

BERICHT DER LCH III STUDIENKOMMISSIONS-SITZUNG

Oktober, 2006, Buenos Aires, Argentinien

Anwesende:

Mitglieder der Studiengruppe: M. Arico, I. Astigarraga, J. Braier, J. Donadieu, H. Gadner, N. Grois, J.-I. Henter, G. Janka-Schaub, S. Ladisch, K. McClain, M. Minkov, U. Pötschger, S. Weitzman, K. Windebank

Gäste: K. Beutel, L. Filipovich, R. Haupt, V. Nanduri, C. Rodriguez, A. Shahlaee, D. Tubergen

LCH III STUDIE

VORLÄUFIGE ERGEBNISSE UND PROBLEME

In der LCH-III Studie wurden seit dem Beginn im April 2001, 865 Patienten registriert. Davon wiesen 412 Patienten einen multisystemischen Befall auf, von denen wiederum 217 (53%) Patienten der Gruppe der „RISK“ Patienten und 195 (47%) Patienten der „LOW RISK“ Gruppe zugeordnet wurden. Von 453 Single-System Patienten wurden 190 als „Multifocal bone“ Patienten klassifiziert und 135 als Patienten mit einem „Special Site“ Befall.

„LOW RISK“ GRUPPE:

Das primäre Studienziel für die Low Risk Patientengruppe ist es, die Reaktivierungshäufigkeit nach 6 Monaten Protokolltherapie festzustellen. Dazu werden die beiden randomisierten Therapiearme innerhalb der Low Risk Gruppe verglichen, die sich durch die Länge der Dauertherapie von 6 Monaten und 12 Monaten unterscheiden. Bis Ende August 2006, konnte bei 191/195 der Low Risk Patienten der Response zur Woche 6 evaluiert werden, lediglich bei 4 Patienten war der Evaluierungszeitpunkt noch zu früh.

Bei 142/191 Patienten wurde der Response als „non active disease“ oder „active better“ beurteilt, dennoch wurden nur 110/142 Patienten (77%) für die Dauertherapie randomisiert. Bei 20 Patienten lag zwar keine Responsebeurteilung vor, dennoch wurden 13 dieser Patienten fälschlicherweise randomisiert. Weiters wurden auch 11/29 Patienten, in denen der Response als „intermediate“ oder als „worse“ beurteilt worden war, randomisiert. Das steht im Widerspruch zu den Vorgaben des Studienprotokolls, und diese Patienten konnten somit nicht in den weiteren Analysen berücksichtigt werden.

Insgesamt liegt die Randomisierungsrate bei den Low Risk Patienten bei 64% (123 Patienten) und liegt somit etwas unter der erwarteten Rate von 72%. Bei 27 Patienten wurde die Randomisierung nach der Woche 12 vorgenommen, woraufhin vom Data Safety Monitoring Committee (DSMC) im September 2005 beschlossen wurde, nur Randomisierungen, die nach der Woche 6 und vor Woche 12 vorgenommen wurden, zu akzeptieren.

- **Randomisierungen dürfen nur vorgenommen werden, wenn Patienten die Kriterien für eine Randomisierung erfüllen, (d.h. Response NAD/AD better zur Woche 6). Der Randomisierungszeitpunkt soll zwischen Woche 6 und Woche 12 liegen. Keine früheren oder später durchgeführten Randomisierungen können akzeptiert werden.**

Sieben der 123 randomisierten Low Risk Patienten entwickelten bereits innerhalb der ersten 6 Monate eine Reaktivierung. Für 10 Patienten war der Evaluierungszeitpunkt noch zu früh, um in die Reaktivierungsanalyse aufgenommen zu werden und von den verbliebenen 106 Patienten war bei 86% eine Follow up Information vorhanden.

In Anbetracht der Patientenregistrierungsanzahl von 20-30 Patienten pro Jahr wird die im Studiendesign geplante Patientenanzahl von 148 Patienten voraussichtlich im Jahr 2008 erreicht sein.

- ***Eine komplette Follow up Information nach 6 Monaten ist eine unabdingbare Voraussetzung zur Beantwortung der Frage, ob die Therapiedauer die Häufigkeit der Reaktivierungen und das Auftreten von Spätfolgen in Low Risk Patienten beeinflusst,***

„RISK“ GRUPPE:

Das primäre Studienziel für Risk Patienten besteht in der Bestimmung der Häufigkeit des Therapieversagens in den sogenannten Risikoorganen (Leber, Hämatopoese, Milz, Lunge) zur Woche 12 durch den Vergleich der beiden Therapiearme. Die Therapie beinhaltet in Arm A zwei Medikamente (Vinblastin und Prednison), und in Arm B drei Medikamente (Vinblastin, Prednison + Methotrexat). Komplette Follow up Informationen zum Zeitpunkt Woche 6 und 12 liegen bei 76% der evaluierbaren 182 Patienten vor. Für 6 Patienten war der Evaluierungszeitpunkt noch zu früh.

- ***Komplette Follow up Informationen über den Response und über den gesamten Beobachtungszeitraum sind essentielle Voraussetzungen, um die primären (Response zur Woche 6 und 12) und sekundären Studienziele (Überleben, Reaktivierungen, Spätfolgen) bewerten zu können.***

12 Todesfälle innerhalb der ersten Wochen wurden gemeldet. Diese Anzahl entspricht der angenommenen Todesrate des Studienprotokolls von unter 10%. Bei 78% der 182 randomisierten Risk Patienten liegt eine vollständige Toxizitätsinformation vor. Bei 20 (11%) Patienten liegt eine Information entweder zum Zeitpunkt der Woche 6 oder 12 vor. Von den restlichen 20 (11%) Patienten wurden keine Toxizitäten gemeldet.

- ***Inkomplette Daten gefährden die Einhaltung der Abbruchkriterien.***
- ***Gemäß dem Studienprotokoll sollen Todesfälle und “Serious adverse events” (Grad 3 und 4) innerhalb von 48 Stunden an die Studienzentrale in Wien gemeldet werden.***

In Anbetracht der Patientenregistrierungsanzahl von 30-35 Randomisierung pro Jahr, wird die im Studiendesign geplante Patientenanzahl von 228 Patienten voraussichtlich Ende 2007 erreicht sein.

Aus nicht erklärten Gründen ging die Anzahl der Neumeldungen im Jahr 2006 zurück.

Das DSMC wählte Prof. Dr. David Tubergen zum Vorsitzenden des Komitees. Das Komitee überprüfte die Anzahl der Registrierungen, die Wirksamkeit und Toxizitäten in der LCH-III Studie und verfasste einen Abschlußbericht, in dem empfohlen wurde, die Studie wie geplant fortzusetzen.

PLANUNG DER LCH-IV STUDIE

Die LCH-III Studie wird im Jahr 2008 geschlossen, das bedeutet, dass die Planungen für die LCH IV Studie bereits beginnen.

Da Hr. Professor Dr. Helmut Gadner, der bisherige Studienleiter der LCH III Studie und Fr. Prof. Dr. Gritta Janka-Schaub, die LCH Studienkoordinatorin der GPOH in der neuen LCH IV Studie keine Funktionen mehr übernehmen werden, sind diese Positionen neu zu besetzen.

Mitglieder der GPOH, die interessiert sind Mitglied im neu zu formierenden Studienkomitee der LCH-IV Studie zu werden und eine Funktion zu übernehmen, sind eingeladen, bis zum März 2007 eine Bewerbung an Herrn Prof. Dr. Helmut Gadner, dem bisherigen Studienleiter der LCH III Studie zu schicken. Voraussetzung ist es Mitglied der Histiocyte Society zu sein bzw. zu werden.

Auch Länder mit Interesse, neues unabhängiges lokales Subzentrum zu werden, sind eingeladen ebenfalls eine Bewerbung abzugeben. Dafür sollte eine nationale Studiengruppe bestehen und ein lokaler Studienkoordinator, ein Stellvertreter, ein Referenzpathologe und Radiologe nominiert werden.

Außerdem muss eine Beschreibung der Institution mit den lokalen Ressourcen bezüglich Datenmanagement und Personal vorgelegt werden.

Die Kandidaten für die Position des neuen LCH IV Studienleiters und der neuen Studienkomiteemitglieder werden beim Frühjahrstreffen der LCH IV Planungsgruppe bewertet werden und müssen durch das Board der Histiocyte Society bestätigt werden.

Prof. Dr. Helmut Gadner, LCH III Studienleiter

Doz. Dr. Nicole Grois, LCH III Studienkoordinatorin
OA. Dr. Milen Minkov, LCH III Studienkoordinator