

Titel	TRIANGLE: autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nach einer Rituximab/Ibrutinib/Ara-C-haltigen Induktion bei Patienten mit generalisiertem Mantelzell-Lymphom – eine randomisierte Studie des Europäischen Mantelzelllymphom-Netzwerkes
Kurztitel	TRIANGLE
EudraCT-Nr.	2014-001363-12
Studiendesign	Internationale, unverblindete, dreiarmlige, parallel randomisierte, Phase III Studie mit 6 alternierenden Kursen R-CHOP/R-DHAP (21 Tage pro Zyklus) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation versus ebendieser Kombination mit Ibrutinib in Induktion und Erhaltungstherapie (2 Jahre) oder dem experimentellem Studienarm ohne autologe Stammzelltransplantation. Studienübersicht, siehe Abbildung 1 und 2.
Patientenzahl	Bis zu 870 Patienten
Anzahl der Prüfstellen	Bis zu 250 Zentren international
Studienpopulation	Unbehandelte Patienten (≥ 18 und ≤ 65 Jahre alt) mit Mantelzell-Lymphom (MCL) zwischen 18 und 65 Jahren einschließlich.
Studiendauer	Die maximale Studiendauer wird bis zu 10 Jahre betragen, mit bis zu 5 Jahren Rekrutierungszeit. Basierend auf den Ergebnissen der geplanten Zwischenanalysen ist ein frühzeitiger Stopp der Studie möglich.
Patientenindividuelle Studiendauer	Die maximale Dauer der Studienteilnahme eines Patienten kann bis zu 10 Jahre betragen. (18 Wochen Induktionstherapie, 6 Wochen ASCT, 2 Jahre Ibrutinib-Erhaltungstherapie, Verlaufskontrollen bis zum Progress und anschließendem Follow-up bis zum Ende der Studie.)
Studienmedikation (Investigational medicinal product = IMP)	Handelsname: Imbruvica Wirkstoff: Ibrutinib Hersteller: Janssen Research & Development, LLC (JRD) and Pharmacyclics, LCC.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten müssen folgende Kriterien erfüllen: Histologisch gesicherte Diagnose eines Mantelzell-Lymphoms nach der WHO-Klassifikation • geeignet für eine Hoch-Dosis-Therapie inklusive hoch-dosiertem Ara-C • Stadium II-IV nach Ann-Arbor • Alter ≥ 18 years and ≤ 65 Jahre • Unbehandeltes Mantelzell-Lymphom • Mindestens 1 messbare Lymphom-Manifestation; im Fall, dass eine alleinige Knochenmarksinfiltration vorliegt, sind zu allen Staginguntersuchungen Knochenmarksaspiration und –biopsie verpflichtend • ECOG/WHO Performance Status ≤ 2 • Folgende Laborparameter zum Zeitpunkt des Screenings (sofern nicht MCL bedingt) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1000 /μL ➢ Thrombozyten ≥ 100.000 /μL ➢ Transaminasen (AST und ALT) $\leq 3x$ oberer Normwert ➢ Gesamtbilirubin $\leq 2x$ oberer Normwert, außer wenn durch Morbus Meulengracht (Gilbert-Meulengracht-Syndrom) bedingt ➢ Kreatinin ≤ 2 mg/dL oder

	<p>berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 50 mL/min</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnete Einwilligungserklärung gemäß ICH-GCP und nationalen Regulatorien • Sexuell aktive Männer und gebärfähige Frauen müssen zustimmen, dass sie eine Kombination aus einer der folgenden hochwirksamen Methoden der Empfängnisverhütung (kombinierte orale Kontrazeptiva mit 2 Hormonen, Implantate, Injektionen, , Intrauterinpressare, sterilisierter Partner) zusammen mit einer der folgenden Barrieremethoden (Latexkondome, Diaphragmas, Portiokappe) während der Studientherapie benutzen; dies sollte für 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation sowohl für Frauen als auch für Männer beibehalten werden und für 12 Monate nach letzter Rituximab Gabe.
<p>Ausschlusskriterien</p>	<p>Potentielle Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sind von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung. • Notwendige Antikoagulation mit Warfarin oder vergleichbarem Vitamin K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) • Schlaganfall oder intrakranielle Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung. • Notwendigkeit einer Behandlung mit starken CYP3A4/5 Inhibitoren. • Jegliche lebensbedrohliche Erkrankung oder Funktionsstörungen eines Organs, welche nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährden, die Resorption oder die Verstoffwechselung der Ibrutinib Kapseln beeinträchtigen oder die Studiauswertung in unangemessener Weise gefährden könnten. • Impfung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung. • MCL mit ZNS Beteiligung • Klinisch signifikante Überempfindlichkeit (z.B. anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen auf Ibrutinib selbst oder auf Hilfsstoffe in der Zusammensetzung) • Bekannte Reaktionen gegen anti-murine Antikörper (HAMA) oder bekannter Überempfindlichkeit gegen murine Eiweißbestandteile • Vorangegangene Lymphomtherapie mit Bestrahlung, Zytostatika, anti CD20-Antikörper oder Interferon, außer im Rahmen der Vorphasetherapie nach Studienprotokoll • Schwerwiegende Begleiterkrankungen, welche die Therapie gemäß Studienprotokoll beeinträchtigen würden <ul style="list-style-type: none"> → Herzkreislaufsystem: (klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen wie unkontrollierte oder symptomatische Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening, jede Herzerkrankung nach NYHA-Klasse III (moderat) oder IV (schwerwiegend) oder LVEF unter LLN→ Pulmonal (z.B. chronische Lungenerkrankung mit Hypoxie) → Endokrinologisch (z.B. unkontrollierter Diabetes mellitus) → Niereninsuffizienz (sofern nicht Lymphom bedingt): Kreatinin > 2x Normwert und / oder Kreatinin-Clearance <50 ml / min → Beeinträchtigung der Leberfunktion (sofern nicht

	<p>Lymphom bedingt):</p> <p>Transaminasen > 3x Normwert oder, Bilirubin > 2,0 mg/dl außer bei Morbus Meulengracht (Gilbert-Meulengracht-Syndrom)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positives Testergebnis für chronische HBV-Infektion (definiert als positive HBsAg-Serologie) (obligatorische Tests) • Patienten mit okkulter oder früherer HBV-Infektion (definiert als negativer HBsAg und positiver Gesamt-HBcAb) können eingeschlossen werden, wenn HBV-DNA nicht nachweisbar ist, vorausgesetzt, dass sie bereit sind, monatliche DNA-Tests durchzuführen zu lassen. Patienten, die nach der Impfung schützende Titer von Hepatitis-B-Oberflächenantikörpern (HBSAb) aufweisen, sind zugelassen. • Positive Testergebnisse für Hepatitis C (obligatorischer Hepatitis-C-Virus [HCV] -Antikörper-Serologie-Test). Patienten, die auf HCV-Antikörper positiv sind, sind nur dann geeignet, wenn die PCR für HCV-RNA negativ ist. • Patienten mit bekannter HIV positiv Infektion (Tests obligatorisch) • Vorherige Organ-, Knochenmark- oder periphere Blut-Stammzellen-Transplantation • Vorliegen einer weiteren malignen Erkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms der Haut und Carcinoma in situ der Cervix • Schwangere oder stillende Frauen • Jede psychologische, familiäre, soziologische oder geographische Situationen oder Umstände, welches möglicherweise die Einhaltung des Studienprotokolls und des Follow-ups der Patienten verhindern würde. • Patienten, die ihre Einwilligung nicht geben können. • Nicht geschäftsfähige Patienten, die nicht in der Lage sind Art, Umfang, Bedeutung und die Folgen dieser klinischen Studie zu verstehen. <p>Therapie innerhalb einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung in diese Studie.</p>
<p>Rationale</p>	<p>Nach den aktuellen europäischen Leitlinien (Dreyling, Ann Oncol 2014), besteht die Standardversorgung bei jüngeren Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL) aus einer dosisintensivierten Induktion mit einer cytarabin-haltigen Immunochemotherapie gefolgt von einer autologen Transplantation (ASCT, Hermine, ICML 2013).</p> <p>Bei gleichzeitig günstiger Verträglichkeit hat Ibrutinib jüngst beeindruckende Effizienzdaten bei rezidiviertem MCL gezeigt, (Wang, NEJM 2013).</p> <p>Basierend auf diesen Voraussetzungen, fordert unser Studienkonzept die derzeitige Standardtherapie mit der Frage heraus, ob die Zugabe von Ibrutinib (Arm A+I) zum Standard (Kontrollarm A) eine Überlegenheit des klinischen Outcomes liefert. Darüber hinaus untersuchen wir, ob die ASCT, die mitunter von Kurz- und Langzeit-Toxizitäten beeinträchtigt ist, gegenüber einer (hoffentlich viel besser verträglichen) konventionellen Therapie ohne ASCT aber mit Gabe von Ibrutinib in der Induktions- und Erhaltungstherapie von 2 Jahren (Arm I), immer noch überlegen ist. Da bisher nur Daten zur Kombination von Ibrutinib mit dem R-CHOP-Schema zur Verfügung stehen, wird es eine initiale Safety run-in Phase mit 50 Patienten geben. Diese Patienten werden während der Induktionstherapie engmaschig auf beobachtete Toxizitäten überwacht. Die Analyse der minimalen Resterkrankung (MRD) wird eine entscheidende Rolle bei der Identifizierung von spezifischen Patientensubpopulationen</p>

