

Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung mit Bortezomib, Rituximab, Ibrutinib (B-RI) bei Patienten mit unbehandeltem Morbus Waldenström

Eine multizentrische, offene und einarmige Phase II Studie

Kurztitel:	ECWM-2
Protokoll Version	V. 3.0
Datum	28.06.2019
EUDRACT-Nummer:	2017-004362-95
Registriert unter clinicaltrials.gov	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NCT-Nr: 03620903
Prüfsubstanz	Bortezomib SC Rituximab IV und SC Ibrutinib PO
Therapeutische Abteilungen	Hematologie / Onkologie
Sponsor	Universitätsklinikum Ulm, vertreten durch den Vorsitzenden des Klinikumsvorstandes
Hauptprüfer, <i>Leiter der klinischen Prüfung</i>	Prof. Dr. med Christian Buske Abteilung Innere Medizin III Universitätsklinikum Ulm Albert-Einstein-Allee 23 D-89081 Ulm Telefon: +49 / 731 / 500-65800/01 Fax: +49 / 731 / 500-65 822 E-mail: christian.buske@uni-ulm.de

Dieses Dokument enthält vertrauliche Informationen der Klinik für Innere Medizin III und der Universität Ulm. Sofern nichts anderes schriftlich vereinbart wurde, erklären Sie sich damit einverstanden, diese Informationen vertraulich zu behandeln und nicht an Dritte weiterzugeben (es sei denn, dies ist gesetzlich vorgeschrieben) oder sie für nicht

autorisierte Zwecke zu verwenden. Bei einem tatsächlichen oder vermuteten Verstoß gegen diese Verpflichtung ist das Universitätsklinikum Ulm unverzüglich zu benachrichtigen.

Co-Koordinierende Prüfer	<p>Dr. Pierre Morel (Frankreich)</p> <p>Prof. Dr. Veronique Leblond (Frankreich)</p> <p>Dr. Bénédicte Hivert (France)</p> <p>Prof. Dr. Meletios Dimopoulos (Griechenland)</p>
Protokollkomitee	<p>C. Buske, V. Leblond, P. Morel, E. Kastritis, M. Dimopoulos, A. Grunenberg, K. Höfer, R. Muche, J. Dreyhaupt, L. Kaiser</p>
Studienzentrale (Ulm)	<p>Universitätsklinikum Ulm Innere Medizin III Albert-Einstein-Allee 23 D-89081 Ulm e-mail: studien.gla @uniklinik-ulm.de Telefon: +49 731 500 65801 FAX: +49 731 500 65822</p>
Statistik / Biometrie	<p>Prof. Dr. R. Muche Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie Universität Ulm Schwabstraße 13 D-89075 Ulm Telefon: +49 731 50 26903 Fax: +49 731 50 26902 Email: rainer.muche@uni-ulm.de</p>
Monitoring/ Projektmanagement	<p>ClinAssess (CRO) Werkstättenstr. 39b D-51379 Leverkusen Telefon: +49(0)2171-36336-0 Fax: +49(0)2171-36336-55</p>
Pharmakovigilanz	<p>ZKS Ulm (Zentrum für Klinische Studien Ulm) Albert-Einstein-Allee 11 89081 Ulm T +49 731 500-69410 F +49 731 500-69411 Email: SUSAR.ZKS-Ulm@uni-ulm.de</p>

Datenmanagement	University Hospital of Ulm, Department of Internal Medicine III Albert-Einstein-Allee 23 D-89081 Ulm e-mail: studien.gla@uniklinik-ulm.de
Finanzierung	Diese Studie wird zum Teil von F. Hoffmann-La Roche Ltd und durch eine nicht zweckgebundene Zuwendung von Johnson & Johnson finanziert

