Eficacia de alternar la inmunoquimioterapia de R-CHOP + R HAD versus sólo R-CHOP, seguido de un tratamiento de mantenimiento de lenalidomida con rituximab versus sólo rituximab en pacientes con 60 o más años con linfoma de células del manto

Estado	**Tipo de Participantes**	**Rangos de Edad**
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	633
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Sin resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia	NO

Información

Identificador
2012-002542-20

Cod. Protocolo
MCL-R2Elderly

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
Linfoma

Título Científico
Eficacia de alternar la inmunoquimioterapia de R-CHOP + R HAD versus sólo R-CHOP, seguido de un tratamiento de mantenimiento de lenalidomida con rituximab versus sólo rituximab en pacientes con 60 o más años con linfoma de células del manto

Justificación

Todos los tratamientos del estudio han demostrado su eficacia en el tratamiento de LCM. Se espera que los pacientes alcanzarán una alta tasa de respuesta en cada uno de los brazos de inducción, que consta de 8 cursos de RCHOP o alternando 3 cursos de R-CHOP y 3 cursos de HAD-R.
Se espera que la inducción con la alternancia de 3 cursos de RCHOP y 3 cursos de RHAD mejorará el resultado. Para la terapia de mantenimiento, en los pacientes que inicialmente alcanzaron por lo menos una respuesta parcial a la inducción, se espera que la adición de lenalidomida al mantenimiento con Rituximab estándard beneficiará a los pacientes en términos de SLP. Es posible que algunos pacientes no alcancen una respuesta clínica con el tratamiento del estudio y requieran otro tratamiento fuera de este protocolo.
En total, en esta población de pacientes de 60 años o más con LCM, se espera que el beneficio de este programa de tratamiento sea superior a los potenciales efectos tóxicos a corto y largo plazo. Este estudio ayudará a adquirir conocimientos acerca de esta estrategia de tratamiento innovadora en pacientes con LCM basado en las nuevas estrategias de inducción y mantenimiento.

Objetivo Principal

Evaluar si la adición de lenalidomida a rituximab de mantenimiento mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con el mantenimiento con rituximab estándar después de la respuesta a la quimioterapia de inducción en pacientes con 60 o más años con linfoma de células del manto no aptos para el trasplante autólogo de células madre.

Variables de Evaluación Primaria

Supervivencia libre de progresión (SLP)

Momentos temporales de evaluación primaria

Desde la aleatorización por mantenimiento hasta la progresión o muerte por cualquier causa.
La evaluación del tumor (examen clínico, pruebas de laboratorio, tomografía computarizada, examen de la médula ósea) se realizará al inicio, al final de la inducción y de mantenimiento y cada 6 meses durante el mantenimiento y el período de seguimiento.

Objetivo Secundario

-Comparar la eficacia y la seguridad de los regímenes de mantenimiento en términos de criterios de valoración secundarios.
- Evaluar si la introducción de citarabina en la inducción mejora el resultado clínico en comparación con el estándar R-CHOP en pacientes con 60 o más años con linfoma de células del manto no aptos para el trasplante autólogo de células madre.

Variables de Evaluación Secundaria

• Tiempo hasta el evento:

-Supervivencia global desde la aleatorización en la fase de inducción hasta la muerte por cualquier causa.
- Supervivencia global desde la aleatorización en la fase de mantenimiento hasta la muerte por cualquier causa.
-Tiempo hasta el fracaso del tratamiento, progresión libre de enfermedad desde la aleatorización a la fase de inducción, duración de la remisión.
• Conversión de RP/RCu a RC y de RP a RCu durante el mantenimiento.
• Niveles de enfermedad mínima residual (EMR) en sangre periférica y médula ósea a mitad de período y al final de la inducción, después de uno y dos años desde el final de la inducción y durante el seguimiento hasta la progresión o 2,5 años de seguimiento, lo que ocurra primero.
• Tasas de respuesta completa y global (en base a criterios Cheson 1999) a mitad de período y final de la inducción.Seguridad de acuerdo con el NCI CTCAE (v 4.0).
• Tasas de tumores malignos primarios secundarios después de lenalidomida vs no lenalidomida.
• Exploratorio: Evaluación de la respuesta de acuerdo a criterios Cheson 2007 incluyendo la evaluación FDG-PET.