	<p>spielen, die besonders sensibel für eine der drei Therapiestrategien sein können.</p> <p>Basierend auf den Daten der kürzlich komplett rekrutierten LyMa Studie, kann in Abhängigkeit der nationalen Leitlinien, die Rituximab-Erhaltungstherapie in alle 3 Studienarme hinzugefügt werden.</p>
<p>Ziele und Endpunkte</p>	<p><u>Primäres Zielkriterium</u> Das primäre Ziel ist die Etablierung eines der drei Studienarme als zukünftigen Standard auf der Grundlage des Vergleichs der prüferbasierten failure-free Survival (FFS) der Studienarme R-CHOP / R-DHAP gefolgt von ASCT (Kontrollarm A), R-CHOP+ Ibrutinib / R-DHAP gefolgt von ASCT und Ibrutinib-Erhaltung (experimenteller Arm A + I) und R-CHOP+Ibrutinib / R-DHAP gefolgt von Ibrutinib-Erhaltung (experimentelle Arm I).</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> FFS, definiert als Zeitraum ab Randomization bis Stable Disease zum Ende der Immuno-Chemo-Induktionstherapie, Progress oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Vergleich der drei Behandlungsgruppen im Hinblick auf die sekundären Effektivitäts-Endpunkte• Ermittlung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib während der Immuno-Chemo-Induktionstherapie und der Erhaltungstherapie, und der Vergleich der Sicherheitsprofile der drei Behandlungsarme im Hinblick auf die sekundären Toxizitäts-Endpunkte <p><u>Sekundäre Effektivitäts-Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Gesamtüberleben (Overall survival - OS)• Progressions-freies Überleben (Progression Free Survival - PFS) ab Randomisierung, bei Patienten mit CR oder PR nach Ende der Induktionstherapie ab Ende Induktionstherapie und ab dem Staging 6 Wochen nach dem Ende der Induktion.• Gesamtansprechrate (Overall Response Rate - ORR) und Rate an kompletten Remissionen (CR) zum Midterm - Staging, zum Ende der Induktionstherapie, und 3 Monate nach Ende der Induktionstherapie PR-zu-CR-Konversionsrate im Follow-up nach Ende der Induktions-Immunochemotherapie. <p><u>Sekundäre Toxizitäts-Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none">• AE-, SAE- und SUSAR-Raten nach CTC Graden (Version 4.03) während der Immuno-Chemo-Induktionstherapie und während des Follow-up nach Ansprechen auf die Induktion.• Kumulative Häufigkeit von sekundären Malignomen <p><u>Exploratorische Ziele</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Vergleich der Machbarkeit der ASCT in Arm A+I vs. Arm A Vergleich des MRD Status zwischen den drei Behandlungsgruppen• Bestimmung der Ibrutinib-Auswirkungen auf den MRD Status während Immuno-Chemo-Induktionstherapie und der Erhaltungstherapie.• Bestimmung der prognostischen Wertigkeit des MRD Status• Bestimmung des prognostischen Wertes der Positronen-Emissionstomographie (PET) mit Fluor-18 Fluorodeoxyglucose• Bestimmung von klinischen und biologischen prognostischen- und

