

## Deutsche Synopse zur klinischen Studie MCL-R2 Elderly

<b>Studientitel:</b>	MCL-R2 Elderly Studie: Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD gegen R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab gegen Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom
<b>Protokoll-Nr.:</b> <b>Versionsnummer:</b> <b>Versionsdatum:</b>	MCL-R2 Elderly Protocol Version 5.1 12. Oktober 2015
<b>EudraCT-Nr.:</b>	2012-002542-20
<b>Sponsor:</b>	<b>LYSARC</b> (LYMPHOMA ACADEMIC RESEARCH ORGANISATION ) Akademische Forschungsorganisation Lymphome Centre Hospitalier Lyon Sud Secteur Sainte Eugénie Pavillon 6D, 69495 Pierre-Bénite Cedex / Frankreich
<b>Leiter der klinischen Prüfung Deutschland:</b>	Prof. Dr. Martin Dreyling Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Medizinische Klinik III Marchioninistrasse 15 81377 München / Deutschland
<b>Prüfgruppen und Prüfgruppenleiter</b>	150 bis 200 Zentren aus folgenden Studiengruppen können in dieser Studie Patienten rekrutieren: FIL (C. Visco, Vicenza /Italien) LYSA (V. Ribrag, Villejuif/Frankreich; R. Gressin, Grenoble/Frankreich und Marc André Yvoir/Belgien) GLSG (M. Dreyling, W. Hiddemann, München /Deutschland) HOVON (JK Doorduijn, Rotterdam/Niederlande; JC Kluijn-Nelemans, Groningen/Niederlande) GELTAMO (A. Lopez, Barcelona/Spanien) PLRG (H. Walewski, M. Szymczyk, Warschau/Polen) Portugeses LSG (M. da Silva, Lissabon/Portugal)
<b>Prüfmedikation:</b>	Revlimid <sup>®</sup> , Lenalidomid MabThera <sup>®</sup> s.c., Rituximab s.c.

**MCL-R2 Elderly Studie:**

Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD *gegen* R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab *gegen* Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Sponsor: LYSARC

Eudra-CT Nr.: 2012-002542-2

<b>Studiendesign:</b>	Internationale, multizentrische, Phase III Studie mit jeweils vorangehenden Randomisierungen unverblindet für die Induktions- und die Erhaltungstherapie.
<b>Studienziele und Endpunkte:</b>	<p><b><u>Primärziel</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ zu beurteilen, ob die zusätzliche Gabe von Lenalidomid zur Rituximab-Erhaltungstherapie das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zur Standard Rituximab-Erhaltungstherapie, nach Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie bei älteren Patienten <math>\geq 60</math> Jahre mit Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, verbessert.</li></ul> <p><b><u>Sekundärziele:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Erhaltungstherapie hinsichtlich der sekundären Endpunkte</li><li>➤ Beurteilung, ob die Gabe von Cytarabin in der Induktionstherapie die klinischen Ergebnisse im Vergleich zum Standardtherapie R-CHOP bei älteren Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, verbessert</li></ul> <p><b><u>Primärer Endpunkt:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ progressionsfreie Überleben ( PFS) von der Randomisierung für die Erhaltungstherapie bis zur Progression oder zum Tod jeglicher Ursache</li></ul> <p><b><u>Sekundäre Endpunkte:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Zeit bis zum Event:<ul style="list-style-type: none"><li>-Gesamtüberlebenszeit vom Zeitpunkt der Randomisierung für die Induktionstherapie bis Tod jeglicher Ursache</li><li>-Gesamtüberlebenszeit vom Zeitpunkt der Maintenance-Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache</li><li>-Zeit bis zum Therapieversagen, progressionsfreies Überleben von Randomisierung für die Induktionstherapie, Remissionsdauer</li></ul></li><li>➤ Verbesserung des Ansprechens während der Erhaltungstherapie von PR/CRu zu CR und von PR zu CRU</li><li>➤ Minimale Resterkrankung (MRD)-Status und -Spiegel im peripheren Blut und im Knochenmark beim Zwischenstaging und beim Staging nach Ende der Induktionstherapie, nach einem und zwei Jahren ab Ende der Induktion und während des Follow-up bis zum Progress oder bis zu 2,5 Jahren Follow-up, je nachdem, was zuerst eintritt.</li><li>➤ Komplette Remissionsrate und Gesamtansprechrates (basierend auf 1999 Cheson Kriterien) bei Zwischen- und der Endauswertung nach Induktion</li></ul>

