

## STUDIENSYNOPSE

<p><b>Titel der Studie:</b> Adjuvante Therapie mit Mitotane vs. Mitotane mit Cisplatin und Etoposid nach primärer Resektion eines lokalisierten Nebennierenrindenzinoms mit hohem Rezidivrisiko (ADIUVO-2-Studie) - eine pragmatische, randomisierte, minimalinterventionelle Phase III Studie mit Beobachtungsarm</p> <p><b>EU Studien-Nummer: 2022-500013-32-01</b></p> <p><u>Internationale Studienbezeichnung:</u> <b>Adjuvant mitotane vs. mitotane with cisplatin/etoposide after primary surgical resection of localised adrenocortical carcinoma with high risk of recurrence (ADIUVO-2 Trial): A pragmatic, randomised, low-intervention phase III, clinical trial with an observational arm.</b></p>
<p><b>Hintergrund und Hypothese:</b> Nach einer radikalen Operation eines Nebennierenrindenzinoms kommt es bei Hochrisikokonstellation (siehe Einschlusskriterien, Definition hohes Rezidivrisiko) häufig zu einem Rezidiv, weshalb eine adjuvante Therapie so bald wie möglich begonnen wird. Derzeit werden sowohl eine adjuvante Therapie mit Mitotane als auch Mitotane in Kombination mit einer Chemotherapie (Cisplatin/Etoposid) zur Verhinderung eines Rezidivs eingesetzt, aber es gibt keine Studie die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien vergleichend untersucht. <u>Hypothese:</u> Nach Beginn der Einnahme von Mitotane dauert es etwa 2-3 Monate, bis das Medikament therapeutische Serumkonzentrationen erreicht. Wenn der Patient in dieser Zeit auch mit Zytostatika behandelt wird, können Mikrometastasen möglicherweise verhindert werden, so dass sich die rezidivfreie Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten, die nur mit Mitotane behandelt werden, verlängern kann.</p>
<p><b>Studiendesign und geplante Studiendauer:</b></p> <p>ADIUVO-2 ist eine pragmatische, randomisierte, minimalinterventionelle Phase III Studie mit Beobachtungsarm</p> <p>Die geplante Dauer der Studie beträgt etwa 7 Jahre (Dezember 2022 – Dezember 2029). Ein 4-jähriges Recruitment mit anschließendem 3-jährigem Follow-Up.</p> <p>Behandlungsdauer für den einzelnen Patienten: 2 Jahre aktive Behandlung bzw. bis zu einem Rezidiv und anschließende Nachbeobachtung bis Ende der Gesamtstudie.</p>
<p><b>Zielen und Endpunkte:</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt ist der Vergleich des Rezidiv-freien Überlebens (RFS) zwischen Arm A (Mitotane Monotherapie) und Arm B (Mitotane + 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS), Einfluss von Mitotane-Spiegel, Tumorstadium, Ki67-Index und Resektionsstatus auf RFS und OS, Einfluss eines frühen (1-6 Wochen nach OP) und verzögerten (&gt;6 Wochen nach OP) Starts der Therapie auf RFS und OS, Lebensqualität, Serious adverse events (SAE)</p>
<p><b>Methodik:</b> Prospektive, internationale, pragmatische, randomisierte, minimalinterventionelle Phase III Studie</p>
<p><b>Anzahl von Patienten (geplant):</b> 240</p>
<p><b>Studienpopulation: wesentliche Einschlusskriterien für randomisierte Patienten*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch gesichertes Nebennierenrindenzinom (inkl. oncocytäre Variante)</li> <li>• Hohes Rezidivrisiko definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENSAT Tumorstadium I–III innerhalb von 90 Tagen nach operativer Resektion (R0, R1 oder Rx) UND</li> <li>○ Ki67&gt;10%</li> </ul> </li> <li>• Perioperative Schnittbildgebung (CT mit Kontrastmittel oder Magnetresonanztomographie von Thorax/Abdomen/Becken oder 18F-FDG PET-CT) ohne Nachweis einer metastasierten Erkrankung innerhalb 12 Wochen vor Randomisierung (idealerweise innerhalb 4 Wochen)</li> <li>• Alter ≥18 Jahre und Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG), 0–2</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter benötigen einen negativen Schwangerschaftstest</li> <li>• Schriftliche Einverständniserklärung</li> </ul> <p>* Studienteilnehmer im Beobachtungs-Arm (nicht-randomisiert) müssen nur limitierte Einschlusskriterien erfüllen: Alter ≥18 Jahre, Histopathologische Sicherung eines Nebennierenrindenzinoms, R0, R1, oder Rx-Situation, Stadium I-III basierend auf perioperativer Schnittbildgebung pathologischer Befundung, Ki67&gt;10% und Studienteilnahme innerhalb von 90 Tagen nach erfolgter Operation. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer sollten geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden, um eine Schwangerschaft während der Therapie zu vermeiden.</p>

