

Studien-Synopse

**Efficacy and safety of
adjuvant peptide receptor radionuclide therapy after curative surgery of locoregional
limited small intestine neuroendocrine neoplasia –
a multi-center, prospective, open-label, two-arm parallel group, randomized,
controlled, phase III study**

– APSIN –

**Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie nach
kurativer Operation von lokoregional begrenzten neuroendokrinen Neoplasien des
Dünndarms –**

**Eine multizentrische, prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte,
zweiarmige Phase-III-Studie im Parallel-Design**

Autoren: [REDACTED]

EU CT-Nummer.:	2024-518236-36
Protocol Code:	KKS-312 / CAAA601A1DE02T
Sponsor:	Philipps-Universität Marburg Biegenstr. 10 35037 Marburg
Koordinierender Prüfarzt Chirurgie:	Prof. Dr. med. Detlef Bartsch Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie Baldingerstraße 35043 Marburg
Koordinierender Prüfarzt Nuklearmedizin:	Prof. Dr. med. Markus Luster Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) Klinik für Nuklearmedizin Baldingerstraße 35043 Marburg
Date:	03.07.2025
Version:	V05F

Dieses Dokument ist Eigentum von Prof. Dr. Detlef Bartsch, Prof. Dr. Markus Luster und des Koordinierungszentrums für Klinische Studien (KKS) der Universität Marburg. Es steht den Mitgliedern des Studienteams in den beteiligten Zentren vertraulich zur Verfügung. Es darf ohne Zustimmung der koordinierenden Prüfarzte und des KKS Marburg nicht verwendet, weitergegeben, veröffentlicht oder anderweitig weitergegeben werden.

Titel der klinischen Prüfung	Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie nach kurativer Operation von lokoregional begrenzten neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms – Eine multizentrische, prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie im Parallel-Design
Akronym	APSIN
EU CT-Nummer	2024-518236-36
Sponsor	Philipps Universität Marburg Biegenstr. 10, 35037 Marburg
Sponsorenvertreter	Philipps Universität Marburg Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS Marburg) Karl-von-Frisch-Str. 4, 35043 Marburg
Koordinierender Prüfarzt Chirurgie	Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie Baldingerstraße, 35043 Marburg [REDACTED] [REDACTED]
Koordinierender Prüfarzt Nuklearmedizin	Prof. Dr. med. Markus Luster Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) Klinik für Nuklearmedizin Baldingerstraße, 35043 Marburg [REDACTED] [REDACTED]
Medizinische Koordinatorin	PD Dr. med. Friederike Eilsberger Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) Klinik für Nuklearmedizin Baldingerstraße, 35043 Marburg [REDACTED] [REDACTED]
Indikation	Lokal begrenzte (Stadium III) neuroendokrine Neoplasien des Dünndarms
Studienziele	Primäres Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit der adjuvanten Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) in Arm A (experimentell) im Vergleich zur Standardbehandlung mit engmaschiger Überwachung in Arm B (Kontrolle) im Hinblick auf das Rezidiv freie Überleben (Relapse-Free Survival, RFS) nach 60 Monaten zu untersuchen. Sekundäre Ziele sind: 1. Bewertung der Wirksamkeit von Arm A (experimentell) im Vergleich zu Arm B (Kontrolle) im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und das krebspezifische OS. 2. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Arm A (experimentell) im Vergleich zu Arm B (Kontrolle). 3. Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQOL) in der Gruppe A (experimentell) im Vergleich zu Arm B (Kontrolle).
Studiendesign	Eine multizentrische, prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte, zweiarmige Phase-III-Studie im Parallel-Design
Anzahl Patienten	<u>Einschluss in die Studie</u> : 160 <u>Auszuwerten</u> : 160
Randomisierung	Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder Arm A (experimentell) oder Arm B (Kontrolle) zugeteilt.