Momentos temporales de evaluación secundaria

- Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador: desde la aleatorización para el mantenimiento
- Supervivencia global desde la primera aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.
- Tasas de remisión, tiempo hasta el fracaso del tratamiento, duración de la remisión en toda la duración del estudio.
- Niveles de enfermedad mínima residual (EMR): al final de la inducción, después de uno y dos años de mantenimiento.
- Seguridad de acuerdo con el NCI CTCAE (v 4.0) en toda la duración del estudio.
- Conversión de RP/RCu a RC y de RP a RCu durante el mantenimiento.
- Tasas de tumores malignos secundarios después de lenalidomida vs. no lenalidomida: después de iniciar el tratamiento de mantenimiento

Criterios de Inclusión

- HIP+CI firmado - Linfoma de células del manto demostrado por biopsia, según la clasificación de la OMS, incluyendo la evidencia de sobreexpresión de la ciclina D1 o la translocación t(11;14)(q13;q32) >= 60 años y no elegible para trasplante autólogo - Estadio Ann Arbor II-IV - Sujetos no tratados previamente (excepto para los pacientes aleatorizados directamente para el tratamiento de mantenimiento que recibirán 8 R-CHOP antes de entrar en el ensayo) - ECOG <= 2 - Los pacientes varones deberán: - estar de acuerdo en usar preservativo durante el contacto sexual con una mujer en edad fértil, incluso si se han sometido a una vasectomía, durante todo el tratamiento con lenalidomida - estar de acuerdo a no donar semen durante el tratamiento con lenalidomida. - Todos los pacientes deberán: - tener conocimiento de que la lenalidomida podría tener un potencial riesgo teratógeno. - estar de acuerdo en abstenerse de donar sangre mientras estén tomando la terapia con lenalidomida - comprometerse a no compartir la medicación del estudio con otra persona. - ser asesorados sobre las precauciones y los riesgos de la exposición del feto durante el embarazo Criterios adicionales para la aleatorización en la fase de mantenimiento: - RC, RCu o RP después del tratamiento de inducción, determinado según criterios Cheson 1999 por el investigador. - Durante el período de experimentación de 6 meses a contar desde la fecha del primer paciente aleatorizado en el ensayo: en el caso de aleatorización directa en la fase de mantenimiento, el paciente debe haber sido tratado en la primera línea por 6-8 ciclos de R-CHOP.

Criterios de Exclusión

• Mujer de edad fértil (sin menopausia natural durante al menos 24 meses consecutivos, una histerectomía u ooforectomía bilateral) • Cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio, si no están relacionadas con el linfoma: - Recuento de neutrófilos absolutos (RNA) <1,000 / mm3 (1.0 x 109 / L) si no resulta de una infiltración de MO - Recuento de plaquetas <75.000 / mm3 (75 x 109 / l) si no resulta de una infiltración de MO - Suero aspartato

transaminasa (AST / SGOT) o alanina transaminasa (ALT / SGPT)> 3,0 veces el límite superior normal (LSN) - Suero de bilirrubina total> 1,5 LSN (excepto si se debe al síndrome de Gilbert) • Aclaramiento de creatinina calculado (fórmula de Cockcroft-Gault o MDRD) <30 mL / min. • Implicación del sistema nervioso central por el linfoma • Contraindicaciones para la profilaxis medicamentosa de la trombosis venosa profunda para los pacientes con alto riesgo de trombosis venosa profunda • Antecedentes de enfermedades malignas diferentes a LCM a menos que el sujeto haya estado libre de la enfermedad durante >= 5 años (Excepciones: carcinoma de células basales o escamosas de la piel, el carcinoma in situ del cuello uterino o de mama, hallazgo histológico casual de cáncer de próstata (estadio TNM de T1a o T1b)). • Cualquier condición médica grave, anomalías de laboratorio o enfermedad psiquiátrica que impida que el paciente reciba la medicación del estudio según lo planeado. • Función cardiaca pobre (FEVI <50%) en el ecocardiograma • Seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, prueba obligatoria) • La seropositividad para la hepatitis C (VHC, prueba obligatoria), • Infección viral activa con el virus de la hepatitis B (VHB, prueba obligatoria): - HBsAg positivo - HBsAg negativo, anti-HBs positivo y anti-HBc positivo A los pacientes que hayan sufrido con anterioridad Hepatitis B se les debe tratar con profilaxis antiviral y monitorizar el HBV DNA. Nota: Serán elegibles los pacientes HBsAg negativo, anti-HBs positivo y/o anti-HBc positivo pero DNA viral negativo. • Enfermedad no controlada, incluyendo, pero no limitado a: - La infección activa que requiere antibióticos parenterales - Diabetes mellitus no controlada -Insuficiencia cardíaca congestiva crónica sintomática (NYHA Clase III o IV). -Angina de pecho inestable, angioplastia, colocación de stent, o infarto de miocardio dentro de los últimos 6 meses -Arritmia cardiaca clínicamente significativa que es sintomática o requiere tratamiento, o taquicardia ventricular sostenida asintomática. • Antes >= Grado 3 hipersensibilidad alérgica a la talidomida. • Antes >= Grado 3 erupción o cualquier erupción descamativa (ampollas) mientras está tomando talidomida. • Sujetos con neuropatía >= Grado 2 • Reactividad conocida a anticuerpo anti-murino (HAMA) reactividad o hipersensibilidad conocida a los anticuerpos murinos • Uso previo de lenalidomida. • Participación en otro ensayo clínico dentro de tres semanas antes de la aleatorización en este estudio.

