

AIO-LQ-0113/ass: Nicht-interventionelle Studie zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom unter FOLFIRI + Aflibercept (Sponsor Sanofi-Aventis). Endpunkte: LQ (EORTC QLQ-C30) vor der AFLIBERCEPT-Therapie und vor jedem Zyklus), Sicherheit, PFS, OS. (QoLiTrap-Trial)

AIO-assozierte Studie

Studiennummer/-Code: AIO-LQ-0113/ass - QoLiTrap-Trial
 Status: **Gesamtrekrutierung: 1277 behandelte Patienten in 210 aktiven Zentren (Deutschland, Österreich, Schweiz).**
 LPI = Last patient in: September 2019,
 LPLV = Last patient last visit: 31. März 2020
 Rekrutierungszeitraum 2013 – Sep 2019

Art der Studie	Prospektive, nicht-interventionelle Studie
Studienleitung	Arbeitsgruppe Lebensqualität der AIO Prof. Dr. R. Hofheinz Tages Therapie Zentrum (TTZ) am Interdisziplinären Tumorzentrum (ITM) III. Medizinische Klinik Universitätsklinikum Mannheim Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim Tel: 0621/383-2855; FAX 0621/383-3833 E-Mail: ralf.hofheinz@umm.de
Sponsor	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Klinische Forschung, Burkhard Linße Potsdamer Str. 8, 10785 Berlin Tel: 030/2575-2821
Studienziele	<u>Primäres Studienziel:</u> Als primäre Fragestellung der Nicht-Interventionellen Studie soll die Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom unter einer Therapie mit Zaltrap® in Kombination mit FOLFIRI in der täglichen Routine dokumentiert und analysiert werden. Separate Auswertungen hinsichtlich des RAS-Status sollen zeigen, ob es Unterschiede für Patienten mit RAS Wildtyp, RAS Mutation und unbestimmtem RAS-Typ gibt. Sekundär sollen weitere wichtige Fragen untersucht werden, wie z.B. progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechrate (RR), Gesamtüberleben (OS) und Sicherheit sowie der Einfluss des RAS-Status auf die Therapie. <u>Sekundäre Studienziele:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Auswirkung der Therapie auf andere Dimensionen/Skalen der Lebensqualität • Auswirkungen der Toxizitäten auf die Lebensqualität • Auswirkungen vorbestehender Symptome auf die Lebensqualität • Prädiktive Faktoren für die Verbesserung der Lebensqualität • Vergleich der Lebensqualität von Respondern und Non-Respondern • Ermittlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen/Ereignisse • Vergleich der Lebensqualität in den Subgruppen RAS –WT und RAS- mt
Zielparameter	Lebensqualität
Patientenzahl	Geplant: 1500 Patienten (D 1340, A 75, CH 85) Bereits eingeschlossen: 1172 (D 1037; A 58, CH 77)

Studienstart	24.09.2013
Studienende	LPO März 2020
Weitere teilnehmende Zentren erwünscht?	ja
Einschlusskriterien	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die für eine Behandlung mit Aflibercept in Frage kommen
Therapieschema	4 mg Aflibercept/ kg zusätzlich zur Chemotherapie
Evaluierung der Lebensqualität	<p>Die Daten zur Lebensqualität sollen mit dem validierten EORTC QLQ-C30-Fragebogen alle zwei Wochen unbeeinflusst vom Staging und von der Chemotherapie erhoben werden. Dieser Fragebogen enthält neben einem allgemeinen Score für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL 5 funktionale Scores (physical, role, cognitive, emotional, social), 3 Symptom Scores (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen), 6 einzelne Punkte, die Symptome erfassen, die von Tumorpatienten berichtet werden (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Konstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten).</p> <p>Der behandelnde Arzt/das Studienpersonal händigt jedem Patienten nach Einschluss in die Studie ein Heft mit 20 EORTC QLQ-C30-Fragebögen aus. Jeder Patient wird gebeten, am Vortag jedes Chemotherapiezyklus die Fragen 1 bis 28 durch ein Kreuz auf einer Skala von 1 bis 4 („überhaupt nicht zutreffend“ bis „sehr zutreffend“) zu beantworten und seine(n) gegenwärtige(n) allgemeine(n) Gesundheitszustand/Lebensqualität (Fragen 29 und 30) durch ein Kreuz auf einer Skala von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) einzuschätzen und zur nächsten Visite mitzubringen. Diese Einschätzung wird von dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin vom Patienten unabhängig vom Staging und von der Chemotherapie erbeten.</p> <p>Die Auswertung der QLQ-C30-Fragebögen erfolgt nach EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. (Fayers et al. on behalf of the EORTC QoL Study Group. Brüssel 1995) „Missing Values“ werden nach den Vorgaben des EORTC QLQ-C30 Scoring Manual behandelt.</p>
Fallzahlbegründung	<p>Basierend auf vorangegangenen Studien kann davon ausgegangen werden, dass 80% der Datensätze von den behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt werden. Bei ca. 62% dieser Datensätze sind zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapiebeginn wahrscheinlich auswertbare Lebensqualitätsbögen von den Patienten vorhanden. Um auswertbare Datensätze bei 750 Patienten zu erhalten, werden deshalb ca. 1500 Patienten in Deutschland, Österreich und in der Schweiz in die Studie eingeschlossen. Auswertbare und nicht auswertbare Kollektive werden bzgl. demographischer Daten und Tumorcharakteristika verglichen, um ggf. eine Bewertung von Selektionseffekten vornehmen zu können.</p> <p>Die Fallzahl von 750 auswertbaren Patienten begründet sich auch, um valide statistische Auswertungen für die Subgruppen nach RAS-Typ (RAS Wildtyp, RAS Mutation) durchzuführen. Nach aktuellen Marktdaten sind in Deutschland ca. 1/3 der mit Aflibercept behandelten Patienten vom Typ RAS Wildtyp und ca. 2/3 der Patienten vom Typ RAS-Mutation. Bei 750 Patienten wären somit ca. 250 RAS Wildtyp-Patienten und ca. 500 RAS Mutation-Patienten zu erwarten. Eine administrative Auswertung von 250 Patienten der QoLiTrap-Studie ergab folgende Verteilung: 40,8% RAS-Wildtyp, 44,4% RAS-Mutation und 14,8% unbestimmt bzw. RAS-Typ fehlend. Bei 750 Patienten gesamt wären dies dann in den einzelnen Subgruppen 306, 333 und 111 Patienten.</p> <p>Die statistische Genauigkeit der Schätzungen für die Erfolgsraten werden mit Hilfe von 95% Konfidenzintervallen dargestellt.</p> <p>Auf der Basis von 750 auswertbaren Patienten mit vollständiger QoL-Dokumentation ergibt sich für die zu Grunde liegende Erfolgsrate von 65% ein</p>

95%-Konfidenzintervall (nach Blyth-Still-Casella) von [61,6%; 68,5%], also mit einer Länge von 6,9 Prozentpunkten. Bei 250 Patienten ist das entsprechende 95% Konfidenzintervall [59,1%, 71,1%], hat also eine Länge von 12,0 Prozentpunkten. Bei 500 Patienten ist das entsprechende 95% Konfidenzintervall [60,8%, 69,2%], hat also eine Länge von 8,4 Prozentpunkten. Die entsprechenden Konfidenzintervalle für die Patientenzahlen 306, 333 und 111 sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten.

Sollte entgegen dieser Annahme die Erfolgsrate bei 50% liegen (worst case), sind die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für 750, 250 und 500 Patienten: [46,4%; 53,6%], Länge 7,2 Prozentpunkte; [43,6%; 56,4%], Länge 12,8 Prozentpunkte und [45,5%; 54,5%], Länge 9,0 Prozentpunkte. Die entsprechenden Konfidenzintervalle für die Patientenzahlen 306, 333 und 111 sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten.

Patientenzahl	Erfolgsrate 65% 95% Konfidenzintervall (Blyth-Still-Casella)	Erfolgsrate 50% 95% Konfidenzintervall (Blyth-Still-Casella)
750	61,6% ; 68,5%	46,4% ; 53,6%
250	59,1% ; 71,1%	43,6% ; 56,4%
500	60,8% ; 69,2%	45,5% ; 54,5%
306	59,6% ; 70,4%	44,3% ; 55,7%
333	59,5% ; 70,0%	44,7% ; 55,7%
111	55,7% ; 73,7%	40,8% ; 60,1%

Die Auswertung umfasst alle Beobachtungskriterien und erfolgt nach deskriptiven und explorativen statistischen Methoden (tabellarisch und grafisch) einschließlich explorativ zu interpretierender Konfidenzintervalle und p-Werte. Die statistischen Auswertungen und deren Ergebnisse werden sowohl für das Gesamtkollektiv der auswertbaren Patienten als auch getrennt nach RAS-Status der Patienten (RAS Wildtyp, RAS-Mutation und unbestimmter RAS-Typ) durchgeführt und präsentiert. Die Erfolgsraten der verschiedenen RAS-Typen werden mit geeigneten (explorativ zu interpretierenden) statistischen Tests verglichen (z.B. mit Bernard's Test auf Überlegenheit)