<p>Einschlusskriterien</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnete schriftliche Einwilligungserklärung 2. Alter ≥ 18 Jahre 3. Präoperative positive funktionelle Somatostatin-Rezeptor (SRS)-Bildgebung mittels PET-CT 4. Histologisch bestätigter, resezierter, lokoregional begrenzter neuroendokriner Tumor des Dünndarms (UICC-Stadium III). Dieses kann durch einen oder mehrere chirurgische Eingriffe erreicht werden <ol style="list-style-type: none"> a. Palpation des gesamten Dünndarms b. Entfernung von mindestens 8 Lymphknoten c. R0-Situation gemäß Pathologie 5. Tumorgrad G1, G2 or G3 (WHO Klassifikation) 6. Postoperativ negative funktionelle Somatostatin-Rezeptor (SRS)-Bildgebung durch PET-CT 7. Frauen im gebärfähigen Alter (Eine Frau gilt als gebärfähige ab der ersten Monatsblutung (Menarche) bis zum Eintritt in die Postmenopause, sofern sie nicht dauerhaft unfruchtbar ist. Zu den Methoden der dauerhaften Sterilisation zählen die Gebärmutterentfernung (Hysterektomie), die beidseitige Entfernung der Eileiter (bilaterale Salpingektomie) und die beidseitige Entfernung der Eierstöcke (bilaterale Ovariectomie). Verpflichtung zur Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode* ab dem Datum der Einwilligung bis mindestens 7 Monate nach der letzten Studienbehandlung. 8. Nicht sterilisierte männliche Studienteilnehmer, die mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, können an der Studie teilnehmen, wenn sie sich während der Behandlung und bis mindestens 4 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation zu Folgendem verpflichten: <ul style="list-style-type: none"> • Information der Partnerin über ihre Teilnahme an der Studie und die Notwendigkeit, die vom Prüfarzt angeordneten Verhütungsmaßnahmen einzuhalten. • Männliche Teilnehmer müssen während der Behandlung und bis mindestens 4 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation ein Kondom benutzen. • Weibliche Partnerinnen müssen sich verpflichten, ab dem Datum der Einwilligung bis mindestens 4 Monate nach der letzten Studienbehandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode* anzuwenden. • Samenspenden sind während der Behandlung und bis mindestens 4 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation nicht erlaubt. <p>*Zu den hochwirksamen Methoden der Empfängnisverhütung gehören laut CTFG-Leitlinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombinierte hormonelle (östrogen- und gestagenhaltige) Verhütungsmittel, die mit der Hemmung des Eisprungs (Ovulation) einhergehen: oral, intravaginal oder transdermal • rein gestagenhaltige hormonelle Verhütungsmittel, die mit einer Ovulationshemmung einhergehen: oral, injizierbar oder implantierbar. • Intrauterinpeessar (IUP) • Intrauterinpeessar mit Hormonfreisetzung (IUS) • Beidseitiger Eileiterverschluss (Tubenokklusion)
-----------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • vasktomierter Partner • sexuelle Enthaltsamkeit.
<p>Ausschlusskriterien</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die für die Studientherapie ungeeignet sind (ECOG performance status von 4) 2. Fernmetastasen 3. Kreatinin-Clearance < 40 mL/min, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Methode 4. Hb-Konzentration < 5.0 mmol/L (< 8.0 g/dL) 5. WBC < 2 x 10⁹/L (2000 / mm³) 6. Thrombozyten < 75 x 10⁹/L (75 x 10³ / mm³) 7. Gesamtbilirubin > 3 x obere Normgrenze 8. Serumalbumin < 3,0 g/dl, es sei denn, der Prothrombinwert liegt im Normbereich. 9. Kontraindikation für Lutathera® (z. B. Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegenüber einem der folgenden Hilfsstoffe: Essigsäure, Natriumacetat, Gentsinsäure, Ascorbinsäure, Pentetinsäure, Natriumchlorid oder Natriumhydroxid). 10. Schwangerschaft 11. Stillen 12. Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Randomisierung in die Studie 13. Patienten mit anderen schwerwiegenden medizinischen, psychiatrischen oder chirurgischen Erkrankungen, die derzeit nicht durch eine Behandlung kontrolliert werden können und die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten 14. Verbotene Medikation: <ul style="list-style-type: none"> • langwirksame Somatostatin-Analoga innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung von Lutathera® • kurzwirksame Somatostatin-Analoga innerhalb von 24 Stunden vor der Verabreichung von Lutathera® • wiederholte Verabreichung von hochdosierten Glukokortikosteroiden. 15. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Arzneimittelinterventionsstudie.
<p>Test- und Referenzprodukt, Dosierung und Art der Verabreichung</p>	<p><u>Arm A (experimentell):</u> Adjuvante PRRT nach Operation 2x i.v. Injektion von 7.4 GBq/200 mCi Lutathera®</p> <p><u>Arm B (Kontrolle):</u> Standardversorgung auf der Grundlage einer engmaschigen Überwachung <u>Interventionsdauer je Patient:</u> 8-9 Wochen <u>Nachbeobachtung je Patient:</u> 60 Monate</p>
<p>Dauer der Behandlung</p>	<p>Zwei Verabreichungen von Lutathera® 7.4 GBq/200 mCi innerhalb von 8 Wochen ± 1 Woche je Patient</p>
<p>Primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte</p>	<p>Primärer Endpunkt: Rezidiv freies Überleben (RFS) Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS), krebspezifisches OS, Bewertung von Sicherheitsparametern (AEs, SAEs), körperliche Untersuchung, Vitalparameter, klinische Chemie, Hämatologie und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p>

<p>Statistische Analyse</p>	<p><u>Wirksamkeit:</u> Unterschied der Verteilungen der RFS-Zeiten zwischen beiden Gruppen. <u>Beschreibung der primären Wirksamkeitsanalyse und Population:</u> Statistische Prüfung: H0: $RFS_{Kontrolle}(t) = RFS_{experimentell}(t)$ vs. H1: $RFS_{Kontrolle}(t) \neq RFS_{experimentell}(t)$ bei Monat 60. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird in der Intent-to-treat (ITT)-Population durchgeführt. Hierfür wird ein asymmetrisches, zweiseitiges gruppensequentielles Design mit einer Interimsanalyse verwendet (log-rank Test; 2.5% 1-seitiger Typ 1 Fehler (alpha). Die Schranken für das statistische Monitoring ergeben sich durch eine Hwang-Shih-DeCani-Spending-Funktion mit Gamma -4 für Wirksamkeit und Gamma -0,1 für futility (nicht bindend). Die Interimsanalyse ist geplant nach Erreichen einer Informationsrate von 50% (37 Ereignisse/50 Monate) und die finale Analyse nach 73 Ereignissen. <u>Sicherheit:</u> Die Sicherheitsparameter werden deskriptiv auf Basis der Sicherheitspopulation analysiert. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Sekundäre Endpunkte werden ebenfalls <u>deskriptiv analysiert.</u></p>
<p>Voraussichtliche Studiendauer</p>	<p>Rekrutierung (Monate): 36 Nachbeobachtung (Monate): 60 Einschluss erster Patient bis Abschluss letzter Patient (Monate): 96 Dauer der gesamten Studie (Monate): 108</p>