

Protokollsynopse DSHNHL 2015-1 zu Protokoll Version 06.0-F vom 21.12.2020

Studiennummer:	DSHNHL 2015-1
Kurztitel des Protokolls:	Niveau
Titel des Protokolls:	Verbesserung der Therapieergebnisse im ersten Rückfall oder Progress eines aggressiven Non-Hodgkin Lymphoms bei älteren Patienten oder solchen, die nicht für eine Hochdosis-Therapie in Frage kommen. Die Verbesserung soll durch Hinzunahme von Nivolumab zu einer Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin, Oxaliplatin plus Rituximab im Falle eines B-Zell Lymphoms erfolgen.
Indikation:	Patienten im ersten Rezidiv oder Progress eines aggressiven Non-Hodgkin Lymphoms, die sich weder für eine autologe noch für eine allogene Stammzelltransplantation eignen.
Primäres Ziel der Studie:	Verbesserung des 1-Jahres PFS durch Nivolumab plus (R)-GemOx gefolgt von einer Nivolumab-Konsolidierung statt (R)-GemOx allein bei Patienten mit progressivem oder rezidiviertem aggressiven NHL, die sich weder für eine autologe noch allogene Stammzelltransplantation eignen.
Sekundäre Ziele:	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung, ob das Überleben durch Hinzunahme von Nivolumab zum Standard (R)-GemOx verbessert werden kann. • Bestimmung, ob das Therapieergebnis durch Hinzunahme von Nivolumab zum Standard (R)-GemOx verbessert werden kann. • Bestimmung der Toxizität und Protokoll-Adhärenz des Standards (R)-GemOx mit oder ohne Nivolumab. • Evaluierung der Lebensqualität von Patienten mit rezidivierten oder refraktären aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen unter Behandlung mit (R)-GemOx mit oder ohne Nivolumab. • Analyse des Therapieergebnisses anhand biologischer Parameter.
Studiendesign, Statistik und Patientenzahl:	Internationale, multizentrische, randomisierte, unverblindete Therapieoptimierungsstudie, mit vorausgehenden Safety Run-in Phasen, welche für B-Zell and T-Zell Lymphoma separat durchgeführt werden. Ziel ist es, eine Verbesserung der 1-Jahres PFS Rate von 27% auf 42% (d.h. eine Hazard Ratio von 0,66) zu zeigen. Die zweiseitige Fragestellung wird mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von Alpha= 5% und einer Power von 80% beantwortet. Dazu wird es notwendig sein 292 Patienten mit B-Zell Lymphom (146 Patienten in jedem Arm) zu analysieren. Es wird erwartet, dass ungefähr 5% der Patienten „lost to follow-up“ sein werden. Daher werden insgesamt 310 Patienten mit B-Zell Lymphom randomisiert. Parallel hierzu werden maximal 78 Patienten mit T-Zell Lymphom eingeschlossen.
Studienpopulation:	Patienten im ersten Rezidiv oder Progress eines aggressiven Non-Hodgkin Lymphoms, die sich weder für eine autologe noch allogene Stammzelltransplantation eignen, definiert durch Alter >65 Jahre oder >18 Jahre alt

