

Synopsis OLYMP-1

STUDIE	
Kurztitel	OLYMP-1
Titel der Studie	<u>O</u> BINUTUZUMAB in MARGINAL ZONE <u>L</u> YMPHOMA
Datum	28.02.2019
Protokoll Version	2.0
EUDRACT -Nummer:	2017-003149-56
Registriert unter clinicaltrials.gov	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> NCT-Nummer: 03322865
Prüfsubstanz	Obinutuzumab (OBINUTUZUMAB)
Sponsor	Universitätsklinikum Ulm
Studiendesign	Phase II, einarmig, multizentrisch, offen
Studienrationale	<p>Für das Marginalzonenlymphom (MZL) wird verbreitet Rituximab in Kombination mit konventioneller Chemotherapie bei Patienten eingesetzt, bei denen eine lokale Therapie versagt hat oder die nicht für eine solche Therapie in Frage kommen. In Abhängigkeit des MZL-Subtyps ist Rituximab / Chemotherapie in der Lage, zum Teil lange Remissionen zu induzieren, verhindert aber in der Regel kein Rezidiv. Darüber hinaus ist die Chemotherapie-assoziierte Toxizität oftmals problematisch bei MZL-Patienten, die meist höheren Alters sind. Daher sind chemotherapiefreie Therapiekonzepte für diese Patientengruppe sehr attraktiv.</p> <p>Eine Rituximab Monotherapie ist ein weit verbreiteter chemotherapiefreier Ansatz in der Behandlung des MZL, war jedoch nach den Ergebnissen einer großen randomisierten prospektiven klinischen Studie bei therapie-naiven Patienten mit MZL vom MALT-Typ mit einer CR-Rate von 56% vs. 80% im Vergleich zu einer Rituximab / Chlorambucil Kombinationsbehandlung signifikant schlechter ($P < 0,001$) [1, 2]. Folglich ist das Hauptziel, chemotherapiefreie Ansätze für MZL-Patienten zu entwickeln, die einerseits die Wirksamkeit von Rituximab / Chemotherapie-Kombinationen erreichen, andererseits aber Chemotherapie-assoziierte Toxizitäten vermeiden. Diese Tatsache ist insbesondere von Relevanz, da viele Ärzte zögern, diese oft älteren Patienten mit intensiveren Therapieregimen zu behandeln und häufig Monotherapien bei diesen sehr oft gut und lang ansprechenden Lymphom-Subtypen bevorzugen. Der Typ-II-Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab zeigte eine bemerkenswerte Aktivität beim follikulären Lymphom und eine Überlegenheit gegenüber Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie bei nicht vorbehandelten (Gallium-Studie) und Rituximab-refraktären follikulären Lymphomen (Gadolin-Studie) sowie bei CLL in Kombination mit Chlorambucil. [3-5].</p>

Studienrationale	Basierend auf diesen Beobachtungen ist das Ziel dieser Studie, die Toxizität ⁰ und Wirksamkeit des Anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab bei Patienten mit neu diagnostiziertem MZL, die eine Behandlung benötigen und für eine Lokaltherapie nicht in Frage kommen bzw. bei denen eine lokale Behandlung fehlgeschlagen ist, zu testen. Die Behandlung erfolgt unter der Annahme, dass dieser neuartige Anti-CD20-Antikörper signifikant wirksamer ist als die Rituximab-Monotherapie, und dabei Chemotherapie-bedingte Toxizität vermeidet.
Studienziel	Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Toxizität der Erstlinientherapie mit dem Einzelwirkstoff Obinutuzumab bei Patienten mit behandlungsbedürftigem MZL, die auf lokale Therapiemodalitäten entweder nicht angesprochen haben oder für eine lokale Therapie nicht in Frage kommen, zu testen. Zum Wirksamkeitsnachweis wird primär die Rate vollständiger Remissionen (nach den GELA-Kriterien für Magen-MALT oder nach Cheson 2007 für nicht-gastrische extranodale, nodale und splenische MZL) nach Induktionstherapie analysiert [6-9]. Zur Toxizitätsbeurteilung werden das Auftreten behandlungsassoziierter unerwünschte Ereignisse, die Lebensqualität und die kumulative Inzidenz von sekundären Malignomen dokumentiert.
