

Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Ibrutinib im Vergleich zu Ibrutinib-Monotherapie bei Morbus Waldenström (CZAR-1)

EINE INTERNATIONALE, MULTIZENTRISCHE, RANDOMISIERTE, OFFENE PHASE II STUDIE

Projektcode	CZAR-1
Versionsnummer des Prüfplans	V3.2
Datum	12.01.2023
EUDRACT-Nummer	2018-003526-88
Clinicaltrials.gov-Nummer	NCT04263480
Prüfsubstanzen (IMP)	Carfilzomib, Ibrutinib
Therapiegebiet	Hämatologie / Onkologie
Sponsor	Universitätsklinikum Ulm (Deutschland), vertreten durch den Vorsitzenden des Klinikumsvorstandes
Leiter der klinischen Prüfung nach AMG	Prof. Dr. Christian Buske Universitätsklinikum Ulm Klinik für Innere Medizin III Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Deutschland

1. SYNOPSE

Sponsor	Universitätsklinikum Ulm (Deutschland), vertreten durch den Vorsitzenden des Klinikumsvorstandes
Prüfsubstanzen	Carfilzomib, Ibrutinib
Titel des Prüfplans	Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Ibrutinib im Vergleich zu Ibrutinib-Monotherapie bei Morbus Waldenström (CZAR-1)
Studiendesign / Phase	Phase III, randomisiert, offen, multizentrisch, international
Primäres Studienziel	<p>Das primäre Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit von Carfilzomib in Kombination mit Ibrutinib im Vergleich zu Ibrutinib allein bei Patienten mit unbehandeltem oder rezidiertem Morbus Waldenström zu untersuchen.</p> <p><u>Primärer Studienendpunkt:</u> Komplettremission (Complete Remission; CR) oder sehr gute Teilremission (Very Good Partial Remission; VGPR) 12 Monate ab Randomisierung unter Verwendung der auf der sechsten IWWM aktualisierten, modifizierten Ansprechkriterien (CR/VGPR).</p> <p><u>Sekundäre Studienendpunkte:</u> Ansprechrate (CR, VGPR, PR, MR) und ORR (CR, VGPR, PR) 12 und 24 Monate nach Randomisierung, bestes Ansprechen, Zeit bis zum besten Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Zeit bis zum Therapieversagen, Dauer der Remission, progressionsfreies Überleben, ursachenspezifisches Überleben, Gesamtüberleben, Sicherheit, Lebensqualität.</p>
Hintergrund	<p>Bei Morbus Waldenström (MW) induziert Chemotherapie im Vergleich zu anderen indolenten Lymphomen nur geringe CR/VGPR-Raten und kurze Ansprechzeiten. Daher sind innovative Ansätze gefragt, die eine exzellente Aktivität und Verträglichkeit bei Patienten mit MW kombinieren. Chemotherapie - freie Ansätze sind für diese Patientengruppe sehr attraktiv. Aufgrund seiner hohen Aktivität bei MW und seiner geringen Toxizität wurde Ibrutinib von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung von MW zugelassen. Allerdings führt auch Ibrutinib nicht zur Komplettremission und die VGPR-Rate liegt bei rezidierten Patienten bei 16%. Darüber hinaus hängt die Aktivität von Ibrutinib vom Genotyp ab: Im Vergleich zu MYD88^{mut}/CXCR4^{WT}-Patienten induziert die Ibrutinib-Monotherapie bei Patienten mit dem MYD88^{mut}/CXCR4^{mut}- oder dem MYD88^{WT}/CXCR4^{WT}-Genotyp wesentlich geringere Ansprechraten (Hauptansprechen (mindestens Teilremission) bei 91,7 % im Vergleich zu 61,9 bzw. 0 %). Phase-II-Daten haben gezeigt, dass der Proteasom-Inhibitor Carfilzomib in der Lage ist, die schlechtere Prognose von Ibrutinib bei MYD88^{mut}/CXCR4^{mut}- und MYD88^{WT}/CXCR4^{WT}-Patienten zu verbessern, da in einer Phase-II-Studie, in der Carfilzomib mit Rituximab und Dexamethason kombiniert wurde, die Ansprechraten für alle Genotypen hoch waren. Darauf basierend stellen wir die Hypothese auf, dass die Zugabe von Carfilzomib zu Ibrutinib die VGPR/CR-Rate im Vergleich zu Ibrutinib allein bei Patienten mit MW erhöht, insbesondere bei Patienten, die die CXCR4-Mutation tragen.</p>