**MCL-R2 Elderly Studie:**

Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD *gegen* R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab *gegen* Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Sponsor: LYSARC

Eudra-CT Nr.: 2012-002542-2

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Sicherheit nach NCI CTCAE (v 4.0)</li> <li>➤ Rate der sekundären Primärtumore nach Erhaltungstherapie mit Lenalidomid versus ohne Lenalidomid</li> <li>➤ Exploratorisch: Responsebewertung nach Cheson 2007 Kriterien incl. FDG- PET- Auswertung</li> </ul>
<b>Studiendauer:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Die Rekrutierungsdauer beträgt 6 Jahre (5,5 Jahre plus 6 Monate Induktion).</li> <li>➤ Die abschließende Analyse wird durchgeführt werden, wenn 158 Ereignisse im Hinblick auf den primären Endpunkt festgestellt wurden, welche nach ca. 2,5 Jahren Follow-Up nach der letzten Patientenrandomisation in die Erhaltungstherapie, festgestellt wurden.</li> <li>➤ Alle Patienten, die die Erhaltungstherapie komplett erhalten oder diese vorzeitig beendet haben, egal aus welchen Gründen, werden für mindestens 3 Jahre nach der letzten Studienbehandlung der Erhaltungsphase auf das Auftreten von sekundären Primärtumoren nachbeobachtet. Ein Langzeit-Follow-Up bis zur Progression / Tod wird bis zum Ende der Datenerhebungsphase von sekundären Primärtumoren durchgeführt werden.</li> </ul>
<b>Anzahl der Patienten:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Induktionstherapie: bis zu 633 Patienten</li> <li>➤ Erhaltungstherapie: bis zu 443 Patienten</li> </ul>
<b>Rekrutierungsstart:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Q4/2013 (geplanter Start)</li> </ul>
<b>Rekrutierungsende:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Q2/2019 (geplantes Ende)</li> </ul>
<b>Hauptkriterien vor dem Einschluss in die MCL R2 Elderly Studie:</b>	
<b>Einschlusskriterien:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Unterzeichnete Einverständniserklärung</li> <li>➤ Histologisch nachgewiesenes Mantelzell-Lymphom gemäß WHO-Klassifikation, einschließlich des Nachweises einer Cyclin D1 Überexpression oder der Translokation t (11; 14) (q13; q32)</li> <li>➤ Alter der Patienten 60Jahre oder älter und nicht geeignet für eine autologe Stammzelltransplantation</li> <li>➤ Ann Arbor Stage II-IV</li> <li>➤ Unbehandelter (außer Patienten die direkt für die Erhaltungstherapie randomisiert werden, die vor dem Einschluss in die Studie 8 Zyklen R-CHOP erhalten haben</li> <li>➤ ECOG Status ≤ 2</li> <li>➤ <u>Männliche Patienten müssen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ einverstanden sein, während der Lenalidomid –Therapie, bei sexuellen Kontakten mit einer Frau im gebärfähigen</li> </ul> </li> </ul>

**MCL-R2 Elderly Studie:**

Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD gegen R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab gegen Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Sponsor: LYSARC