	in Verbindung mit einem HCT-CI Score >2 oder Patienten, die zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben und nicht für eine allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen.
Therapie:	<p>Immunochemotherapie bestehend aus acht Zyklen (R)-GemOx (Gemcitabin 1000 mg/m², d1, Oxaliplatin 100 mg/m², d1, im Falle einer B-Zell Lymphomkrankung: Rituximab 375 mg/m², Wiederholung alle 2 Wochen)</p> <p>Standard Arm: acht Zyklen (R)-GemOx.</p> <p>Experimenteller Arm: acht Zyklen Nivolumab (240 mg) plus (R)-GemOx in zweiwöchigen Intervallen gefolgt von zusätzlichen 9 Nivolumabinfusionen (480 mg) in vierwöchigen Intervallen als Konsolidierung oder bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität.</p> <p>Mit der Umstellung auf die flat-dose von 240 mg alle 2 Wochen (Q2W) und 480 mg alle 4 Wochen (Q4W), sollte begonnen werden, sobald die Protokollversion 6.0 aktiviert wird.</p> <p>Während der Safety Run-in Phasen werden alle Patienten im experimentellen Arm behandelt.</p>
Primärer Endpunkt:	1-Jahres Progressions-freies Überleben
Sekundäre Endpunkte:	<ul style="list-style-type: none"> • Rate kompletter Remissionen • Rate partieller Remissionen • Gesamtansprechrage • Dauer des Ansprechens • Progressionsrate • Rate therapieassoziiertes Todesfälle • Rezidivrate • Ereignisfreies Überleben • Gesamtüberleben • Toxizität • Protokolladhärenz • Lebensqualität anhand von EQ-5D-5L erfasst • Therapieergebnis anhand von PD-L1 und PD-1 Expression, "cell of origin", 9p24.1 Alterationen
Analyse der Safety Run-in Phasen	<p>Sobald sowohl 10 Patienten mit B-Zell Lymphom als auch 5 Patienten mit T-Zell Lymphom eingeschlossen worden sind, werden Sicherheits-Analysen durchgeführt. Für den Fall, dass die beabsichtigte Zahl von Patienten sowohl mit B-Zell Lymphom als auch von Patienten mit T-Zell Lymphom nicht rekrutiert wird, werden spätestens nach Einschluss entweder des 15. Patienten mit B-Zell Lymphom oder des 7. Patienten mit T-Zell Lymphom die Safety Analysen durchgeführt. Sobald der letzte Patient das Zwischenrestaging nach 4 Zyklen (R)-GemOx erhalten hat, wird sofort die Analyse durchgeführt. Eine detaillierte Beschreibung der AEs/SAEs und therapie-assoziierten Todesfälle wird für B-Zell- und T-Zell-Lymphome getrennt erfolgen.</p> <p>Bevor weitere Patienten in den randomisierten Therapieteil eingeschlossen werden, wird ein substantial Amendment eingereicht.</p>

Safety Analyse während der Randomisationsphase.	Die Analyse wird nach der Randomisation von dreißig Patienten in den experimentellen Arm erfolgen. Eine detaillierte Beschreibung der AEs/SAEs , Hämatotoxizität, (R)-GEMOX Dosis, Nivolumab Dosis, Therapiedauer und therapie-assoziierten Todesfälle wird für beide Therapiearme (mit und ohne Nivolumab), ebenfalls für B- und T-Zell Patienten getrennt, durchgeführt und dem Data Safety Monitoring Committee präsentiert.
Hauptauswertung:	Alle Hauptanalysen werden anhand des "intention-to-treat" Prinzips durchgeführt. Der Log-Rank Test wird in einer ersten Analyse zum Vergleich des Progressions-freien Überlebens (PFS) der beiden Therapiestrategien ((R)-GemOx vs. Nivolumab plus (R)-GemOx gefolgt von einer Nivolumab Konsolidierung) verwendet werden. Um das PFS zu repräsentieren werden Kaplan-Meier Kurven verwendet. Zusätzlich wird eine Projektion der 1-Jahres PFS Rate mit einem 95% KI für die beiden Therapiestrategien erarbeitet. Cox Regressions Modelle werden zur Adjustierung der prognostischen Faktoren/Strata verwendet.
Zeitplan:	Insgesamt werden 310 Patienten mit B-Zell Lymphomen eingeschlossen. Ausgehend von einer geringeren Rekrutierung im ersten Jahr der Studie mit einer Rekrutierungsrate von 30 Patienten und 70 Patienten pro Jahr in den folgenden Jahren wird die Rekrutierungszeit 5 Jahre betragen, gefolgt von 2 Jahren Nachbeobachtung nach dem Einschluss des letzten Patienten. Mit einem erwarteten Rekrutierungsbeginn Q4/2017, wird die Rekrutierungszeit Q4/2022 und das Follow-up Q4/2024 abgeschlossen sein. Während des Rekrutierungszeitraums von 5 Jahren werden maximal 78 Patienten mit T-Zell Lymphomen eingeschlossen werden.
Sponsor:	Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland.
Finanzielle Unterstützung:	Bristol-Myers Squibb