

Achtung: Diese initiale Version berücksichtigt nicht allfällige Protokoll-Amendments!

Zusammenfassung des Studienprotokolls (Synopsis)

Sponsor	SAKK – Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung
Titel der Studie	SAKK 35/14: Rituximab in Kombination mit Ibrutinib oder Placebo in nicht vorbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen follikulären Lymphom mit Therapiebedarf. Eine randomisierte, doppelblinde Phase II Gemeinschaftsstudie der SAKK und NLG.
Kurztitel	SAKK 35/14
Protokoll (Version / Datum)	Version 1.0, 11.05.2015
Studienregistrierung	EudraCT Nr.: 2015-001487-19 SNCTP Nr.: SNCTP000001327 Trials.gov Nr.: NCT02451111
Studienkategorie mit Begründung	<p>Die Studienmedikation (Ibrutinib) ist in der Schweiz für die Behandlung des Mantelzelllymphoms und der chronisch lymphozytären Leukämie zugelassen. Jedoch liegt keine Zulassung für die Behandlung des follikulären Lymphoms (FL) vor. Nach dem Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG) [1] und dessen Bestimmungen ist diese Studie in die Kategorie B einzuordnen.</p>
Klinische Phase	Phase II
Hintergrund Beweggründe und Ziele der Studie	<p>Der Behandlungsansatz beim FL sah bislang entweder ein zunächst abwartendes Beobachten beim asymptomatischen Patienten oder aber monotherapeutische Behandlungen vor, mit dem Ziel, möglichst lange eine gute Lebensqualität zu erhalten.</p> <p>Über die letzten Jahrzehnte erfolgte eine Veränderung der Behandlungsstrategien aufgrund anhaltender Entwicklungen und der Einführung neuartiger Therapieansätze (darunter die Immuntherapie mit Interferon-alpha oder monoklonalen Antikörpern, die Kombination von Immuntherapie mit Chemotherapie sowie die Radioimmuntherapie mit radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern) [2-5].</p> <p>Für die asymptomatischen Patienten, deren Erkrankung sich durch ein fortgeschrittenes Stadium aber eine geringe Tumormasse auszeichnet, haben randomisierte Studien bestätigt, dass eine systemische Behandlung aufgeschoben werden kann bis die Erkrankung symptomatisch wird oder es zu einem Organversagen kommt (was sich im Allgemeinen innerhalb von 2-3 Jahren nach Diagnosestellung ereignete), ohne dass dadurch das Gesamtüberleben beeinträchtigt wird, so dass abwartendes Beobachten lange Zeit eine weithin anerkannte Vorgehensweise blieb [6].</p> <p>Für die symptomatischen Patienten mit fortgeschrittener Tumormasse und Bedarf an einer Erstlinientherapie wurden die Kombinationstherapie bestehend aus Rituximab und Chemotherapie sowie eine möglicherweise anschliessende Rituximab-Erhaltungstherapie in vielen Ländern zum neuen Standard [7, 8].</p> <p>Im Rahmen dieser chemotherapiefreien Strategie ist die klinische Untersuchung von Rituximab-Kombinationen mit anderen Immuntherapien oder mit neuartigen zielgerichteten Substanzen von offensichtlicher Relevanz. Zudem liegen Berichte über vielversprechende Ergebnisse für die Kombination von Rituximab und Lenalidomid vor [9].</p> <p>Die Kombination von Rituximab und Ibrutinib wurde in klinischen Studien untersucht und schien gut verträglich und wirksam zu sein [10]. Da, mit Ibrutinib anscheinend bessere Ergebnisse erzielt werden können wenn es über längere Zeit angewendet wird, wie für die Behandlung der chronisch lymphozytären Leukämie gezeigt werden konnte, wurde die Kombination</p>