Calendario

(Última actualización: 28/02/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
07/05/2015	No aportado	13/09/2016	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
05/12/2019	No aportado	No aportado	29/01/2025	No aportado

Promotor

LYSARC Francia

LYSARC - Centre Hospitalier Lyon-Sud Secteur Sainte Eugénie - Pavillon 6D 69495 PIERRE-BÉNITE Cedex

Contact Person

Vall Hebron Hospital - Andrés López

0034 93 4893000

NA

Monetary support: Hoffmann La Roche|Celgene|

Tipo de promotor: No comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Vall d Hebron

Passeig de la Vall d.Hebron, 119-129 - Edificio Materno-Infantil, planta 13 08035 Barcelona

ceic@vhir.org

934894010

Centros

Cerrado (30/11/2022)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

PAMPLONA/IRUÑA

NAVARRA

Cerrado (29/01/2025)

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Cerrado (29/01/2025)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

VALENCIA

VALENCIA

Cerrado (30/09/2022)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

MADRID

MADRID

Cerrado (29/01/2025)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA

CÁCERES

CÁCERES

Cerrado (29/01/2025)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Cerrado (25/10/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

OVIEDO

ASTURIAS

Cerrado (29/01/2025)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Cerrado (29/09/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN (*)

ALCORCÓN

MADRID

No iniciado (13/06/2016)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

MAJADAHONDA

MADRID

Cerrado (29/01/2025)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

MADRID

MADRID

No iniciado (13/06/2016)

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

Cerrado (29/01/2025)

Institut Catala D'oncologia

BADALONA

BARCELONA

Medicamentos

Revlimid 15 mg
Cápsula*

-

Principios Activos: LENALIDOMIDE|

Experimental

MabThera
Solución inyectable y para perfusión

Código ATC: L01XC02 - RITUXIMAB
Principios Activos: RITUXIMAB|

Experimental

Revlimid 10 mg
Cápsula*

-

Principios Activos: LENALIDOMIDE|

Experimental

Revlimid 5 mg
Cápsula*

-

Principios Activos: LENALIDOMIDE|

Experimental

Sin resultados

Efficacy of therapy consisting of R-CHOP + R-HAD versus R-CHOP alone, followed by maintenance therapy consisting of lenalidomide + rituximab versus rituximab alone for older patients with mantle cell lymphoma

State	**Type of participants**	**Age Ranges**
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	633
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
No results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness	NO

Information

Identifier
2012-002542-20

Protocol Code
MCL-R2Elderly

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
Lymphoma

Scientific Title
Efficacy of alternating immunochemotherapy consisting of R-CHOP + R-HAD versus R-CHOP alone, followed by maintenance therapy consisting of additional lenalidomide with rituximab versus rituximab alone for older patients with mantle cell lymphoma

Rationale

All study treatments have proven their efficacy in the treatment of MCL. It is expected that patients will achieve a high response rate in each of the induction arms consisting of 8 courses of R-CHOP or alternating 3 courses of R-CHOP and 3 courses of R-HAD. It is hoped that induction with alternating 3 courses of RCHOP and 3 courses of RHAD will improve the outcome. For the maintenance therapy, in patients who initially reach at least a partial response to induction, it is hoped that adding lenalidomide to standard Rituximab maintenance will be beneficial to the patients in term of PFS. It is possible that some patients may not reach a clinical response with the study treatment and will require other treatment outside this protocol.
Altogether, in this elderly MCL patient¿s population, the benefit of this treatment program is expected to be superior to the potential short and long term toxicities. This study will help gain knowledge about this innovative treatment strategy in MCL based on new induction and maintenance strategies.

Main Objective

The primary objective of the trial is to evaluate whether the addition of lenalidomide to standard rituximab-maintenance improves progression free survival (PFS) compared to standard rituximab maintenance after response to induction chemotherapy in older patients with mantle cell lymphoma not suitable for autologous stem cell transplantation

Primary Endpoints

progression free survival (PFS).

Temporary moments of secondary assessment

From randomization for maintenance to progression or death from any cause.
Tumor assessment (clinical examination, laboratory tests, CT scan, bone marrow examination) will be performed at baseline, at the end of induction and of maintenance and every 6 months during maintenance and follow-up period.

Secondary Objective

The secondary efficacy objectives are:
- to compare efficacy and safety of the maintenance regimens in terms of secondary endpoints
- to evaluate whether the introduction of cytarabine into induction improves clinical outcome compared to standard R-CHOP in older patients with mantle cell lymphoma not suitable for autologous stem cell transplantation

Secondary Endpoints

• Time to event :
- overall survival from induction randomization to death from any cause
- overall survival from maintenance randomization to death from any cause
- time to treatment failure, progression-free survival from induction randomization, remission duration
• PR/CRu to CR and PR to CRu conversion during maintenance

•Minimal residual disease (MRD) status and levels in peripheral blood and bone marrow at midterm and at the end of induction, after one and two years of maintenance from end of induction and during follow-up until progression or up to 2.5 years of follow-up whichever comes first.
• complete and overall response rates (based on Cheson 1999 criteria) at midterm and end of induction
• safety according to NCI CTCAE (v 4.0)
• secondary primary malignancies rates after lenalidomide vs. No lenalidomide
• Exploratory : response assessment according to Cheson 2007 criteria including FDG-PET evaluation

Temporary moments of secondary assessment

- investigator-assessed progression free survival: from randomization for maintenance
- overall survival: from first randomization to death from any cause
- remission rates, time to treatment failure, remission duration: all duration of the study
- minimal residual disease (MRD) levels: at end of induction, after one and two years of maintenance
- safety according to NCI CTCAE (v 4.0): all duration of the study
- PR to CR conversion: during maintenance
- the rates of secondary neoplasias after lenalidomide vs. no lenalidomide: after starting maintenance treatment

Inclusion criteria

- signed informed consent form - Biopsy-proven mantle cell lymphoma according to WHO classification, including evidence of cyclin D1 overexpression or the translocation t(11;14)(q13;q32). >= 60 years of age and ineligible for autologous transplant - Ann Arbor stage II-IV - previously untreated - ECOG performance status <= 2 - Male subjects must: - agree to use a condom during sexual contact with a woman of childbearing potential, even if they have had a vasectomy, throughout lenalidomide/placebo therapy - agree to not donate semen during lenalidomide therapy. -All subjects must: - have an understanding that the lenalidomide could have a potential teratogenic risk. - agree to abstain from donating blood while taking lenalidomide therapy - agree not to share study medication with another person. - be counseled about pregnancy precautions and risks of fetal exposure. - Additional criteria for randomization in maintenance phase : - CR, CRu or PR after induction treatment, determined as per Cheson 1999 criteria by investigator - During the run-in period of 6 months starting from the date of the first patient randomized in the trial: in case of direct randomization into maintenance phase, patient must have been treated in first line by 6-8 cycles of R-CHOP. To be randomized for maintenance, the patient must satisfy all inclusion criteria for randomization 1 and the following additional criteria: - CR, CRu or PR after induction treatment, determined as per Cheson 1999 criteria (see Appendix G, {20} by investigator even for patients enrolled during the run-in phase. - During the run-in period of 6 months starting from the date of the first randomization in the trial: in case of direct randomization into maintenance phase, patient must have been treated in first line by 6-8 cycles of R-CHOP

Exclusion criteria

Female of child-bearing potential (without natural menopause for at least 24 consecutive months, a hysterectomy or bilateral oophorectomy) • Any of the following laboratory abnormalities, if not related to lymphoma: - Absolute neutrophils count (ANC) <1,000 /mm3 (1.0 x 109/L) if not result of a BM infiltration. - Platelet counts < 75,000/mm3 (75 x 109/L) if not result of a BM infiltration. - Serum aspartate transaminase (AST/SGOT) or alanine transaminase (ALT/SGPT) >3.0 x upper limit of normal (ULN). - Serum total bilirubin > 1.5 ULN (except if due to Gilbert's syndrome) • Calculated creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula or MDRD) < 30 mL /min. • Central nervous system involvement by lymphoma • Contraindication for medicamentous DVT prophylaxis for patients at high risk for DVT • Prior history of malignancies other than MCL unless the subject has been free of the disease for >= 5 years (Exceptions: Basal or squamous cell carcinoma of the skin, Carcinoma in situ of the cervix or of the breast, Incidental histologic finding of prostate cancer (TNM stage of T1a or T1b). • Any serious medical condition, laboratory

abnormality, or psychiatric illness that would prevent the patient to receive the study medication as planned. • Poor cardiac function (LVEF < 50%) on echocardiography • Seropositivity for human immunodeficiency virus (HIV, mandatory test) Seropositivity for hepatitis C virus (HCV, mandatory test), Active viral infection with hepatitis B virus (HBV, mandatory test): - HBsAg positive - HBsAg negative, anti-HBs positive and anti-HBc positive Patients with prior Hepatitis B must be given antiviral prophylaxis and HBV DNA monitored Note: Patients who are HBsAg negative, anti-HBs positive and/or anti-HBc positive but viral DNA negative are eligible. • Uncontrolled illness including, but not limited to: - Active infection requiring parenteral antibiotics - Uncontrolled diabetes mellitus - Chronic symptomatic congestive heart failure (Class NYHA III or IV). - Unstable angina pectoris, angioplasty, stenting, or myocardial infarction within 6 months - Clinically significant cardiac arrhythmia that is symptomatic or requires treatment, or asymptomatic sustained ventricular tachycardia. • Prior >= Grade 3 allergic hypersensitivity to thalidomide. • Prior >= Grade 3 rash or any desquamating (blistering) rash while taking thalidomide. • Subjects with >= Grade 2 neuropathy. • Known anti-murine antibody (HAMA) reactivity or known hypersensitivity to murine antibodies • Prior use of lenalidomide. • Participation in another clinical trial within three weeks before randomization in this study.

Calendar

(Last Update: 28/02/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
07/05/2015	Not aported	13/09/2016	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
05/12/2019	Not aported	Not aported	29/01/2025	Not aported

Sponsor

LYSARC Francia

LYSARC - Centre Hospitalier Lyon-Sud Secteur Sainte Eugénie - Pavillon 6D 69495 PIERRE-BÉNITE Cedex

Contact Person

Vall Hebron Hospital - Andrés López

0034 93 4893000

NA

Monetary support: Hoffmann La Roche|Celgene|

Sponsor type: No commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Vall d Hebron

Passeig de la Vall d.Hebron, 119-129 - Edificio Materno-Infantil, planta 13 08035 Barcelona

ceic@vhir.org

934894010

Sites

Closed (30/11/2022)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

PAMPLONA/IRUÑA

NAVARRA

Closed (29/01/2025)

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Closed (29/01/2025)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

VALENCIA

VALENCIA

Closed (30/09/2022)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

MADRID

MADRID

Closed (29/01/2025)

HOSPITAL SAN PEDRO DE ALCANTARA

CÁCERES

CÁCERES

Closed (29/01/2025)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

BARCELONA

BARCELONA

Closed (25/10/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

OVIEDO

ASTURIAS

Closed (29/01/2025)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

SALAMANCA

SALAMANCA

Closed (29/09/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN (*)

ALCORCÓN

MADRID

not initialized (13/06/2016)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

MAJADAHONDA

MADRID

Closed (29/01/2025)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

MADRID

MADRID

not initialized (13/06/2016)

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

SEVILLA

SEVILLA

Closed (29/01/2025)

Institut Catala D'oncologia

BADALONA

BARCELONA

Medication

Revlimid 15 mg
Cápsula*

-

Active Principles: LENALIDOMIDE|

Experimental

MabThera
Solución inyectable y para perfusión

ATC code: L01XC02 - RITUXIMAB

Active Principles: RITUXIMAB|

Experimental

Revlimid 10 mg
Cápsula*

-

Active Principles: LENALIDOMIDE|

Experimental

Revlimid 5 mg
Cápsula*

-

Active Principles: LENALIDOMIDE|

Experimental

No results