Synopse

Sponsor	Universitätsklinikum Ulm, vertreten durch den Vorsitzenden des Klinikumsvorstandes
Prüfsubstanz	Bortezomib subkutan (SC) Rituximab intravenös (IV) und (SC) Ibrutinib (PO)
Titel des Protokolls	Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung mit Bortezomib, Rituximab, Ibrutinib (B-RI) bei Patienten mit unbehandeltem Morbus Waldenström
Studiendesign	Europäische, multizentrische, einarmige, offene Phase II – Studie
Primäres Studienziel	Vorrangiges Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit von Bortezomib, Rituximab und Ibrutinib (B-RI) bei Patienten mit unbehandeltem Morbus Waldenström anhand der 1-Jahres Progressionsfreien Überlebensrate zu testen.
Sekundäres Studienziel	Sekundäres Ziel dieser Studie ist es die Anti-Lymphom-Aktivität von Bortezomib, Rituximab und Ibrutinib (B-RI) bei Patienten mit unbehandeltem Morbus Waldenström auszuwerten, indem Ansprechraten, Zeitintervall bis zum Therapieversagen, Remissionsdauer, ursachenspezifisches Überleben und Gesamtüberleben sowie die Sicherheit dieser Kombination bewertet werden.
Hintergrund	Bei Morbus Waldenström (MW) induziert die konventionelle Chemotherapie im Vergleich zu anderen indolenten Lymphomen nur geringe CR-Raten und kurze Ansprechzeiten. Daher sind innovative Ansätze gefragt, die eine exzellente Aktivität und Verträglichkeit bei Patienten mit MW, die meist im fortgeschrittenen Alter sind, kombinieren. Die Immunchemotherapie DRC (Dexamethason, Rituximab, Cyclophosphamid) erwies sich bei Patienten mit MW als hochwirksam ohne größere hämatologische Toxizitäten. Auf der anderen Seite zeigte der Proteasom-Inhibitor Bortezomib eine erhebliche Aktivität als einzelner Wirkstoff im MW mit nur sehr

	<p>wenigen Nebenwirkungen, wenn er wöchentlich verabreicht wird. Jüngste Daten bestätigen eine hohe Aktivität mit geringer Toxizität für Ibrutinib bei rezidivierten MW-Patienten als Monotherapie. Basierend auf diesen Beobachtungen ist es das Ziel dieser Studie, die Wirksamkeit und Toxizität der chemotherapiefreien Kombination Bortezomib, Rituximab, Ibrutinib (B-RI) in der Erstbehandlung von Morbus Waldenström-Patienten zu untersuchen.</p>
<p>Studienpopulation</p> <p>- Einschlusskriterien</p>	<p>1) Klinisch-pathologische Diagnose des MW nach Definition des „Consensus-Panels 1“ des Zweiten Internationalen MW-Workshops. <u>Die pathologische Diagnose muss innerhalb der letzten 4 Monate vor Studieneinschluss erfolgen. Zusätzlich müssen bei Studieneinschluss Pathologieproben an eines der nationalen pathologischen Referenzzentren geschickt werden.</u> Der Nachweis von CD20 positiven Zellen kann durch eine innerhalb von 4 Monaten vor Einschluss stattgefundene immunhistochemische oder durchflusszytometrische Untersuchung des Knochenmarks dokumentiert werden. Der Einschluss in die Studie basiert auf morphologischen und immunologischen Kriterien. Die Immunphänotypisierung wird in jedem Zentrum durchgeführt und lokal aufbewahrt. Die Durchflusszytometrie von Knochenmark und Blutzellen umfasst mindestens eine Doppelfärbung und beurteilt die Expression folgender Antigene: Oberflächenimmunglobulin, CD19, CD20, CD5, CD10 und CD23. Patienten sind geeignet, wenn die Tumorzellen folgende Antigene exprimieren: CD19, CD20 und wenn sie für CD5, CD10 und CD23 negativ sind. Patienten mit Tumorzellen, die positiv auf CD5 und/oder CD23 und morphologisch ähnlich wie MW-Zellen sind, können nach Ausschluss anderer niedrig-maligner B-Zell-Lymphome eingeschlossen werden.</p> <p>2) Patienten müssen mindestens eines der folgenden Kriterien zur Einleitung der Behandlung gemäß der Konsensusempfehlung des 2. MW-Workshop erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Rezidivierendes Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Müdigkeit b) Hyperviskosität c) Symptomatische oder „bulk“ (≥ 5 cm maximaler Durchmesser) Lymphadenopathie d) Symptomatische Hepatomegalie und/oder Splenomegalie e) Symptomatische Organomegalie und/oder Organ- oder Gewebeinfiltration