	<p>prädiktiven Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none">• Bestimmung der Wertigkeit der Ganzkörperbestrahlung (TBI) im Rahmen der ASCT-Konditionierung <p><u>Exploratorische Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Rate der erfolgreichen Stammzellenmobilisierung (Erfolg: Separation von mindestens 2×10^6 CD34-positive Zellen, einschließlich Back-up)• Rate der molekularen Remissionen (MRD-negativen Patienten) zum Midterm-Staging, am Ende der Immuno-Chemo-Induktionstherapie und zu den Staging -Zeitpunkten während des Follow-ups bei Patienten in Remission nach dem Ende der Immuno-Chemo-Induktionstherapie• Zeit bis zur molekularen Remission ab Therapiestart• Zeit bis zum molekularen Rezidiv bei Patienten in klinischer und molekularen Remission nach Ende der Immuno-Chemo-Induktionstherapie• Remissionsdauer bei FDG-PET negativen oder positiven Patienten nach der Induktion und der ASCT <p><u>Exploratorische Ziele können gemäß lokalen (nationalen) Standards und Ressourcen ggf. nur bei einer Subgruppe von Patienten bewertet werden .</u></p>
--	--

Therapie-Regime, Frequenz, Dosis und Art der Anwendung

ARM A: Standardtherapie

Abwechselnd 3 Zyklen R-CHOP / 3 Zyklen R-DHAP Induktion gefolgt von ASCT (THAM oder BEAM)

Induktion: Abwechselnd 3 x R-CHOP / 3 x R-DHAP, jeweils 21 Tage (D) ,

R-CHOP (Zyklus 1,3,5):

Rituximab 375 mg/m ²	D 0 oder I.V.
Cyclophosphamide 750 mg/ m ²	D 1 I.V.
Doxorubicin 50 mg/ m ²	D 1 I.V.
Vincristine 1,4 mg/m ² (max 2mg)	D 1 I.V.
Predniso(lo)n	100 mg D 1-5 oral

R-DHAP (Zyklus 2,4,6):

Dexamethasone 40 mg	D 1-4 oral oder I.V.
Rituximab 375 mg/m ²	D 0 oder 1 I.V.
Ara-C 2x 2 g/m ² q12h	D 2 I.V. 3 h
Cisplatin 100 mg/ m ²	D 1 I.V. 24h
(alternativ Oxaliplatin 130 mg/ m ²	D 1 I.V.)
G-CSF 5µg / kg	D6 täglich SC*

* G-CSF verpflichtend in R-DHAP ab D6 täglich 5µg/kg bis zum Wiederanstieg der WBC > 2.5 G/l
Alternativ kann einmal an D6 Pegfilgrastim appliziert werden.

Stammzellapherese nach dem letzten Zyklus R-DHAP.

ASCT Konditionierung (innerhalb von 1 Woche nach "End of Induction" Viste):

THAM oder BEAM Stratifizierung pro Zentrum vor Start der Studienaktivierung der Prüfstelle.

THAM:

TBI 10 Gy	D -7 bis -5
Ara-C 2x 1,5 g/m ² q12h	D -4, -3 IV 30 min
Melphalan 140 mg/m ²	D -2 IV 1h

oder

BEAM:

BCNU 300 mg/m ²	D -7, IV 1h
Etoposide 2x 100 mg/m ² q12h	D -6 bis -3 IV 1 h
Cytarabine 2x 200 mg/m ² q12h	D -6 bis -3 IV 30 min
Melphalan 140 mg/m ²	D -2 IV 1h

Eventuell ist die Verfügbarkeit von BCNU in einigen Zentren nicht durchgehend gewährleistet.
Basierend auf der Grundlage eines retrospektiven EBMT Vergleichs, kann in solchen Einzelfällen TEAM
(Thiotepa 5 mg / kg 2x täglich an D-7) anstatt BCNU in Betracht gezogen werden.

Abhängig von nationalen Leitlinien kann eine Rituximab-Erhaltungstherapie in allen 3 Studienarmen
hinzugefügt werden (Protokoll 7.2.7)

Experimenteller Arm A+I Abwechselnd 3 Zyklen R-CHOP+Ibrutinib / 3 Zyklen R-DHAP Induktion, gefolgt von ASCT (THAM oder BEAM) und anschließend 2 Jahre Ibrutinib-Erhaltung

Induktion: Abwechselnd 3 x R-CHOP / 3 x R-DHAP, alle 21 Tage plus orales Ibrutinib in Zyklus 1,3,5; Tag 1 bis 19

Aufgrund fehlender publizierter Daten wird Ibrutinib nur in den Zyklen 1,3 und 5 mit R-CHOP und nicht in der Kombination mit R-DHAP angewandt.

<u>R-CHOP (Zyklus 1,3,5):</u>		<u>R-DHAP (Zyklus 2,4,6):</u>	
Rituximab 375 mg/m ²	D0 oder 1 I.V.	Dexamethasone 40 mg	D 1-4 oral oder I.V.
Cyclophosphamide 750 mg/ m ²	D 1 I.V.	Rituximab 375 mg/m ²	D 0 oder 1 I.V.
Doxorubicin 50 mg/ m ²	D 1 I.V.	Ara-C 2x 2 g/m ² q12h	D 2 I.V. 3 h
Vincristine 1,4 mg/m ² (max 2mg)	D 1 I.V.	Cisplatin 100 mg/ m ²	D1 I.V. 24h
Predniso(lo)n oder 100mg	D 1-5 oral	(alternativ Oxaliplatin 130 mg/ m ²)	D1 I.V.)
Ibrutinib 560mg	D1-19 oral	G-CSF 5µg / kg	D6 täglich SC*

* G-CSF verpflichtend in R-DHAP ab D6 täglich 5µg/kg bis zum Wiederanstieg der WBC > 2.5 G/l
Alternativ kann einmal an D6 Pegfilgrastim appliziert werden.

Stammzellapherese nach dem letzten Zyklus R-DHAP.

ASCT Konditionierung (innerhalb von 1 Woche nach “End of Induction” Visite):

THAM oder BEAM Stratifizierung pro Zentrum vor Start der Studienaktivierung der Prüfstelle.

THAM:

TBI 10 Gy	D -7 bis -5
Ara-C 2x 1,5 g/m ² q12h	D -4, -3 IV 30 min
Melphalan 140 mg/m ² oder	D -2 IV 1h

BEAM:

BCNU 300 mg/m ²	D -7, IV 1h
Etoposide 2x 100 mg/m ² q12h	D -6 bis -3 IV 1 h
Cytarabine 2x 200 mg/m ² q12h	D -6 bis -3 IV 30 min
Melphalan 140 mg/m ²	D -2 IV 1h

Eventuell ist die Verfügbarkeit von BCNU in einigen Zentren nicht durchgehend gewährleistet.
Basierend auf der Grundlage eines retrospektiven EBMT Vergleichs, kann in solchen Einzelfällen TEAM (Thiotepa 5 mg / kg 2x täglich an D-7) anstatt BCNU in Betracht gezogen werden.