Endpunkte	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR Rate (CRR) (Bestimmung nach der Induktionsphase) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechraten (CR, PR, CR oder PR) • Bestes Therapieansprechen • Zeit bis zum besten Therapieansprechen (Induktion und Erhaltung) • Zeit bis zum ersten Therapieansprechen • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zum Behandlungsversagen • Remissionsdauer • Ursachenspezifisches Überleben • Gesamtüberleben <p><u>Sicherheitsvariablen:</u> Sicherheitsvariablen beinhalten AEs, SAEs, Laborparameter, EKG und körperliche Vitalwerte. Der Schweregrad der AEs wird nach Vorgabe des NCI-CTCTAE Verzeichnisses Version 4.03 eingestuft. Ein AE ist definiert als jedes medizinische Ereignis oder jede Verschlechterung des Gesundheitszustandes, welche nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftritt. Die Sicherheitsvariablen werden anhand von deskriptiven Statistiken und/oder gegebenenfalls Frequenztabellen zusammengefasst. Alle AEs, behandlungsbezogene AEs und schwerwiegende AEs werden mit Hilfe des MEdDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) und der CTCAE (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) Grade zusammengefasst</p>

<p>Geplantes Studiendesign</p>	<p><u>Induktion:</u> <u>Zyklus 1 (28 Tage Zyklus):</u> Obinutuzumab 1000mg i.v. fixe Dosis an den Tagen 1,8,15*</p> <p>*Im Falle eines vermuteten erhöhten Risikos von infusionsbedingten Nebenwirkungen kann die Dosis von Obinutuzumab an Tag 1 im Zyklus 1 100 mg intravenös, am Tag 2 900 mg betragen.</p> <p><u>Zyklus 2-6 (28 Tage Zyklus):</u> <u>Obinutuzumab</u> 1000mg i.v. fixe Dosis an Tag 1</p> <p><u>Erhaltung</u> Beginn 8 Wochen nach dem letzten Induktionszyklus für Patienten, die nach der Induktion zumindest ein partielles Ansprechen erreichen: Obinutuzumab 1000 mg i.v. fixe Dosis an Tag 1 alle 8 Wochen für ein Maximum von 12 Infusionen, sofern kein Progress oder therapieassoziierte Unverträglichkeit vorliegt</p> <p><u>Follow-up Phase</u> Alle Studienteilnehmer werden alle drei Monate im Hinblick auf ein Progress der Erkrankung, die nachfolgenden Behandlungen und das Überleben für zwei Jahre nach Abschluss / Absetzen der Behandlung überwacht. Anschließend werden die Patienten alle sechs Monate für drei weitere Jahre lang nachgesorgt</p> <p><u>Daten- und Sicherheitskomitee (DSMC)</u> Ein Daten- und Sicherheitskomitee (DSMC) wird installiert und besteht aus 3 Mitgliedern, einschließlich eines Statistikers, die nicht an der Durchführung der Studie beteiligt sind. Die Implentierung des DSMC folgt strikt den EMA-Richtlinien. (Die Richtlinien können hier eingesehen werden https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf). Die DSMC wird die Sicherheitsdaten gemäß der DSMC-Charta wie geplant überprüfen.</p> <p><u>Referenzpathologie</u> Bei der Erstdiagnose mit repräsentativ gefärbten Objektträgern erhaltene Gewebeproben müssen zur Bestätigung eines MZL und Untersuchung einer MYD88-Mutation bei der nationalen Referenzpathologie der "Deutschen Lymphom-Allianz e.V." (GLA) eingereicht werden. Das teilnehmende Zentrum muss eine Knochenmarkbiopsie/ Knochenmarkaspirat sowie Tumor bzw. Lymphknoten-Biopsate (falls verfügbar) als Teil des Baseline-Screenings zur Verfügung stellen (vorzugsweise ganze Tumorblöcke sowie ungefärbte als auch HE-gefärbte Objektträger).</p>
<p>Geplante Fallzahl</p>	<p>Maximal 56 Patienten: 50%, 25% und 25% der Gesamtgruppe eingeschlossener Patienten müssen ein diagnostiziertes MALT-, splenisches beziehungsweise nodales MZL aufweisen, was 28, 14 und 14 Patienten mit MALT-, splenischem beziehungsweise nodalem MZL entspricht.</p>
<p>Geplante teilnehmende Zentren</p>	<p>Circa 20 Zentren in Deutschland</p>

Teilnehmende Länder	Deutschland
Erwarteter erster Patienteneinschluss – erster Visitenbesuch	Q1 2019
Erwarteter letzter Patienteneinschluss – letzter Visitenbesuch	Q1 2028 (Q3 2020 letzter Patienteneinschluss, 2,5 Jahre Behandlung plus 5 Jahre Follow-up)
Geplanter Rekrutierungszeitraum	18 Monate
Geplante Behandlungsdauer	2,5 Jahre (0,5 Jahre Induktion, 2 Jahre Erhaltung)
Studiendauer	Maximal 10 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten
Einschlusskriterien	<p>Patienten müssen eine nachgewiesene pathologische Diagnose eines MZL haben, diagnostiziert durch ein Referenzpathologiezentrum.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u> Patienten müssen folgende Einschlusskriterien erfüllen, um an dieser Studie teilnehmen zu können:</p> <ul style="list-style-type: none"> – bestätigtes CD20-positives de novo MALT-Lymphom jeden extranodalen Ursprungs, ineligibel oder nach einer Lokaltherapie (einschließlich Operation, Radiotherapie und Antibiotika, z. für H. pylori-positives Magenlymphom) mit Behandlungsindikation <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> – bestätigtes CD20-positives de novo splenisches MZL ineligibel oder nach einer Lokaltherapie (einschließlich Operation oder einer antiviralen Hepatitis C Therapie) mit Behandlungsindikation. <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> – bestätigtes CD20 positives de novo nodales MZL ineligibel oder nach einer Lokaltherapie (Radiotherapie) mit Behandlungsindikation

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - mindestens eine zweidimensional messbare Läsion ($\geq 1,5$ cm in ihrer größten Abmessung mittels CT oder MRT). <p>Bei Patienten mit splenischen MZL gilt eine vergrößerte Milz im Rahmen einer CT-Untersuchung oder eine um mindestens 2 cm unter dem Rippenbogen vergrößert tastbare Milz als Krankheitsmanifestation sofern keine andere Erklärung als eine Beteiligung als Folge des Lymphoms wahrscheinlich ist. Für eine vergrößerte Leber, die den einzigen messbaren Krankheitsparameter darstellt, ist eine Leberbiopsie erforderlich, um den Nachweis eines NHL in der Leber nachzuweisen</p> <p>Für splenische Marginalzonenlymphome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - progrediente bulkartige oder schmerzhafte Splenomegalie - einer der folgenden symptomatischen/progredienten Zytopenien: Hb < 10 g/dL, oder Thrombozyten < 80.000 /μL, oder Neutropenie < 1000 /μL, unabhängig von der Ursache (autoimmune bedingt oder Hypersplenismus oder Knochenmarkinfiltration) - Lymphadenopathie oder extranodaler Befall mit oder ohne Zytopenie - splenektomierte Patienten mit rasch ansteigender Lymphozytenzahl, Lymphadenopathie oder Beteiligung extranodaler Lokalisationen - splenische Marginalzonenlymphome mit Hepatitis C-Infektion, die auf eine antivirale Therapie nicht angesprochen haben oder nach einer antiviralen Therapie rezidiert sind (Patienten, die positiv auf HCV-Antikörper sind, sind nur dann eligibel, wenn die PCR für HCV-RNA negativ ist) <p>Für gastrische MALT Lymphome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H. pylori-negative Fälle nach Lokalthherapie (d.h. Operation, Strahlentherapie oder Antibiotika) oder hierfür nicht in Frage kommen. <p>50%, 25% und 25% der Gesamtgruppe eingeschlossener Patienten müssen ein diagnostiziertes MALT-, splenisches beziehungsweise nodales MZL aufweisen, was 28, 14 und 14 Patienten mit MALT-, splenischem beziehungsweise nodalem MZL entspricht.</p> <p>Weitere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Lebenserwartung über 3 Monate. • Baseline Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/L$ (falls nicht auf KM-Infiltration durch das Lymphom zurückzuführen), absolute Neutrophilenzahl $\geq 0.75 \times 10^9/L$. <ul style="list-style-type: none"> - Zu erfüllende Laborkriterien beim Studieneinschluss, die innerhalb von 28 Tagen nach Einschluss in die Studie durchgeführt werden (außer bei einem zugrundeliegenden Lymphom): - ASAT (SGOT): ≤ 3 oberhalb des Normalwertes des jeweiligen teilnehmenden Zentrums - ALAT (SGPT): ≤ 3 oberhalb des Normalwertes des jeweiligen teilnehmenden Zentrums
---------------------	---

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtbilirubin: ≤ 20 mg/L oder $< 2 \times$ oberhalb des Normalwertes des jeweiligen teilnehmenden Zentrums, es sei denn lymphomassoziiert (oder wenn auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen) • Serumkreatinin ≤ 2mg/dl • Negative HIV Serologie • Negatives β-HCG. Nur für Frauen im gebärfähigen Alter; Serum oder Urin β-HCG muss während des Screenings und bei Studieneinschluss negativ sein • Prämenopausale, fortpflanzungsfähige Frauen müssen sich verpflichten, eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung für die Dauer der Therapie und bis zu 6 Monate nach Ende der Therapie anzuwenden. Eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung ist definiert als die, die bei gleichbleibender und korrekter Anwendung eine niedrige Ausfallrate (d.h weniger als 1% pro Jahr) ergibt, wie Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, einige IUPs, sexuelle Abstinenz oder vasktomierte Partner. • Männer müssen sich verpflichten, für die Dauer der Therapie und 6 Monate danach kein Kind zu zeugen, und versichern, einen weiblichen Partner über die Notwendigkeit einer hochwirksamen Verhütungsmethode informieren. • Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Besuche, den Medikationsplan, bildgebende Untersuchungen, Labortests, andere studienrelevante Prozeduren und Studienvoraussetzungen einzuhalten. • Nachweis einer unterschriebenen Einverständniserklärung aus dem hervorgeht, dass sich der Patient der Tumorerkrankung bewusst ist und über die einzuhaltenden Verfahren, den experimentellen Charakter der Therapie, mögliche Alternativen, potenziellen Nutzen, mögliche Nebenwirkungen, potenzielle Risiken und andere relevante Aspekte der Studienteilnahme informiert wurde.
Ausschlusskriterien	<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – ECOG Status >2 – Anamnese eines Tumors mit Ausnahme der folgenden: adäquat behandelte lokale Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, zervikales Karzinom in situ, nicht invasives Blasenkarzinom, asymptomatisches Prostatakarzinom ohne Metastasen und ohne Therapiebedarf oder nur Notwendigkeit einer hormonellen Therapie mit normalem prostataspezifischem Antigen für ≥ 1 Jahr vor Studieneinschluss, andere behandelte Tumoren der Stadien 1 oder 2, die sich derzeit in vollständiger Remission befinden seit ≥ 3 Jahre. – ZNS Lymphom, Meningeosis lymphomatosa oder histologischer Nachweis der Transformation in ein hochgradiges oder diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – andauernde immunsuppressive Therapie außer Kortikosteroide – Nachweis einer systemischen bakteriellen, Pilz- oder Virusinfektion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses – andauernde immunsuppressive Therapie einschließlich Kortikosteroide (Ausnahme: Verabreichung einer Dosis entsprechend ≤ 40 mg/Tag Prednison < 4 Wochen ist erlaubt) – Nachweis einer systemischen bakteriellen, Pilz- oder Virusinfektion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Ausschlusskriterien	<u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - anhaltende medikamenteninduzierte Leberschädigung, chronische aktive Hepatitis B (HBV), alkoholische Lebererkrankung, nichtalkoholische Steatohepatitis, primäre biliäre Cholangitis, extrahepatische Cholestase durch Choledocholithiasis, Leberzirrhose oder portale Hypertension - anhaltender Alkohol- und Drogenkonsum - Stillen oder Schwangerschaft - abgelaufene oder aktuell klinisch bedeutsame Erkrankung, ein körperlicher Allgemeinzustand, eine Operationsanamnese, ein Elektrokardiogramm (EKG) Befund oder Laboranomalie, die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Patienten oder die Bewertung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte - Anamnese einer anaphylaktischen Reaktion, die in Verbindung mit der vorherigen Verabreichung von monoklonalen Antikörpern steht - Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor Therapiebeginn - Einnahme einer anderen Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen oder innerhalb 5 x der Halbwertszeit (t1/2) der Prüfsubstanz, was immer länger ist, oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studie
Treatment	<u>Induktion:</u> <u>Zyklus 1 (28 Tage Zyklus):</u> Obinutuzumab 1000mg i.v. fixe Dosis an den Tagen 1,8,15* *Im Falle eines vermuteten erhöhten Risikos von infusionsbedingten Nebenwirkungen kann die Dosis von Obinutuzumab an Tag 1 im Zyklus 1 100 mg intravenös, am Tag 2 900 mg betragen. <u>Zyklus 2-6 (28 Tage Zyklus):</u> <u>Obinutuzumab</u> 1000mg i.v. fixe Dosis an Tag 1 <u>Erhaltung</u> Beginn 8 Wochen nach dem letzten Induktionszyklus für Patienten, die nach der Induktion zumindest ein partielles Ansprechen erreichen: Obinutuzumab 1000 mg i.v. fixe Dosis an Tag 1 alle 8 Wochen für ein Maximum von 12 Infusionen, sofern kein Progress oder therapieassoziierte Unverträglichkeit vorliegt.

Sicherheit	<p>Es wird ein enges Sicherheitsmonitoring der ersten 6 eingeschlossenen Patienten geben. Für diese 6 Patienten werden wöchentlich Sicherheitsprüfungen für Zyklus 1 und für Woche 1 und 3 des Zyklus 2-6 durchgeführt. Sicherheitsbewertungen umfassen: Überwachung unerwünschter Ereignisse, körperliche Untersuchungen, Bewertung von Änderungen bei Begleitmedikationen und klinische Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie, Serumimmunglobuline [IgG, IgM, IgA], CRP). Die Schwere der unerwünschten Ereignisse wird anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (CTCAE), Version 4.03, bewertet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden gemäß den GCP-Vorschriften gemeldet. Die DSMC wird die Daten bezüglich der Sicherheit gemäß der DSMC-Charta spätestens 4 Wochen nach dem Ende der Induktion des 6. Patienten überprüfen. Basierend auf der Überprüfung der Daten der ersten 6 Patienten wird die DSMC eine Risikobewertung für die Studie und Empfehlungen für die Fortsetzung / Abbruch der Studie geben.</p>
Statistische Methoden	<p>Für das MZL werden verschiedene Behandlungsmodalitäten wie eine Rituximab-Monotherapie, Chemotherapie oder Rituximab in Kombination mit Chemotherapie angewendet. Es ist allgemein anerkannt, dass bei diesem nicht-kurativen indolenten B-Zell-Lymphom der meist älteren Patienten Chemotherapie-bedingte Toxizität vermieden werden sollte und dass chemotherapiefreie Ansätze bei dieser Patientenpopulation hochattraktiv sind. Bis jetzt ist eine Rituximab Monotherapie der häufigste chemotherapiefreie Ansatz, der bei dieser Entität verwendet wird. Daher sollte eine neuartige, chemotherapiefreie Monotherapie mindestens so effektiv sein wie eine Rituximab-Monotherapie. In einer großen randomisierten Studie induzierte die Rituximab-Einzeltherapie eine CRR von 55,8% im Vergleich zu 78,8% für die Kombination von Rituximab mit Chlorambucil in de novo MZL vom MALT-Typ [1, 2]. CR-Raten in splenischem MZL sind vergleichbar hoch [10, 11], wohingegen nur 20% der Patienten mit nodalem MZL ein CRR von rund 20% erreichen [12,13]. Nach diesen Daten sollte eine CRR von mindestens 60% durch einen neuen chemotherapiefreien Ansatz in MALT- und splenischem MZL erreicht werden. Das Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit der Chemotherapie-freien Monotherapie mit Obinutuzumab bei therapienaiven symptomatischen MZL-Patienten zu testen, um vergleichbare Behandlungsergebnisse mit dieser Monotherapie im Vergleich zu einer Immun-Chemotherapie zu erreichen. Es wird eine stratifizierte Rekrutierung in Bezug auf die MZL-Subtypen durchgeführt werden, die auf eine Rekrutierung von 28 Patienten mit MALT-Lymphom, 14 Patienten mit splenischem MZL und 14 Patienten mit nodalem MZL abzielt. Die Gesamtpatientenzahl umfasst 56 Patienten (siehe Statistikplan unten). Unter Annahme einer Ansprechrate von 60% für MALT- und splenisches MZL und einer niedrigeren Ansprechrate von 20% für nodales MZL (siehe oben), wird eine Gesamtansprechrate von 50% für diesen Populationsmix erwartet.</p>

<p>Statistische Methoden</p>	<p><u>Fallzahlkalkulation und Powerberechnung:</u> Für die Fallzahlkalkulation wird der einseitige exakte Binomialtest verwendet. Gemäß den obigen Daten und unter Beachtung, dass 50%, 25% und 25% Patienten mit MALT-, splenischem beziehungsweise nodalem MZL, eingeschlossen werden müssen, muss die CRR für die Gesamtgruppe der unterschiedlichen MZL-Subtypen besser als 50% sein. Basierend auf einer CRR für Obinutuzumab von ca. 70%, einem Signifikanzniveau von 2,5% (einseitiger Test) und einer Power von 80%, werden 48 voll auswertbare Patienten notwendig sein, um zu zeigen, dass die Monotherapie eine vielversprechende Alternative im Vergleich mit einer Immunochemotherapie sein wird. (PROC POWER, SAS 9.3; 48 Patienten repräsentieren eine Power von mehr als 80%). Es wird erwartet, dass die Ausschlussquote in der Studie unter 15% liegt. Gemäß diesen Parametern wird die Studie maximal 56 Patienten aufnehmen.</p> <p><u>Statistische Analyse primärer und sekundärer Endpunkte</u> Der primäre Parameter CRR wird in einer modifizierten Intention-to-treat Analyse evaluiert, d.h. alle Patienten, die zumindest einen Behandlungszyklus bekommen haben, werden in die Analyse des primären Endpunkts einbezogen (Core Analysis Population). Nur Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden, werden nicht ausgewertet (ca. 15%). Patienten, die vor dem Ende der Induktion einen Progress erleiden werden als CR = "NO" behandelt und in die Berechnung des primären Endpunkts einbezogen. Der einseitige exakte Binomialtest wird für die Analyse des primären Endpunkts verwendet, um die CRR gegenüber dem fixen Wert von 50% bei einem Signifikanzniveau von 2,5% (einseitig) zu testen. Die Entscheidung über das neue Single-Agent-Konzept basiert also auf einem statistischen Test der Form:</p> <p>HA : { CRR > 50% } vs. H0: { CRR ≤ 50% }</p> <p>Somit kann ein Erfolgsnachweis erbracht werden, wenn 34 (70% von 48 Patienten) oder mehr Responder (Patienten mit CR) beobachtet werden. Patienten, die ausgeschlossen werden, werden in eine separate explorative Analyse einbezogen. Zusätzlich wird ein einseitiges 95% - Konfidenzintervall für die CRR als Effektschätzer berechnet. Die explorative Verwendung von univariaten logistischen Regressionsmodellen wird verwendet, um den Einfluss mutmaßlicher Risikofaktoren zu untersuchen, die mit einer CRR assoziiert sind. Alle sekundären Endpunkte werden explorativ durch entsprechende deskriptive Analyse und 95%-Konfidenzintervalle analysiert.</p>
------------------------------	---