	<ul style="list-style-type: none"> f) Periphere Neuropathie aufgrund des MW g) Symptomatische Kryoglobulinämie h) Kälteagglutinin-Anämie i) IgM-abhängige immunhämolytische Anämie und/oder Thrombozytopenie j) Nephropathie aufgrund von MW k) Amyloidose aufgrund von MW l) Hämoglobin $\leq 10\text{g/dL}$ m) Thrombozyten $< 100 \times 10^9/\text{L}$ n) Monoklonales Serumprotein $> 5\text{g/dl}$, auch ohne offenkundige klinische Symptome <p>3) WHO/ECOG Leistungsstatus 0 bis 2</p> <p>4) Weitere Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Alter ≥ 18 Jahre b) Lebenserwartung > 3 Monate c) Thrombozyten vor Ersttherapie $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ oder Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$, sofern nicht durch die Knochenmarkinfiltration des Lymphoms verursacht, unabhängig von Transfusionen d) Neutrophile absolut $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ unabhängig vom Wachstumsfaktor e) Erfüllen der folgenden Laborparameter während des Screeningbesuchs innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> i) ASAT (SGOT): $\leq 3 \times$ obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums ii) ALAT (SGPT): $\leq 3 \times$ obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums iii) Gesamtbilirubin: $< 1.5 \times$ obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums, es sei denn es besteht ein klarer Zusammenhang zur Grunderkrankung (außer bei Gilbert-Syndrom) iv) Serumkreatinin: $\leq 2 \times$ obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Cockcroft-Gault $\geq 40 \text{ mL/min/1.73m}^2$) <p>5) Prämenopausale, gebärfähige Frauen müssen sich bereit erklären, während der Studienbehandlung bis 6 Monate nach Therapieende eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden. Eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung ist definiert als eine</p>
--	---

	<p>Methode, die zu einer geringen Misserfolgsrate führt (d.h. weniger als 1% pro Jahr), bei <u>konsequenter und korrekter Anwendung, wie z. B. kombinierte (Östrogen- und Progesteron enthaltend) hormonelle Verhütung im Zusammenhang mit der Hemmung des Eisprungs (oral, intravaginal oder transdermal), hormonelle Verhütung nur mit Progesteron im Zusammenhang mit der Hemmung des Eisprungs</u> (Antibabypille, Injektionen, Hormonimplantat), <u>Intrauterinpessar (IUS)</u>, Hormonspirale, <u>bilateraler Tubenverschluss</u>, sexuelle Abstinenz. Gemäß den CTFG- Empfehlungen sind Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests erforderlich. (https://www.famhp.be/en/news/publication_of_the_updated_ctf_g_qa_reference_safety_information_rsi_document).</p> <p>6) Männer müssen damit einverstanden sein, während der Studienbehandlung bis 12 Monate nach Therapieende kein Kind zu zeugen (Benutzung eines Kondoms) und ihrer Partnerin zu raten, eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.</p> <p>7) Freiwillige schriftliche Einverständniserklärung vor der Durchführung einer studienbezogene Untersuchung, die nicht Teil der medizinischen Grundversorgung ist, mit dem Wissen, dass das Einverständnis zu jeder Zeit durch den Patienten widerrufen werden kann ohne dass ihm Nachteile bzgl. der zukünftigen medizinischen Versorgung entstehen.</p>
<p>Studienpopulation</p> <p>- Ausschlusskriterien</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Vorherige systemische Behandlung des MW (Plasmapherese und kurzzeitige Gabe von Kortikosteroiden < 6 Wochen verabreicht in Dosen entsprechend ≤ 20 mg pro Tag, Prednison ist erlaubt) 2) Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Bortezomib 3) Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Rituximab 4) Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Ibrutinib 5) Schwerwiegende medizinische oder psychiatrische Erkrankung, die die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung beeinträchtigen kann 6) Unkontrollierte Virusinfektion 7) Bekannte HIV-Erkrankung (Humanes Immundefizienz-Virus) oder aktive Hepatitis C oder aktive Hepatitis B Infektion oder jede unkontrollierte aktive systemische Infektion, die eine intravenöse (iv) Antibiotikatherapie erfordert 8) Bekannte interstitielle Lungenerkrankung