Eudra-CT Nr.: 2012-002542-2

	<p>Alter ein Kondom anzuwenden, auch wenn sie sich einer Vasektomie unterzogen haben.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ sich bereit erklären kein Samen zu spenden</li><li>➤ <u>Alle Patienten müssen</u><ul style="list-style-type: none"><li>✓ ein Verständnis darüber haben, dass Lenalidomid ein mögliches teratogenetisches Risiko hat.</li><li>✓ sich bereit erklären, während der Lenalidomid –Therapie kein Blut zu spenden</li><li>✓ einverstanden sein, die Studienmedikation nicht mit anderen Personen zu teilen.</li><li>✓ über die Schwangerschaftsvorsichtsmaßnahmen und die Risiken der fötalen Exposition aufgeklärt worden sein.</li></ul></li></ul>
<b>Ausschlusskriterien:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Frauen im gebärfähigen Alter (ohne natürliche Menopause von mindestens aufeinanderfolgenden 24 Monaten, ohne Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie)</li><li>➤ Eines der folgenden Laborwertabweichungen, wenn nicht Lymphoma bedingt:<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Absolute Neutrophile (ANC) <math>&lt; 1000 / \text{mm}^3</math> (<math>1,0 \times 10^9 / \text{L}</math>), falls nicht Folge einer KM Infiltration</li><li>➤ Thrombozyten <math>&lt; 75.000 / \text{mm}^3</math> (<math>75 \times 10^9 / \text{L}</math>), falls nicht Folge einer KM Infiltration</li><li>➤ Serum-Aspartat-Transaminase (AST/SGOT) oder Alanin-Transaminase (ALT / SGPT) <math>&gt; 3,0 \times</math> obere Normgrenze (ULN)</li><li>➤ Serum-Bilirubin <math>&gt; 1,5</math> ULN (außer Gilbert-Syndrom bedingt)</li><li>➤ Berechnete Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault-Formel oder MDRD) <math>&lt; 30 \text{mL/min}</math>.</li></ul></li><li>➤ Patienten mit ZNS Befall</li><li>➤ Kontraindikation für eine medikamentöse DVT Prophylaxe bei Patienten mit hohem DVT- Risiko</li><li>➤ Vorliegen einer früheren Krebserkrankung, außer MCL, es sei denn der Patient ist seit <math>\geq 5</math> Jahre krankheitsfrei (Ausnahmen: Basal-oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Carcinoma in situ der Cervix oder der Brust, histologischer Zufallsbefund von Prostatakrebs (TNM-Stadium T1a oder T1b).</li><li>➤ Jede schwerwiegende Erkrankung, Laborwertabweichungen oder psychiatrische Erkrankung, die den Patienten verhindern würden, die geplante Studienmedikation wie geplant zu erhalten.</li><li>➤ Eingeschränkte Kardiale Pumpfunktion (LVEF <math>&lt; 50\%</math>) auf Echokardiographie</li><li>➤ HIV positiv (serologischer HIV-Test obligatorisch)</li></ul>

**MCL-R2 Elderly Studie:**

Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD *gegen* R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab *gegen* Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Sponsor: LYSARC

Eudra-CT Nr.: 2012-002542-2

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hepatitis-C positiv (serologischer HCV-Test obligatorisch)</li> <li>➤ Aktive Hepatitis B-Virus-Infektion (obligatorische HBV Serologie):             <ul style="list-style-type: none"> <li>→ HBsAg positiv</li> <li>→ HBsAg negativ, anti-HBs positiv und anti-HBc positiv</li> </ul> </li> <li>➤ Unkontrollierten Erkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:             <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Aktive Infektion mit erforderlicher parenteraler Antibiotikabehandlung</li> <li>→ Unkontrollierter Diabetes mellitus</li> <li>→ Chronische symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV).</li> <li>→ Instabile Angina pectoris, Angioplastie, Stentimplantation oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>→ Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, die symptomatisch sind oder eine Behandlung erfordern oder asymptomatisch anhaltende ventrikuläre Tachykardien.</li> </ul> </li> <li>➤ ≥ Grad 3 einer vorherigen allergischen Überempfindlichkeit gegenüber Thalidomid</li> <li>➤ ≥ Grad 3 eines vorherigen Hautausschlags oder einer abschuppende (Blasenbildung) während der Einnahme von Thalidomid</li> <li>➤ Patienten mit ≥ Grad 2 Neuropathie</li> <li>➤ Bekannte Anti-Maus-Antikörper (HAMA) Reaktivität oder bekannter Überempfindlichkeit gegen Maus-Antikörper</li> <li>➤ Vorherige Behandlung mit Lenalidomid</li> <li>➤ Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von drei Wochen vor der Randomisierung in diese Studie.</li> </ul>
<b>Zusätzliche Kriterien für die Randomisierung für die Erhaltungsphase:</b>	
<b>Einschlusskriterien für die Erhaltungstherapie:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ CR, CRu oder PR nach Ende der Induktionstherapie, anhand der Cheson Kriterien 1999 vom Prüfarzt bewertet.</li> <li>➤ Während der Anfangszeit (run-in period) der Studie von 6 Monaten ab Randomisation des ersten Patienten in die Studie, bei direkter Randomisierung in die Erhaltungsphase, muss der Patient als Erstlinientherapie 6-8 Zyklen R-CHOP erhalten haben.</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien für die Erhaltungstherapie:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ SD oder PD nach Ende der Induktionstherapie, anhand der Cheson Kriterien 1999 vom Prüfarzt bewertet.</li> <li>➤ Patienten die nicht mindestens 6 Zyklen R-CHOP21 oder 2 Zyklen R-CHOP21 / 2 Zyklen R-HAD28 (alternierend)</li> </ul>

**MCL-R2 Elderly Studie:**

Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD gegen R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab gegen Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Sponsor: LYSARC

Eudra-CT Nr.: 2012-002542-2

	<p>erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Patienten mit schweren Grunderkrankungen, die infolgedessen beeinträchtigt wären/sind, die Erhaltungstherapie zu bekommen.</li><li>➤ Berechnete Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault-Formel oder MDRD) &lt; 30mL/min zum Zeitpunkt der Screenings für die Erhaltungstherapie.</li><li>➤ Absolute Neutrophile (ANC) &lt;1000 /mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/L), zum Zeitpunkt der Screenings für die Erhaltungstherapie.</li><li>➤ Thrombozyten &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/L), zum Zeitpunkt der Screenings für die Erhaltungstherapie.</li></ul>
<b>Studienbehandlung:</b>	<p><b><u>Induktionsphase:</u></b></p> <p>Patienten werden für folgende zwei Behandlungsregime randomisiert.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➔ 8 Zyklen R-CHOP 21</li></ul> <p><u>versus</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➔ 6 Zyklen alternierend R-CHOP 21 / R-HAD 28</li></ul> <p><b><u>Erhaltungsphase:</u></b></p> <p>Patienten mit einem Ansprechen von CR, CRu oder PR auf die Induktionstherapie werden anschließend für folgende Erhaltungsarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➔ 1400 mg Rituximab subkutan alle 8 Wochen plus Lenalidomid 15 mg (Tag 2-22, Wiederholung ab Tag 29) für eine Dauer von bis zu zwei Jahre</li></ul> <p><u>versus</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➔ 1400 mg Rituximab subkutan alle 8 Wochen für eine Dauer von bis zu zwei Jahren</li></ul> <p>Während der Anfangszeit (run-in period) der Studie von 6 Monaten ab Randomisation des ersten Patienten in die Studie, ist es möglich Patienten direkt für die Erhaltungstherapie zu randomisieren, wenn bei diesen eine dokumentierte CR, CRu oder PR nach 6-8 Zyklen R-CHOP Induktionstherapie vorliegt, um zusätzliche Daten zur Toxizitäten und Machbarkeit der Rituximab-Lenalidomid (R2) Erhaltungstherapie zu erhalten. Da die run-in period bereits geschlossen ist, ist eine direkte Randomisierung nicht erlaubt.</p> <p>Patienten mit moderater Niereninsuffizienz [Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml / min, aber &lt; 60 ml / min] erhalten eine niedrigere Anfangsdosis Lenalidomid von 1 x 10 mg p.o. täglich an den Tagen 2-22 eines jeden 28-tägigen Zyklus in Zyklus 1 und Zyklus 2. Wenn beim Patienten in den ersten 2 Zyklen keine medikationsbedingten Grad 3 oder 4 Toxizitäten auftreten, kann, nach Ermessen des behandelnden Arztes, die Dosis nach dem 2. Zyklus auf 1 x 15 mg p.o. täglich für 21 Tage des 28-tägigen Zyklus erhöht werden.</p>

**MCL-R2 Elderly Studie:**

Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD gegen R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab gegen Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Sponsor: LYSARC

Eudra-CT Nr.: 2012-002542-2

	<p>Patienten mit hohem Thromboembolie-Risiko (Geschichte eines thromboembolischen Ereignisses oder eine bekannte Hyperkoagulabilität unabhängig von thromboembolischen Geschichte) erhalten prophylaktisch 1x täglich Aspirin (Acetylsalicylsäure 100 mg). Wenn ASS kontraindiziert ist, ist die Verwendung von niedermolekularem Heparin oder Warfarin (oder gleichwertigem Vitamin-K-Antagonisten), um den INR Bereich zwischen 2-3 zu halten, akzeptabel.</p> <p><b>Follow-up Phase</b> Alle Patienten, die die Erhaltungstherapie komplett erhalten oder diese vorzeitig beendet haben, werden nach der letzten Studienbehandlung für 2 Jahre alle 6 Monate und anschließend bis zum Studienende jährlich nachbeobachtet.</p>
<b>Nutzen- Risiko-Bewertung:</b>	<p>Das R-CHOP Regime gilt als Standardregime für das Mantelzell-Lymphom (MCL) (<i>Dreyling, DGHO Guidelines MCL</i>).</p> <p>Das hochdosierte Ara-C/Dexamethason Konzept führt bei jüngeren MCL-Patienten in Kombination mit Cisplatin (DHAP) zu einer deutlichen und anhaltenden Verbesserung des Progressions-freien Überlebens (<i>Hermine, ASH 2012</i>). Die Verträglichkeit der in dieser Studie verwandten altersangepaßten Dosierung wurde bereits in einer Pilotphase überprüft (<i>Weigert, Leuk Lymphoma 2009</i>) und in einer laufenden Phase III-Studie bei älteren Patienten mit rezidiviertem MCL untersucht (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01449344). Es wird daher erwartet, dass die Induktionstherapie im Arm mit 3 Zyklen R-CHOP und 3 Zyklen R-HAD das Ansprechen auf die Behandlung verbessert.</p> <p>Nach einer R-CHOP Induktion führt eine Rituximab-Erhaltung zu einem deutlich verlängerten Progressions-freien und Gesamtüberleben und wird daher in den aktuellen DGHO Guidelines empfohlen (<i>Kluin-Nelemans, New Engl J Med 2012</i>). Im experimentellen Studienarm wird auf dem Boden verschiedener Phase II-Studien (z.B. <i>Wang, Lancet Oncol 2013</i>) durch die zusätzliche Lenalidomid-Gabe zur Standard-Rituximab-Erhaltungstherapie eine weitere Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erwartet.</p> <p>Ein mögliches gesteigertes Risiko zur Entwicklung von neuen malignen Erkrankungen wird mit der Lenalidomid-Einnahme in Zusammenhang gebracht. Patienten im experimentellen Erhaltungstherapiearm mit Lenalidomid werden daher engmaschig zur Erfassung des Auftretens sekundären Primärtumoren überwacht (alle 6 Monate für 3 Jahre nach der letzten Einnahme Lenalidomid).</p> <p>Neue Krebserkrankungen und sekundäre Primärtumore werden, unabhängig vom Behandlungsarm in dem sich die Patienten befinden, als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet. Alle 6 Monate werden die in dieser Studie auftretenden sekundären</p>

**MCL-R2 Elderly Studie:**

Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD *gegen* R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab *gegen* Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Sponsor: LYSARC