## STUDIENSYNOPSE

<p><b>Studienpopulation: wesentliche Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zustand nach erneuter Operation bei Rezidiv der Erkrankung</li> <li>• Kürzliche oder aktuelle weitere maligne Erkrankung, Ausnahmen siehe Studienprotokoll</li> <li>• Chronische Niereninsuffizienz (berechnete GFR &lt; 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) oder ausgeprägte Leberinsuffizienz (Serum Bilirubin &gt; 2-fach oberhalb der Norm und/oder ALT oder AST &gt; 3-fach über der Norm)</li> <li>• Eingeschränkte Knochenmarksfunktion (Neutrophile &lt; 1000/mm<sup>3</sup> und/oder Thrombozyten &lt; 100,000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Linksventrikuläre Herzinsuffizienz mit LVEF &lt; 40%</li> <li>• Vorbekannte periphere Polyneuropathie Grad 2</li> <li>• Vorausgegangene oder aktuelle Therapie für das Nebennierenrindenzinon (Ausnahme Erst-Operation)</li> <li>• Kontraindikationen gegen Mitotane, Etoposide oder Cisplatin</li> <li>• Jede andere schwere Erkrankung oder Laborauffälligkeit, welche nach Einschätzung der Prüfarzte ein stark erhöhtes Risiko für die Gesundheit des Patienten darstellt</li> </ul>
<p><b>Intervention, Prüfmedikament, Dosierung und Verabreichung:</b></p> <p>a) Mitotane Monotherapie. Die tägliche Dosis der oralen Therapie mit Mitotane wird am Plasmaspiegel von 14-20 mg/L ausgerichtet und nach Maßgabe des betreuenden Prüfarztes angepasst.</p> <p>b) Kombination aus Mitotane sowie zusätzlich 4 Zyklen (à 21 Tage) einer intravenösen zytotoxischen Chemotherapie mit Cisplatin (60mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) plus Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1–3, falls GFR ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</p>
<p><b>Evaluationskriterien:</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> RFS wird definiert als Zeitintervall zwischen Datum der Randomisierung und Dokumentation eines Progresses der Erkrankung mit radiologischem Nachweis eines Lokalrezidivs oder Metastasen oder Versterben (welches des genannten Kriterien zuerst Eintritt). Patienten werden zensiert am Tag des letzten Kontaktes, an welchem sie am Leben und ohne Nachweis auf Tumorprogress sind (auch wenn keine spezifische Bildgebung hierzu stattgefunden hat).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitintervall zwischen dem Datum der Randomisierung und Zeitpunkt des Versterbens jeglicher Ursache.</li> <li>2. Die Auswertung des Einflusses des Mitotanespiegels, Tumorstadiums, Ki67 Index und Resektionsstatus basiert auf körperlicher Untersuchung, Labordiagnostik bei Studienbeginn (Baseline), hiernach alle 3-4 Wochen in den ersten 12 Wochen und anschließend alle 12 Wochen bis zum Auftreten eines Rezidivs. Zusätzlich werden alle 12 Wochen Schnittbildgebungen von Thorax/Abdomen/Becken mittels CT, MRT oder FDG-PET/CT erfolgen.</li> <li>3. Der Effekt früher Therapiebeginn vs. verzögerter Therapiebeginn wird auf die gleich Weise wie unter Punkt 2 beschrieben evaluiert.</li> <li>4. Die Lebensqualität wird bei Baseline, nach 6 Wochen und nach 6 Monaten post Therapiebeginn sowie bei Ende der Studienteilnahme (bei Rezidiv oder nach 2 Jahren) via validiertem Fragebogen abgefragt (EORTC QLQ-C30)</li> </ol> <p><b>Sicherheit:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Serious adverse events (SAE) der Grade 3 and höher werden nach den Kriterien „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event“s (NCI-CTCAE, version 5.0) erfasst.</li> </ol>
<p><b>Statistische Methoden:</b></p> <p>Die Patienten werden nach den ENSAT-Tumorstadien (Stadium I/II vs. Stadium III) eingeteilt und verglichen sowie auch nach dem Zeitpunkt der Operation (1-6 Wochen vs. &gt; 6 Wochen) und Ki67 Index (11%–20% vs. &gt;20%). Die Kalkulation der angestrebten Zahl an Studieneinschlüssen basierte auf folgender Überlegung. Das mediane RFS in der Mitotane-Gruppe mit Ki67 &gt;10% wird auf ca. 20 Monate geschätzt. Ausgehend von einer Risikoreduktion für Progress oder Tod der zusätzlichen Kombinationstherapie mit Cisplatin/Etoposid von 35% (als einer Hazard Ratio von 0.65, was ein PFS von 31 Monaten bedeuten würde) wird die Gruppengröße pro Studienarm mit 120 berechnet..</p>
<p><b>Ethische Überlegungen</b></p> <p>Alle Studieninterventionen werden bereits in der klinischen Routine eingesetzt. Mitotane, das alle Patienten erhalten, sollte das Rezidivrisiko deutlich senken. Die zusätzliche Behandlung mit Cisplatin und Etoposid führt wahrscheinlich zu vermehrten Nebenwirkungen, die aber nur sehr selten gravierend sind. Im Gegenzug sollte das Rezidivrisiko hierdurch weiter verringert sein, so dass der potentielle Nutzen das Risiko überwiegt.</p>