- 9) Vorherige allergische Reaktion oder schwerwiegende anaphylaktische Reaktion im Zusammenhang mit humanisierten oder murinen monoklonalen Antikörpern
- 10) ZNS-Befall durch das Lymphom
- 11) Vorherige maligne Erkrankungen, es sei denn der Patient ist seit ≥ 5 Jahren krankheitsfrei. Ausnahmen sind folgende:
 - a) Basalzellkarzinom der Haut
 - b) Plattenepithelkarzinom der Haut
 - c) Zervixkarzinom in situ
 - d) Brustkarzinom in situ
 - e) Histologischer Zufallsbefund eines Prostatakrebses (TNM-Stadium T1a oder T1b)
- 12) Unkontrollierte Erkrankungen, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf:
 - a) Unkontrollierter Diabetes mellitus (gekennzeichnet durch metabolische Entgleisung und/oder schwere durch den Diabetes mellitus verursachte unkontrollierte Organschäden)
 - b) Chronische, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV)
 - c) Instabile Angina pectoris, Angioplastie, Stenting oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
 - d) Klinisch signifikante Herzrhythmusstörung, die symptomatisch ist oder einer Behandlung bedarf oder asymptotische anhaltende ventrikuläre Tachykardie
 - e) Bekannte Perikarderkrankung
- 13) Patienten mit einer Neuropathie \geq Grad 2
- 14) Kürzlich durchgeführte Operation (innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn)
- 15) Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
- 16) Schwangere Frauen und stillende Frauen, die nicht zustimmen, das Stillen zu beenden
- 17) Teilnahme an einer weiteren klinischen Prüfung innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss
- 18) Keine Einwilligung in Erfassung, Speicherung und Bearbeitung der individuellen Krankheitsdaten und des Krankheitsverlaufs
- 19) Johanniskraut mit Ibrutinib
- 20) Einsatz von Antikoagulationen mit Warfarin oder gleichwertigen Vitamin K Antagonisten (z.B. Phenprocoumon)
- 21) Behandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren.

	22) Impfung mit lebenden, abgeschwächten Impfstoffen innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss																								
Studiendesign	<p>Die Studie ist eine explorative einarmige Phase-II-Studie.</p> <p>Behandlungsphase</p> <p>Behandlungsbedürftige MW-Patienten</p> <p><u>Induktionstherapie Standardarm:</u></p> <p>Zyklus 1:</p> <table border="1" data-bbox="652 667 1461 837"> <tr> <td>Rituximab</td> <td>375 mg/m² i.v.</td> <td>Tag 1</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib</td> <td>1.6 mg/ m² s.c.</td> <td>Tag 1,8,15</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>420 mg p.o.</td> <td>Tag 1-28</td> </tr> </table> <p>Zyklus 2-6</p> <table border="1" data-bbox="652 904 1461 1115"> <tr> <td>Rituximab</td> <td>1400 mg absolut s.c.</td> <td>Tag 1</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib</td> <td>1.6 mg/ m² s.c.</td> <td>Tag 1,8,15</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>420 mg p.o.</td> <td>Tag 1-28</td> </tr> </table> <p>Erhaltungstherapie:</p> <table border="1" data-bbox="652 1178 1538 1529"> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>420 mg p.o.</td> <td>Täglich, bis zur Progression oder nicht tolerabler Toxizität (für eine maximale Dauer von 10 Jahren).</td> </tr> <tr> <td>MabThera</td> <td>1400 mg absolut s.c.</td> <td>Tag 1, jeden zweiten Monat für 24 Monate (Monat 7-30)</td> </tr> </table> <p>Follow-up Phase</p> <p>Alle Patienten, die die Behandlung beenden (wegen nicht tolerierbarer Toxizität), werden nach Abschluss/Beendigung der Therapie für weitere 2 Jahre alle 3 Monate bezüglich Krankheitsprogression, Folgetherapien und Überlebensstatus nachbeobachtet. Anschließend werden die Patienten für 3 weitere Jahre alle 6 Monate überwacht. Alle Patienten, die die Behandlung wegen Progression beenden, werden alle 6 Monate bis zum Ende der Studie oder bis zum Tod nachbeobachtet.</p>	Rituximab	375 mg/m ² i.v.	Tag 1	Bortezomib	1.6 mg/ m ² s.c.	Tag 1,8,15	Ibrutinib	420 mg p.o.	Tag 1-28	Rituximab	1400 mg absolut s.c.	Tag 1	Bortezomib	1.6 mg/ m ² s.c.	Tag 1,8,15	Ibrutinib	420 mg p.o.	Tag 1-28	Ibrutinib	420 mg p.o.	Täglich, bis zur Progression oder nicht tolerabler Toxizität (für eine maximale Dauer von 10 Jahren).	MabThera	1400 mg absolut s.c.	Tag 1, jeden zweiten Monat für 24 Monate (Monat 7-30)
Rituximab	375 mg/m ² i.v.	Tag 1																							
Bortezomib	1.6 mg/ m ² s.c.	Tag 1,8,15																							
Ibrutinib	420 mg p.o.	Tag 1-28																							
Rituximab	1400 mg absolut s.c.	Tag 1																							
Bortezomib	1.6 mg/ m ² s.c.	Tag 1,8,15																							
Ibrutinib	420 mg p.o.	Tag 1-28																							
Ibrutinib	420 mg p.o.	Täglich, bis zur Progression oder nicht tolerabler Toxizität (für eine maximale Dauer von 10 Jahren).																							
MabThera	1400 mg absolut s.c.	Tag 1, jeden zweiten Monat für 24 Monate (Monat 7-30)																							