Eudra-CT Nr.: 2012-002542-2

	<p>Primärtumore durch die DSMC Mitglieder überprüft.</p> <p>In einer Studie bei älteren Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) war Lenalidomid einer Chlorambucil-Monotherapie bzgl. des Gesamtüberlebens unterlegen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00910910). Diese Studienergebnisse sind jedoch nicht auf das vorliegende Studienkonzept übertragbar, da</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- das MCL gegenüber der CLL einen deutlich aggressiveren Verlauf aufweist</li><li>- in unserer Studie nur fitte ältere Patienten eingeschlossen werden, für die sehr alten Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand ist im Rahmen des <i>Europäischen MCL Netzwerks</i> ein anderes (Bendamustin-basiertes) Studienkonzept vorgesehen.</li></ul> <p>Insgesamt gesehen erwarten wir in dieser älteren MCL Patientenpopulation, dass der Vorteil der zu erwartenden längeren krankheits- und therapiefreien Zeit dieses Behandlungsregimes gegenüber dem möglichen Risiko von Kurz- und Spättoxizität deutlich überwiegt.</p>
<b>Randomisation:</b>	<p>Randomisierung der Patienten erfolgt zunächst zwischen zwei Induktionsregimen. Die Stratifikation der Randomisierung erfolgt nach Ländern (Frankreich, Belgien und Portugal werden als ein Land betrachtet) und MIPI Risikogruppen (Hoch vs. Niedrig &amp; Mittel).</p> <p>Patienten, die auf die Induktionstherapie entweder mit CR, PR oder CRu angesprochen haben, werden anschließend in einen der beiden Erhaltungstherapiearme randomisiert. Stratifizierung erfolgt nach Ländergruppen (Nordische Länder (Niederlande, Deutschland, Polen) vs. Südliche Ländern (Frankreich, Belgien, Portugal, Spanien, Italien), der erhaltenen Induktionstherapie (R-CHOP vs. R-CHOP/R-HAD), dem Ansprechen auf diese Therapie (CR/CRu vs. PR) und MIPI Risikogruppe (Hoch vs. Niedrig &amp; Mittel) zum Zeitpunkt der initialen Diagnose.</p> <p>Um zusätzliche Daten zu Toxizitäten, Machbarkeit und Wirksamkeit der Rituximab-Lenalidomid (R2) Erhaltungstherapie zu erhalten, besteht die Möglichkeit während der Anfangszeit (run-in period) der Studie von 6 Monaten ab Randomisation des ersten Patienten in die Studie, Patienten direkt für die Erhaltungstherapie zu randomisieren, wenn bei diesen ein Ansprechen auf die R-CHOP Induktionstherapie vorliegt.</p>
<b>Independent (unabhängiges) Data Monitoring Committee (IDMC):</b>	<p>Zur Gewährleistung der Patientensicherheit, wird ein unabhängiges Data Monitoring Committee (IDMC) einberufen, um die Sicherheitsdaten im Verlauf der Studie zu beurteilen. Diese Zwischenanalysen werden während der IDMC Sitzungen ausgewertet werden.</p> <p>Alle Sicherheitsbelange werden während der IDMC Treffen bewertet. Entsprechend den jeweiligen Ergebnissen wird das IDMC Empfehlungen zur Weiterführung oder zur Beendigung der Studie</p>



**MCL-R2 Elderly Studie:**

Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD *gegen* R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab *gegen* Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Sponsor: LYSARC

Eudra-CT Nr.: 2012-002542-2

	<p>aussprechen.</p> <p>Das erste geplante IDMC Treffen soll nach der Behandlung von 25 Patienten für mehr als 6 Monate im Lenalidomid-Erhaltungstherapiearm.</p> <p>Zu den drei Zwischenanalysen der Induktionsarme sind mindestens drei IDMC-Termine geplant.</p> <p>Einzelheiten zur Anzahl der IDMC Treffen und der DSMC Operation werden in der IDMC-Charta festgelegt.</p>
<b>Statistische Analyse:</b>	<p><b><u>Fallzahlberechnung für das progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Erwartete Randomisierungszahlen für die Erhaltungstherapie von 80,5 Patienten pro Jahr, davon 10% Dropouts</li><li>• Zweiseitiger Log-Rank-Test, Signifikanzniveau von 5%</li><li>• Keine Interim Analyse</li><li>• 80% Power um eine Hazard Ratio von 0,64 für das PFS nach der Randomisierung in die Erhaltungstherapie (Lenalidomid + Rituximab versus Rituximab allein) zu ermitteln.</li><li>• Notwendige Anzahl der Events: ca. 158</li><li>• Rekrutierungszeit von 6 Jahren (5,5 Jahre plus 6 Monate Induktionstherapie), zusätzlich mindestens 2,5 Jahre Follow-Up</li><li>• Kaplan-Meier-Schätzungen der vorherigen MCL Elderly Studie des European MCL Networks (5-Jahres PFS 0,5032 im Kontrollarm)</li><li>• Zweitrandomisation: 443 Patienten in den Erhaltungsarm, davon 10% Dropouts</li><li>• Erstrandomisation: 633 Patienten für die Induktionstherapie (Quote für die zweite Randomisation: 70% der Erstrandomisierten)</li></ul> <p>Alle Fallzahlberechnungen basieren auf East, Version 5.</p> <p><b><u>Geplante Analyse:</u></b></p> <p>Der primäre Endpunkt wird für die beiden Erhaltungstherapie-Studien-Arme mit einem nicht stratifizierten zweiseitigen Log-Rank-Test ausgewertet. Die Schätzung der Therapie-Effekte erfolgt durch Angabe der hazard ratio mit Darstellung des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls. Zusätzlich werden die Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane progressionsfreie Überleben und das progressionsfreie Überleben nach einem, zwei und drei (etc) Jahren jeweils nach der Randomisation für die Erhaltungstherapie unter Angabe der 95%-Konfidenzintervalle berichtet.</p>

**MCL-R2 Elderly Studie:**

Wirksamkeit einer alternierenden Immunochemotherapie bestehend aus R-CHOP + R-HAD *gegen* R-CHOP allein, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus zusätzlich Lenalidomid und Rituximab *gegen* Rituximab allein für ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Sponsor: LYSARC

Eudra-CT Nr.: 2012-002542-2

	<p><b><u>Zwischenauswertungen:</u></b></p> <p>Für die primäre Fragestellung erfolgt keine Zwischenauswertung. Zwischenauswertungen erfolgen für das Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Randomisierung für die Induktionstherapie (sekundärer Endpunkt, OS) in den Induktions-Therapie-Armen, um die vorzeitige Beendigung des R-CHOP/R-HAD Induktions-Therapie-Arms im Falle einer unerwarteten Unterlegenheit zu ermöglichen.</p> <p>Die Fallzahl für die sekundäre Fragestellung zum Gesamtüberleben (OS) zwischen den Induktions-Therapie-Armen gewährleistet eine Power von 95% um einen Unterschied entsprechend einer hazard ratio von 0,60 für das OS zu beobachten (maximal 204 Ereignisse). Das Gesamtüberleben für die Induktionstherapiearme wird mit einem gruppensequentiellen Log-Rank-Test (drei Zwischenauswertungen, eine Endauswertung) zu den folgenden vier Analysezeitpunkten überwacht: eine Zwischenauswertung bei 25% der 204 Ereignisse oder aber, je nachdem was zuerst eintritt, nach 300 randomisierten Patienten; eine weitere Auswertung bei 45% der 204 Ereignisse oder nach 450 randomisierten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt; die dritte Auswertung bei 60% der 204 Ereignisse oder nach 530 randomisierten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt; und die finale Auswertung nach 100% der 204 Ereignisse.</p> <p>Die kritischen Werte der Auswertungen werden mit asymmetrischem alpha-spending vom O'Brien-Fleming-Typ zum Signifikanzniveau von 0,025 für jede Seite berechnet. Dabei werden die kritischen Werte für eine signifikante Unterlegenheit des Vergleichs R-CHOP/R-HAD vs. R-CHOP mit alpha-spending vom O'Brien-Fleming-Typ unter Benutzung der Rho-Methode für <math>Rho=3</math> berechnet. Die kritischen Werte für eine signifikante Überlegenheit beim Vergleich R-CHOP/R-HAD vs. R-CHOP werden unter Benutzung der Rho-Methode für <math>Rho=51</math> berechnet. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass im Falle der Überlegenheit praktisch das gesamte <math>\alpha(=0,025)</math> für die Endauswertung zu Verfügung steht.</p>
--	---

# Studiendesign der MCL-R2 Elderly