Ibrutinib-Erhaltung: Ibrutinib 560 mg (täglich, oral) für 2 Jahre, siehe oben

Abhängig von nationalen Leitlinien kann eine Rituximab-Erhaltungstherapie in allen 3 Studienarmen hinzugefügt werden (siehe Protokoll 7.2.7)

Experimenteller Arm I
Abwechselnd 3 Zyklen R-CHOP+Ibrutinib / 3 Zyklen R-DHAP Induktion, gefolgt von 2 Jahren Ibrutinib-Erhaltung

Induktion: Abwechselnd 3 x R-CHOP / 3 x R-DHAP, jeweils 21 Tage
plus oral Ibrutinib in Zyklus 1,3,5; Tag 1 bis 19

Aufgrund fehlender publizierter Daten wird Ibrutinib nur in den Zyklen 1,3 und 5 mit R-CHOP und nicht in der Kombination mit R-DHAP angewandt.

<u>R-CHOP (Zyklus 1,3,5):</u>		<u>R-DHAP (Zyklus 2,4,6):</u>	
Rituximab 375 mg/m ²	D 0 oder 1 I.V.	Dexamethasone 40 mg	D 1-4 oral oder I.V.
Cyclophosphamide 750 mg/ m ²	D 1 I.V.	Rituximab 375 mg/m ²	D 0 oder 1 I.V.
Doxorubicin 50 mg/ m ²	D 1 I.V.	Ara-C 2x 2 g/m ² q12h	D 2 I.V. 3 h
Vincristine 1,4 mg/m ² (max 2mg)	D 1 I.V.	Cisplatin 100 mg/ m ²	D1 I.V. 24h
Predniso(lo)ne 100 mg	D 1-5 oral	(alternativ Oxaliplatin 130 mg/ m ²)	D1 I.V.)
		G-CSF 5µg / kg	D6 täglich SC*
Ibrutinib 560mg	D1-19 oral		

* G-CSF verpflichtend in R-DHAP ab D6 täglich 5µg/kg bis zum Wiederanstieg der WBC > 2.5 G/l
Alternativ kann einmal an D6 Pegfilgrastim appliziert werden.

Da in diesem Arm keine ASCT geplant ist, ist auch eine Stammzellapherese nicht geplant, kann aber je nach lokalen Standards fakultativ durchgeführt werden.

Ibrutinib-Erhaltung: Ibrutinib 560 mg (täglich, oral) für 2 Jahre, siehe oben

Abhängig von nationalen Leitlinien kann eine Rituximab-Erhaltungstherapie in allen 3 Studienarmen hinzugefügt werden (siehe Protokoll 7.2.7)

Date Management	Studiendaten sind per sicherer Datenübertragung durch das Prüfzentrum in das eCRF zu erfassen.												
Bewertung der													
- Wirksamkeit	Response assessments nach 4 Zyklen Induktion (Midterm-Staging), nach der Induktion (End of Induction-Staging), 6 Wochen nach "End of Enduction-Staging", danach halbjährlich für zwei Jahre und anschließend jährlich bis zur Progression												
- Sicherheit	Während der Safety run-in Phase, werden 50 Patienten vollständig monitoriert. Wenn keine unerwarteten Toxizitäten beobachtet werden, erfolgt bei nachfolgenden Patienten nur das Monitoring der Patientenaufklärung und -Einwilligung, Grad III / IV-Toxizitäten, SAEs und Remissionsstatus.												
Statistische Methoden													
- Statistische Tests	<p>Drei paarweise, einseitige statistische Hypothesentests werden unter Verwendung der log-rank-Statistik für die Analyse des FFS durchgeführt. Die Bewertung wird auf Basis der Intention-To-Treatment Population durchgeführt. Die Hypothesen sind folgend beschrieben:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">FFS Vergleich</th> <th style="text-align: left;">Null Hypothesis</th> <th style="text-align: left;">Alternative Hypothesis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A vs. I</td> <td>A nicht überlegen I</td> <td>A überlegen I</td> </tr> <tr> <td>A+I vs. A</td> <td>A+I nicht überlegen A</td> <td>A+I überlegen A</td> </tr> <tr> <td>A+I vs. I</td> <td>A+I nicht überlegen I</td> <td>A+I überlegen I</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für jeden paarweisen Test wird ein lokales Signifikanzniveau von 0,05 / 3 zu Grunde gelegt, so dass ein globales Signifikanzniveau von 5% aufrechterhalten werden kann (Bonferroni-Korrektur für multiple Tests). Die Studie wurde so geplant, dass eine 16 prozentige Überlegenheit von A im Vergleich zu I im FFS nach 5 Jahren (64,8% vs. 48,5%, hazard ratio 0,60) mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% nachgewiesen werden kann.</p> <p>Diese Unterschiede beruhen auf der klinischen Vorgabe, dass nur ein wesentlicher Nutzen (> 15% Unterschied im FFS nach 5 Jahren), die Anwendung einer myeloablativen Konsolidierung mit potentiellen Spättoxizitäten rechtfertigt.</p> <p>Es ist ebenfalls geplant, die Überlegenheit von A + I vs. A und A + I vs. I von 12% nach 5 Jahren (77,1% vs. 64,8% failure free, hazard-ratio 0,60) mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 90% nachweisen zu können.</p>	FFS Vergleich	Null Hypothesis	Alternative Hypothesis	A vs. I	A nicht überlegen I	A überlegen I	A+I vs. A	A+I nicht überlegen A	A+I überlegen A	A+I vs. I	A+I nicht überlegen I	A+I überlegen I
FFS Vergleich	Null Hypothesis	Alternative Hypothesis											
A vs. I	A nicht überlegen I	A überlegen I											
A+I vs. A	A+I nicht überlegen A	A+I überlegen A											
A+I vs. I	A+I nicht überlegen I	A+I überlegen I											
- Interim Analysen und Abbruchregeln (early stopping rules)	Regelmäßige, vorgeplante Interim Analysen werden für jeden paarweisen Vergleich halbjährlich durchgeführt. In den Interim Analysen wird das „multiple testing correction“-Prinzip unter Verwendung des „truncated sequential probability ratio“-Tests (Whitehead, 1985) durchgeführt.												