Sicherheit

Die ersten 10 eingeschlossenen Patienten werden bezüglich therapieassoziiertes Toxizität eng überwacht. Für diese 10 Patienten werden mindestens alle zwei Wochen während der Zyklen 1-6 Sicherheitsbewertungen durchgeführt. Sicherheitsbewertungen umfassen: Adverse Events, körperliche Untersuchungen, Evaluierung von Veränderungen der Begleitmedikationen und klinische Laborparameter (Hämatologie, Serumchemie). Dosisanpassungen und Medikationsstopp sind für Rituximab, Bortezomib und Ibrutinib in Abschnitt 8.4.2 des Protokolls detailliert beschrieben. Sobald der 10. Patient die Behandlung der ersten sechs Monate abgeschlossen hat, werden die Daten dieser ersten 10 Patienten vom unabhängigen DSMC überprüft. Das DSMC bewertet die Toxizität und berät den Sponsor zum weiteren Vorgehen.

Komitee für Daten und Sicherheitsüberwachung

Es wird ein „Data and Safety Monitoring Committee“ (DSMC) eingerichtet, welches aus 3 Mitgliedern, darunter ein Statistiker, besteht, die nicht an der Durchführung der Studie beteiligt sind. Das DSMC wird die Daten bezüglich der Sicherheit entsprechend der DSMC-Charta prüfen, wenn der 10. Patient die ersten 6 Monate der Behandlung abgeschlossen hat.

Referenzpathologie

Archivierte Lymphknoten- oder Knochenmarksbiopsieproben, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit repräsentativ gefärbten Objektträgern gewonnen wurden, müssen der nationalen Pathologie der teilnehmenden Studiengruppe zur Bestätigung des MW vorgelegt werden. Das Prüfzentrum muss im Rahmen des Baseline-Screenings eine Knochenmarkbiopsie sowie Objektträger mit Knochenmarkaspirat und Tumor/Lymphknotenbiopsien (sofern vorhanden) einreichen (vorzugsweise ganze Tumorblöcke und sowohl ungefärbte als auch HE-gefärbte Objektträger).

Patientenrekrutierung	53 Patienten, (s. statistische Auswertung)
Anzahl der Prüfzentren	Ca. 35
Beteiligte Studiengruppen	FILO Studiengruppe, (P. Morel, V. LeBlond, B. Hivert, Frankreich) GLA (C. Buske) Griechische Myelom Studiengruppe (M. Dimopoulos, Griechenland)
Prüfmedikation	Bortezomib s.c. wird an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus verabreicht. Rituximab i.v. (Zyklus 1 Tag 1) und s.c. (Tag 1 jedes folgenden 28-Tage-Zyklus, Zyklus 2-6, Tag 1 jeden zweiten Monat für 24 Monate, Zyklus 7-30) Ibrutinib PO wird kontinuierlich bis zum Nachweis einer Progression oder Unverträglichkeit der Substanz verabreicht.
Statistische Auswertung	<p>Stichprobengröße</p> <p>Primäre und sekundäre Endpunkte:</p> <p>Der primäre Endpunkt ist die Rate des 1-Jahres Progressionsfreien Überlebens (1YPFS).</p> <p>Die sekundären Endpunkte sind Ansprechraten (CR, VGPR, PR, MR) und Gesamtansprechen (ORR) vier Wochen nach Ende der Induktionstherapie, bestes Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Zeitintervall bis zum besten Ansprechen, Zeitintervall bis zum ersten Ansprechen, Zeitintervall bis zum Therapieversagen, Remissionsdauer, ursachenspezifisches Überleben, Gesamtüberleben, Sicherheit.</p> <p>Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der chemotherapiefreien Kombination Bortezomib, Rituximab, Ibrutinib (B-RI) bei Morbus Waldenström (MW) zu testen. Die Identifizierung solcher neuen chemotherapiefreien Ansätze ist bei MW dringend erforderlich, da die betroffenen Patienten im fortgeschrittenen Alter sind und diese ältere Patientenpopulation oft an nicht-lymphoma-bedingten Komorbiditäten leidet. Eine neue chemotherapiefreie Therapie sollte jedoch besser sein als eine Rituximab</p>