	<p>mit Rituximab für den Vergleich mit der dauerhaften monotherapeutischen Anwendung von Rituximab gewählt, die sich bereits in der SAKK-Studie 35/03 als sehr wirksam erwiesen hat [11].</p> <p>Die SAKK hat eine lange Tradition in der chemotherapiefreien Behandlung von FL-Patienten auf der Grundlage von Rituximab. Dies stellt weltweit eine spezielle Situation dar, die eine Zusammenarbeit zwischen wichtigen Partnern für klinische Studien auf diesem Gebiet begründet.</p> <p>Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung mit Ibrutinib und Rituximab in Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom mit Therapiebedarf.</p>
Endpunkte	<p>Der primäre Endpunkt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettansprechen (Complete Response, CR) nach 24 Monaten, ermittelt anhand von PET/CT-Untersuchungen durch die IRR Kommission (IRR=independent response review) <p>Sekundäre Endpunkte der Studie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR nach 30 Monaten, ermittelt anhand von PET/CT-Untersuchungen durch die IRR Kommission • Beurteilung der minimalen residualen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) • Gesamtansprechen (overall response, OR) nach 24 Wochen • Dauer des Komplettansprechens • Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) • Ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS) • Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphomtherapie • Gesamtüberleben • Unerwünschte Ereignisse • Explorative Endpunkte
Studiendesign	<p>Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. (siehe Studiendesign Seite 8)</p>
Ein- und Ausschlusskriterien	<p><u>Haupteinschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch nachgewiesenes follikuläre Lymphom CD20+; Grad 1, 2, 3a; Stadium III + IV; Stadium II nicht geeignet für Radiotherapie; • Tumorproben (Schnitte oder Block) verfügbar für pathologische Prüfung • Bedarf an einer systemischen Therapie • Mindestens eine zweidimensional messbare Läsion mit einem längsten Durchmesser (LDi) ≥ 15 mm in der kontrastmittelverstärkten ^{18}F-FDG PET/CT-Untersuchung • FDG-avide Tumorkläsion in der kontrastmittelverstärkten ^{18}F-FDG PET/CT-Untersuchung • Patienten im Alter von 18-85 Jahren • WHO-Performancestatus 0-2 • Ausreichende Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion • Negativer Schwangerschaftstest • Anwendung einer effektiven Empfängnisverhütungsmethode <p><u>Hauptausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumormasse, die ein schnelles Therapieansprechen erfordert • Bekanntes Lymphom des zentralen Nervensystems • Frühere systemische FL-Therapien

	<ul style="list-style-type: none"> • Grösserer operativer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung • Frühere oder innerhalb von 3 Jahren diagnostizierte begleitende Malignität • Anamnestisch bekannter Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung • Begleiterkrankungen, die eine Gerinnungshemmung mit Ausnahme von niedermolekularem Heparin (low-molecular-weight heparin, LWMH) erfordern • Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen wie unkontrolliertes oder symptomatische Arrhythmien • Anamnestisch bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder aktive Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus oder Hepatitis-B-Virus oder jegliche unkontrollierte aktive systemische Infektion • Begleiterkrankungen, die eine Behandlung mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren erfordern • Gleichzeitige Behandlung mit anderen Prüfmedikamenten oder einer anderen Antikrebstherapie
<p>Messungen und Behandlungen während der Studie</p>	<p><u>Untersuchungen vor der Behandlung:</u></p> <p>Körperliche Untersuchung, Blutuntersuchungen zur Überprüfung hämatologischer Werte und Kontrolle der Nieren- und Leberfunktion, bildgebende Bewertung durch kontrastmittelverstärkte ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchung, Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen, kardiale Ejektionsfraktion, ermittelt durch Echokardiografie oder MUGA-Untersuchung, bei Patienten mit einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte oder einem Alter über 70 Jahren, EKG zum Ausschluss eines Vorhofflimmerns, Knochenmarkuntersuchung, erneute Tumorbiopsie (falls erforderlich)</p> <p><u>Untersuchungen während der Behandlung:</u></p> <p>Körperliche Untersuchung, Blutuntersuchungen zur Überprüfung hämatologischer Werte und Kontrolle der Nieren- und Leberfunktion, bildgebende Bewertung durch kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung nach 12, 24 und 52 Wochen.</p> <p><u>Untersuchungen nach der Behandlung:</u></p> <p>Körperliche Untersuchung, Blutuntersuchungen zur Überprüfung hämatologischer Werte und Kontrolle der Nieren- und Leberfunktion, Bewertung durch kontrastmittelverstärkte ¹⁸F-FDG PET/CT - Untersuchung in Woche 106 (primärer Endpunkt) und Woche 130.</p> <p><u>Optional:</u></p> <p>Bei Patienten, die ihre Einwilligung zur Durchführung translationaler Forschung erklärt haben, werden weitere Blutproben zu Baseline, vor jeder Rituximab-Anwendung während der Induktionstherapie (4), in Woche 106 und im Fall eines Rückfalles genommen.</p> <p>Für den detaillierten Ablauf aller Untersuchungen siehe Tabelle: „Studienablauf - Behandlungen für den Patienten“.</p>
<p>Studienmedikamente</p>	<p>Das Prüfpräparat in dieser Studie ist Ibrutinib/ Placebo und Rituximab.</p> <p>Ibrutinib ist in Form von Kapseln über 24 Monate (104 Wochen) täglich in einer Dosierung von 560 mg (4 x 140 mg Kapseln) immer ungefähr zur gleichen Zeit einzunehmen.</p>

	Rituximab wird wöchentlich in einer Dosis von 375 mg/m ² als 4 Infusionen am Tag 1 der Woche 1, 2, 3 und 4 gegeben und danach in einem 8-Wochen Intervall für 12 weitere Infusionen.
Vergleichs-medikament	Die Vergleichssubstanz in dieser Studie ist ein Placebo. Placebo ist oral als Kapsel für 24 Monate täglich immer ungefähr zur gleichen Zeit einzunehmen (4 Kapseln täglich).
Patientenanzahl	Insgesamt werden 190 Patienten (95 pro Behandlungsarm) eingeschlossen.
Studiendauer	Dauer der Rekrutierung: 2 Jahre Dauer der Prüftherapie (pro Patient): 24 Monate Dauer der Nachuntersuchung: 10 Jahre
Studienablauf	Studienaktivierung (geplant): Q4/2015 Einschluss des ersten Patienten (geplant): Q4/2015 Einschluss des letzten Patienten (geplant): Q4/2017 Letzte Behandlung des letzten Patienten (geplant): Q4/2019 Letzte Visite des letzten Patienten (geplant): Q4/2029
Studienarzt	Emanuele Zucca, MD Servizio Oncologico IOSI CH – 6500 Bellinzona Tel.: +41 91 811 91 47 Fax: +41 91 811 90 44 emanuelezucca@eoc.ch Bjørn Østenstad, MD Oslo University Hospital NO – 0407 Oslo Tel.: +47 92 21 80 77 Bjorn.Ostenstad@ous-hf.no
Studienzentren	Multi-Zenter and multinationale Studie: <ul style="list-style-type: none"> - Zentren (bestätigte Teilnahme): Chur, St. Gallen, Bellinzona (IOSI), Luzern, Basel, Aarau, Baden, Olten, Bruderholz, Liestal, Claraspital, Genf, Inselspital Bern, Thun, Triemlispital Zürich - Länder (noch nicht definitiv bestätigt): Norwegen, Schweden, Finnland, Dänemark, Italien
Statistische Analyse	Die Stichprobengrösse basiert auf dem primären Endpunkt CR nach 24 Monaten, ermittelt durch eine PET/CT-Untersuchung. Mit einem Typ-I-Fehler von 10 % (einseitig), einer Teststärke (Power) von 80 % und unter Annahme einer CR-Rate von 35 % im Monotherapiearm sowie einer CR-Rate von 50 % im Kombinationstherapiearm werden 190 Patienten (95 pro Behandlungsarm) für das Volle-Analyse-Set benötigt. Die beiden Behandlungsarme werden unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells verglichen, wobei der Behandlungsarm die unabhängige Variable und die Stratifikationsfaktoren die Strata darstellen.
GCP Erklärung:	Die Studie wird in Übereinstimmung mit dem Protokoll, unter Einhaltung der aktuellen GCP-Richtlinien, der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki, gemäss ICH-GCP oder ISO EN 14155 (soweit erforderlich) und den nationalen gesetzlichen und regulatorischen Voraussetzungen durchgeführt.

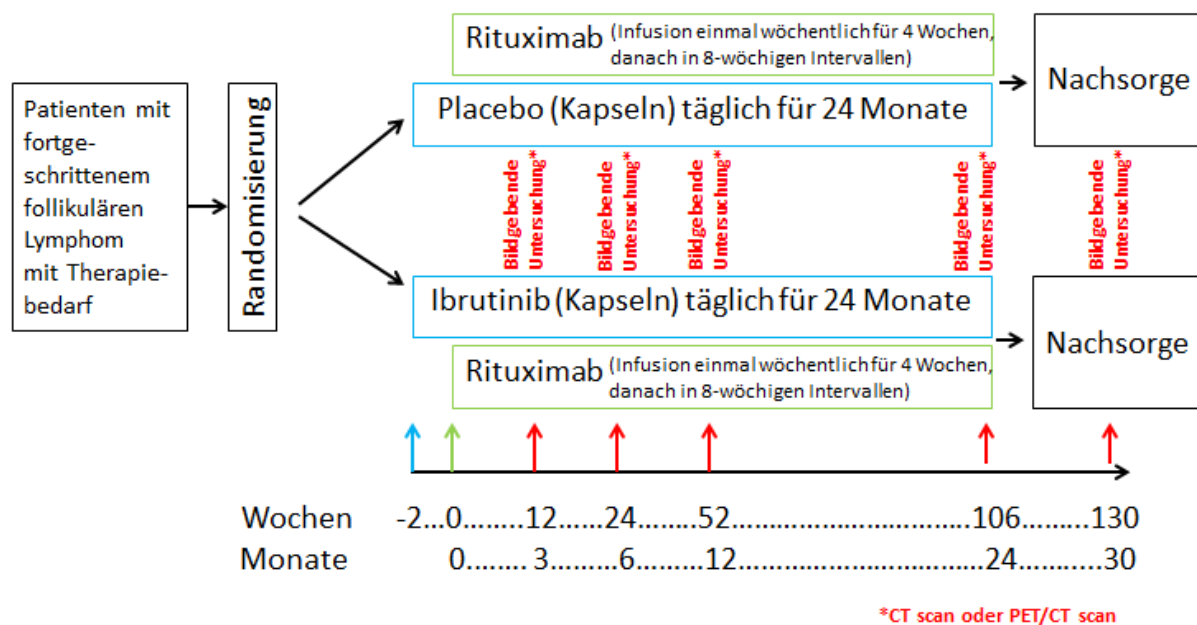
Erklärung für den Einschluss von schutzbedürftigen Patienten:

Nicht zutreffend

Rekrutierungsmethode:

Patienten werden gemäss den Protokollvorgaben von den Prüfärzten mit Hilfe der lokalen Patienten-Datenbanken rekrutiert.

Studiendesign:



Studienablauf - Behandlungen für den Patienten:

Es gibt keine studienspezifischen Behandlungen in dieser Studie. Alle Behandlungen und Visiten sind für beide Behandlungsarme gleich (Rituximab mit oder ohne Ibrutinib).

Vor der Behandlung	Während der Behandlung (Einführungsphase und Erhaltungstherapie)	Nach der Behandlung (bis zu 10 Jahre)
<ul style="list-style-type: none"> • Gespräch mit dem Arzt • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion • Laktatdehydrogenase (LDH) Test • Untersuchung auf Immunglobuline und Beta-2-Mikroglobulin • Test auf Hepatitis B und C, HIV • Untersuchung des Herzens mittels Elektrokardiogramm (EKG) • Positronenelektronen-Tomografie/ Computer- 	<p>Vor-Phase Ibrutinib/ Placebo (Woche -2 und -1) und EINFÜHRUNGSPHASE Rituximab (Woche 1-4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion • LDH Test • Meldung von Nebenwirkungen <p>ERHALTUNGSTHERAPIE:</p> <p>Alle 2 Wochen (Woche 6-24):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und 	<p>Für Patienten, deren Erkrankung nach 12, 24 und 52 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen hat:</p> <p><u>Alle 12 Monate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gespräch mit dem Arzt • Befragung bezüglich Ihres Krankheitszustandes • Weitere Behandlung gegen Lymphom <p>Für Patienten, deren Tumorerkrankung nicht fortgeschritten ist/bei denen</p>

<p>Tomografie (PET/ CT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusendung des Tumors für eine pathologische Begutachtung <p><u>Falls erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erneute Tumorbiopsie • Knochenmarkbiopsie • Echokardiografie (Herzultraschall) • Schwangerschaftstest 	<p>Nierenfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDH Test • Meldung von Nebenwirkungen • Durchsicht des Patiententagebuchs (nur alle 8 Wochen) <p>Erneute Stadienbestimmung nach 12, 24 und 52 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion • LDH Test • Untersuchung auf Immunoglobuline und Beta-2-Mikroglobulin • CT-Untersuchung • Knochenmarkbiopsie (nur falls dies vor der Behandlung beteiligt war und nur um Komplettes Ansprechen zu bestätigen) • Durchsicht des Patiententagebuchs (nur nach 52 Wochen) • Meldung von Nebenwirkungen <p>Alle 8 Wochen (Woche 28-102):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion • LDH Test • Untersuchung auf Immunoglobulin und Beta-2-Mikroglobulin (nur nach 84 Wochen) • Durchsicht des Patiententagebuchs • Meldung von Nebenwirkungen <p>Erneute Stadienbestimmung nach 106 Wochen (24 Monate) und 130 Wochen (30 Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und 	<p>es zu keinem Rückfall gekommen ist/die keine neue Behandlung erhalten haben:</p> <p><u>Alle 6 Monate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle • LDH Test • Untersuchung auf Immunoglobuline und Beta-2-Mikroglobulin • Meldung von Nebenwirkungen <p>Für Patienten, deren Tumorerkrankung fortgeschritten ist/bei denen es zu einem Rückfall gekommen ist/die eine neue Behandlung erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle • LDH Test • Untersuchung auf Immunoglobuline und Beta-2-Mikroglobulin • CT-Untersuchung • Knochenmarksbiopsie • Meldung von Nebenwirkungen <p>Für Patienten nach Fortschreiten der Krankheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gespräch mit dem Arzt • Befragung bezüglich Ihres Krankheitszustandes • Weitere Behandlung gegen Lymphom <p>5 Jahre nach der ersten Rituximab Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gespräch mit dem Arzt • Befragung bezüglich Ihres Krankheitszustandes • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle • LDH Test • Untersuchung auf Immunoglobulin und Beta-2-Mikroglobulin • PET/CT-, CT-Untersuchung
---	--	--

	Nierenfunktion <ul style="list-style-type: none"> • LDH Test • Untersuchung auf Immunglobuline und Beta-2-Mikroglobulin • PET/CT-Untersuchung • Knochenmarkbiopsie (nur nach 106 Wochen und falls erforderlich) • Durchsicht des Patiententagebuchs • Meldung von Nebenwirkungen 	oder Ultraschall <ul style="list-style-type: none"> • Weitere Behandlung gegen Lymphom
--	--	---

Studienspezifische Risiken/Belastungen und Unannehmlichkeiten:

Die häufigsten Nebenwirkungen von Ibrutinib sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

Am häufigsten (mindestens einer von fünf Behandelten ist betroffen (> 20%))	Sehr häufig (mindestens einer von 10 Behandelten ist betroffen (>10 %))	Häufig (mindestens einer von 100 Behandelten ist betroffen (1-10 %))
<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall • Abgeschlagenheit • Übelkeit • Peripheres Ödem • Verstopfung • Dyspnoe • Schmerzen des Bewegungsapparats • Kontusion • Infektionen der oberen Atemwege • Fieber • Erbrechen • Verminderter Appetit • Hautausschlag • Anämie • Thrombozytopenie • Neutropenie • Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgie • Bauchschmerz • Husten • Stomatitis • Hyperurikämie • Kopfschmerzen • Pneumonie • Sinusitis • Harnwegsinfektion • Dehydratation • Rückenschmerzen • Muskelspasmen • Myalgie • Benommenheitsgefühl • Asthenie • Schmerzen in der Extremität • Petechien • Dyspepsie • Epistaxis 	<ul style="list-style-type: none"> • Verschwommenes Sehen • Hautinfektion • Vorhofflimmern • Akutes Niereninsuffizienz • Lymphozytose und/oder Leukozytose • Sepsis • Febrile Neutropenie • Einblutung in den Subduralraum des Schädels (subdurales Hämatom) • Hypertonie

Eine unerwünschte Reaktion auf Rituximab kann charakterisiert sein durch eines oder mehrere der folgenden Symptome: Zittern, Bauchschmerzen, Anstieg der Körpertemperatur, Gesichtsrötung und Gefühl einer Halsenge aufgrund einer Entzündung der Glottis bis hin zu extrem seltenen Fällen eines Schocks.

Deckung von Schäden:

Ja; Die SAKK ersetzt Schäden, welche Teilnehmer / Teilnehmerinnen im Rahmen der klinischen Studie erleiden. Zu diesem Zweck hat die SAKK eine spezielle Versicherung für klinische Studien bei der Versicherung Chubb Insurance Company of Europe SE in Zürich abgeschlossen. Die Versicherungssumme beträgt CHF 10'000'000.

Aufbewahrung von Daten und Patientenmaterial für zukünftige wissenschaftliche Projekte:

Ja; Während dieser Studie können Blutproben, Knochenmarkproben und Tumorgewebeproben entnommen und für zukünftige wissenschaftliche Projekte aufbewahrt werden, wenn der Patient zuvor seine Einwilligungserklärung dafür abgegeben hat. Die Vorgehensweisen für die Probeentnahmen sind Kapitel 18 des Prüfplans zu entnehmen. Der Patient erhält eine separate Patienteninformation und Einwilligungserklärung.

Ethische Betrachtung:

Alle teilnehmenden Patienten erhalten eine wirkstoffhaltige Behandlung. In dem Behandlungsarm, der Rituximab und Ibrutinib erhält, können mögliche Risiken kombinationsbedingte Nebenwirkungen sein. Es besteht ein begründetes wenn auch minimales Risiko für den Patienten da die Therapie engmaschig überwacht wird und Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Ibrutinibtoxizität (d. h. solche, die eine gerinnungshemmende Behandlung mit Ausnahme von niedermolekularem Heparin erhalten) von der Studie ausgeschlossen sind.

Der Vorteil für den einzelnen Patienten in beiden Behandlungsarmen liegt darin, dass ein toxisches Chemotherapie-basiertes Behandlungsregime hinausgezögert werden kann. Nicht ansprechende Patienten werden bald in die Chemoimmuntherapie umgesetzt, so dass ihr Langzeitüberleben nicht gefährdet wird.

Referenzen:

1. HRA, Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG) vom 30. September 2011 (Stand am 1. Januar 2014) / Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (Loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) du 30 septembre 2011 (Etat le 1er janvier 2014), 810.30., Government, Editor, <http://www.admin.ch/opc/de/official-compilation/2013/3215.pdf>.
2. Forstpointner, R., et al., Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*, 2006. **108**(13): p. 4003-8.
3. Marcus, R., et al., Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(28): p. 4579-86.
4. Morschhauser, F., et al., Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(32): p. 5156-64.
5. van Oers, M.H., et al., Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*, 2006. **108**(10): p. 3295-301.
6. Ardeschna, K.M., et al., Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2003. **362**(9383): p. 516-522.
7. Rummel, M.J., et al., Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 2013. **381**(9873): p. 1203-10.
8. Salles, G., et al., Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*, 2011. **377**(9759): p. 42-51.
9. Fowler, N.H., et al. Lenalidomide and Rituximab for Untreated Indolent Lymphoma: Final Results of a Phase II Study ASH Annual Meeting 2012, Abstract 901 Available from: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper53973.html>.
10. Burger, J.A., et al., Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(10): p. 1090-9.
11. Taverna, C.J., et al. Rituximab Maintenance Treatment For a Maximum Of 5 Years In Follicular Lymphoma: Results Of The Randomized Phase III Trial SAKK 35/03. Vol. 122., 508-508. ASH Annual Meeting Abstract 2013, 508 Available from: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper61955.html>.