	<p>Wenn das statistische Monitoring eine Überlegenheit von A im Vergleich zu I aufzeigt, wird die Zuweisung in den Studienarm Arm I vorzeitig geschlossen werden, und der Vergleich von A + I vs. A wird bis zum Vorliegen eines Ergebnisses fortgesetzt.</p> <p>Wenn die wahre hazard ratio von A vs. I <u>0,60</u> , <u>0,53</u> oder <u>0,46</u> beträgt, wird die mediane Dauer bis zum Ergebnis / zur Entscheidung einer Überlegenheit von A vs. I <u>5,0</u>, <u>4,0</u> oder <u>3,25</u> Jahre betragen.</p> <p>Wenn das statistische Monitoring einen Vorteil für die Null Hypothese von A im Vergleich zu I aufzeigt, wird die Zuweisung in den Studienarm Arm A vorzeitig geschlossen werden, und der Vergleich von A + I vs. I wird bis zum Vorliegen eines Ergebnisses fortgesetzt.</p> <p>Wenn das wahre hazard ratio von A vs. I <u>1,0</u> , <u>1,29</u> oder <u>1,67</u> beträgt, wird die mediane Dauer bis zum Ergebnis / zur Entscheidung einer Überlegenheit von A vs. I <u>4,75</u>, <u>3,75</u> oder <u>3,5</u> Jahre betragen.</p> <p>Wenn die wahre hazard ratio von A vs. I <u>1,0</u> und von A+I vs. A <u>0,6</u> ist, wird die mediane Studiendauer bis 6,5 Jahre betragen. Die maximale Studiendauer wird 10 Jahre betragen (5 Jahre Rekrutierung und 5 Jahre Follow-up).</p>																																				
<p>– Entscheidung für neuen Therapiestandard</p>	<p>Auf Basis der Ergebnisse der drei paarweisen statistischen Tests, wird die formelle Entscheidung für den neuen Standard nach folgendem Verfahren erfolgen:</p> <table border="1" data-bbox="638 1254 1428 2072"> <thead> <tr> <th>Test FFS A vs. I</th> <th>Test FFS A+I vs. A</th> <th>Test FFS A+I vs. I</th> <th>Künftiger Standard</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A nicht signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I nicht signifikant überlegen vs. A</td> <td>A+I nicht signifikant überlegen vs. I</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>A nicht signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I signifikant überlegen vs. A</td> <td>A+I nicht signifikant überlegen vs. I</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>A nicht signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I nicht signifikant überlegen vs. A</td> <td>A+I signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I</td> </tr> <tr> <td>A nicht signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I signifikant überlegen vs. A</td> <td>A+I signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I</td> </tr> <tr> <td>A signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I nicht signifikant überlegen vs. A</td> <td>A+I nicht signifikant überlegen vs. I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>A signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I signifikant überlegen vs. A</td> <td>A+I nicht signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I</td> </tr> <tr> <td>A signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I nicht signifikant überlegen vs. A</td> <td>A+I signifikant überlegen vs. I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>A signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I signifikant überlegen vs. A</td> <td>A+I signifikant überlegen vs. I</td> <td>A+I</td> </tr> </tbody> </table>	Test FFS A vs. I	Test FFS A+I vs. A	Test FFS A+I vs. I	Künftiger Standard	A nicht signifikant überlegen vs. I	A+I nicht signifikant überlegen vs. A	A+I nicht signifikant überlegen vs. I	I	A nicht signifikant überlegen vs. I	A+I signifikant überlegen vs. A	A+I nicht signifikant überlegen vs. I	I	A nicht signifikant überlegen vs. I	A+I nicht signifikant überlegen vs. A	A+I signifikant überlegen vs. I	A+I	A nicht signifikant überlegen vs. I	A+I signifikant überlegen vs. A	A+I signifikant überlegen vs. I	A+I	A signifikant überlegen vs. I	A+I nicht signifikant überlegen vs. A	A+I nicht signifikant überlegen vs. I	A	A signifikant überlegen vs. I	A+I signifikant überlegen vs. A	A+I nicht signifikant überlegen vs. I	A+I	A signifikant überlegen vs. I	A+I nicht signifikant überlegen vs. A	A+I signifikant überlegen vs. I	A	A signifikant überlegen vs. I	A+I signifikant überlegen vs. A	A+I signifikant überlegen vs. I	A+I
Test FFS A vs. I	Test FFS A+I vs. A	Test FFS A+I vs. I	Künftiger Standard																																		
A nicht signifikant überlegen vs. I	A+I nicht signifikant überlegen vs. A	A+I nicht signifikant überlegen vs. I	I																																		
A nicht signifikant überlegen vs. I	A+I signifikant überlegen vs. A	A+I nicht signifikant überlegen vs. I	I																																		
A nicht signifikant überlegen vs. I	A+I nicht signifikant überlegen vs. A	A+I signifikant überlegen vs. I	A+I																																		
A nicht signifikant überlegen vs. I	A+I signifikant überlegen vs. A	A+I signifikant überlegen vs. I	A+I																																		
A signifikant überlegen vs. I	A+I nicht signifikant überlegen vs. A	A+I nicht signifikant überlegen vs. I	A																																		
A signifikant überlegen vs. I	A+I signifikant überlegen vs. A	A+I nicht signifikant überlegen vs. I	A+I																																		
A signifikant überlegen vs. I	A+I nicht signifikant überlegen vs. A	A+I signifikant überlegen vs. I	A																																		
A signifikant überlegen vs. I	A+I signifikant überlegen vs. A	A+I signifikant überlegen vs. I	A+I																																		



	<p>Die finale Entscheidung für einen neuen Therapiestandard wird unter Einbeziehung aller verfügbaren klinischen Daten zu diesem Zeitpunkt auf dieser formalen Strategie basieren.</p>
--	--

Figure 1+2: Flow-Charts