Monotherapie und mindestens genauso wirksam wie eine Standardimmunchemotherapie, vorzugsweise mit geringerer Toxizität. MW zeigt nur ein moderates Ansprechen auf Standardchemotherapiekombinationen wie CHOP (60% CR + PR, ca. 45% Therapieversagen nach einem Jahr und einer medianen Zeit bis zum Therapieversagen von 1,8 Jahren). Die Kombination von Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (DRC) hat sich als Standard in der Immunchemotherapie für MW etabliert. Die 2-Jahres-PFS-Rate für DRC beträgt 67%. Unter Anwendung einer linearen Interpolation für PFS, die für MW geeignet ist, wird das geschätzte PFS ein Jahr nach Therapiebeginn auf etwa 83% geschätzt. Für R-CHOP wurde eine vergleichbare Zeit bis zum Therapieversagen nach einem Jahr beobachtet. Für eine Rituximab Monotherapie betrug das 1-Jahres-PFS 64%.

Auf der Basis dieser Daten sollte durch eine neue Behandlungskombination zumindest eine PFS-Rate erreicht werden, die ein Jahr nach Therapiebeginn besser als 60% ist. Darüber hinaus sollte die 1-Jahres-PFS-Rate, wie bei der Immunchemotherapie gezeigt, bei 80% liegen.

Folgende Annahmen wurden getroffen:

- R+B+I: 1YPFS unter H_0 : 0.60, 1YPFS unter H_1 : 0.80

Weitere Annahmen sind eine "Power" (Aussagekraft) von 0.90 und ein Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$ (einseitig). Die Berechnung für die Kohortengröße für dieses Szenario mit Hilfe des exakten binomialen Tests ergibt eine Gruppengröße von: $n=47$. Unter Annahme einer Ausfallsrate von ungefähr 10% werden 53 Patienten benötigt. Die Berechnung der Gruppengröße wurde mit der SAS[®] Version 9.3, PROC POWER durchgeführt.

Analyse der primären Endpunkte:

Der primäre Endpunkt wird für alle 53 Patienten mit Hilfe des exakten binomialen Tests mit einem Signifikanzniveau von 5% (einseitig) für die Core-Analyse-Population gegen 0.6 (H_0) berechnet. Als Effektschätzer wird ein einseitiges 95% genaues Konfidenzintervall für 1YPFS berechnet. Alle weiteren Analysen des primären Endpunkts sind explorativ. Zusätzlich wird das 1-Jahres-PFS nach

	<p>der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Univariate logistische Regressionsmodelle werden verwendet, um den Einfluss von vermeintlichen Risikofaktoren zu untersuchen, die mit 1YPFS assoziiert sind.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <p>Alle sekundären Endpunkte werden explorativ durch entsprechende deskriptive Analysen und zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle analysiert.</p> <p>Sicherheitsanalysen:</p> <p>Auflistung der unerwünschten Ereignisse, Häufigkeitsberechnungen und zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle für die häufigsten AEs/SAEs.</p>
Rekrutierungszeitraum	12-18 Monate
Gesamtstudiendauer pro Patient	Bis zum Progress oder nicht tolerabler Toxizität plus 5 Jahre Nachbeobachtung (maximal 10 Jahre)
Studiendauer	Maximal 10 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten