximab (375 mg/m², Tag1) alle 4 Wochen bis max. 6x R-B plus 2 weitere Rituximab alle 4 Wochen

Bei den Immunozytomen, Marginalzonen, Mantelzell Lymphomen erfolgt eine Randomisation zwischen einer therapiefreien Nachbeobachtungszeit und 2 Jahren Erhaltungstherapie mit Rituximab alle 2 Monate:



Erhaltungstherapie:
 Follikuläre Lymphome: Rituximab 375 mg/m² alle 2 M. für 2 J. vs. 4 J.
 Andere niedrig maligne Lymphome: Rituximab 375 mg/m² alle 2 Monate für 2 Jahre vs. Nachbeobachtung

Einschlusskriterien (ausgewählt):

- Patienten mit histologisch verifizierten CD20-positiven B-Zell-Lymphomen folgender Entitäten:
Immunozytom (Morbus Waldenström)
- Keine Vorbehandlung mit Zytostatika, Interferonen oder monoklonalen Antikörpern
- Therapiebedürftigkeit, außer bei Mantelzell Lymphomen
- Stadium III oder IV oder Stadium II bulky disease

Status:

Rekrutierungsstatus international: 1250 (Stand Februar 2016)

No	Zentrum	Initiierung	Patienten
01	PMU Salzburg / III Med.	19.10.2009	37
02	UK Innsbruck / Med. V	10.12.2009	15
03	Kepler UK, Med Campus III./ Interne 3	16.09.2009	5
04	Hanusch KH Wien / Med. 3	abgemeldet	0
05	Klinikum Wels-Grieskirchen / Med. IV	03.12.2009	7
06	UK Krems / Med. II	10.12.2009	4
07	AKH MUW / Med. I Hämatologie	21.10.2010	5
	TOTAL		73

Status Februar 2016