	<p>Darüber hinaus gehen wir von der Hypothese aus, dass die Kombination von Carfilzomib und Ibrutinib auch bei MYD88-Wildtyp-Patienten hoch aktiv sein wird und dass diese Kombination bei Patienten ohne vorherige Behandlung mindestens ebenso wirksam sein wird wie bei rezidivierten/refraktären Patienten.</p>
<p>Studienpopulation - Einschlusskriterien</p>	<p>Jeder Patient muss alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um in diese Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachgewiesene klinisch-pathologische Diagnose des MW nach Definition des „Consensus-Panels 1“ des Zweiten Internationalen MW-Workshops. Die histopathologische Diagnose muss innerhalb der letzten 4 Monate vor Randomisierung erfolgen. Zusätzlich müssen vor Randomisierung Pathologieproben für die Bestimmung des Mutationsstatus von MYD88 und CYCR4 an das pathologische Referenzzentrum geschickt werden. Die Immunphänotypisierung wird in jedem Zentrum durchgeführt und lokal aufbewahrt. • Neu aufgetretener und rezidivierter/refraktärer MW unabhängig vom Genotyp. • Patienten müssen <u>mindestens eines</u> der folgenden Kriterien für den Beginn der Behandlung gemäß der Konsensusempfehlung des 7. MW-Workshop erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rezidivierendes Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Müdigkeit (mind. eines davon). ○ Hyperviskosität. ○ Symptomatische oder „bulk“ (≥ 5 cm maximaler Durchmesser) Lymphadenopathie. ○ Symptomatische Hepatomegalie und/oder Splenomegalie. ○ Symptomatische Organomegalie und/oder Organ- oder Gewebeinfiltration. ○ Periphere Neuropathie aufgrund des MW. ○ Symptomatische Kryoglobulinämie. ○ Kälteagglutinin-Anämie. ○ IgM-abhängige immunhämolytische Anämie und/oder Thrombozytopenie. ○ Nephropathie aufgrund des MW. ○ Amyloidose aufgrund des MW. ○ Hämoglobin ≤ 10 g/dL (Patienten sollten mindestens 7 Tage vor dem Hämoglobin-Screening keine Erythrozyten-Transfusion erhalten). ○ Thrombozyten < 100 x 10⁹/L (verursacht durch Knochenmarkinfiltration des Lymphoms). ○ Monoklonales Serumprotein > 5g/dl, auch ohne offenkundige klinische Symptome. ○ IgM Serumkonzentration ≥ 5 g/dL. ○ Und andere MW-assoziierten MW-relevanten Symptome. • World Health Organization (WHO)/ECOG Leistungsstatus ≤ 2. • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 40% nach Beurteilung im transthorakalen Echokardiogramm (TTE). <p>Weitere Kriterien:</p>

	<ul style="list-style-type: none">• Alter \geq 18 Jahre (männlich und weiblich).• Lebenserwartung > 3 Monate.• Baseline Thrombozytenzahl > $50 \times 10^9/L$, absolute Neutrophilenzahl > $0,75 \times 10^9/L$ (sofern nicht durch Knochenmarkinfiltration des Lymphoms verursacht).• Erfüllen der folgenden Laborparameter während des Screeningbesuchs innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung:<ul style="list-style-type: none">○ ASAT (SGOT): < 3 x obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums.○ ALAT (SGPT): < 3 x obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums.○ Gesamtbilirubin: < 1,5 x obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums, es sei denn es besteht ein klarer Zusammenhang zur Erkrankung (außer bei Gilbert-Syndrom)○ Serumkreatinin: \leq 1,5 x obere Normwertgrenze des Labornormwertes des Prüfzentrums.• Frauen im gebärfähigen Alter (Women of childbearing potential, WOCBP), d.h. fruchtbar, nach der Menarche und bis zum Eintritt der Postmenopause, müssen sich bereit erklären, für die Dauer der Therapie mit Ibrutinib oder Carfilzomib bis zu 6 Monate nach Therapieende eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.• Männer müssen damit einverstanden sein, während der Studienbehandlung und 6 Monate nach Therapieende kein Kind zu zeugen und ihrer Partnerin zu raten, eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden. Männer müssen nach der letzten Dosis Carfilzomib oder Ibrutinib mindestens 6 Monate lang auf eine Samenspende verzichten.• Jeder Patient muss eine Einwilligungserklärung in einer fließenden Sprache des Patienten unterschreiben, die besagt, dass er den Zweck der Studie und die für die Studie erforderlichen Verfahren versteht und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Die Patienten müssen bereit und in der Lage sein, sich an die in diesem Protokoll festgelegten Verbote und Einschränkungen zu halten.
--	--

<p>Studienpopulation - Ausschlusskriterien</p>	<p>Das Vorliegen der folgenden Kriterien wird einen Patienten vom Einschluss ausschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung mit den folgenden Substanzen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige Behandlung mit Ibrutinib oder BTK-Inhibitoren. ○ Vorherige Behandlung mit Carfilzomib. Eine vorherige Behandlung mit anderen Proteasom-Inhibitoren ist erlaubt, sofern die Patienten nicht refraktär waren, d.h. eine Remissionsdauer von ≥ 6 Monate hatten. Vorherige Plasmapherese und kurzzeitige Verabreichung von Kortikosteroiden ≤ 6 Wochen in einer Dosis, die ≤ 20 mg/Tag Prednison entspricht, ist ebenfalls erlaubt. • Schwerwiegende medizinische oder psychiatrische Erkrankung (vor allem in Behandlung befindlich), die die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung beeinträchtigen kann. • Aktive HIV, HBV oder HCV Infektion (siehe Prüfplan Abschnitt 8.4.12.9) • ZNS-Befall durch das Lymphom. • Vorherige nicht-lymphoide maligne Erkrankung mit folgenden Ausnahmen: adäquat behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Zervixkarzinom in situ, oberflächlicher Blasenkrebs, asymptomatischer Prostatakrebs ohne bekannte Metastasen und ohne Notwendigkeit einer Therapie oder nur einer Hormontherapie und mit normalem prostataspezifischem Antigen für ≥ 1 Jahr vor Studieneinschluss, anderer Krebs der Stadien 1 oder 2, der mit einer heilenden Absicht behandelt wird und sich zu dem Zeitpunkt für ≥ 3 Jahre in vollständiger Remission befindet. • Unkontrollierte Erkrankungen, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unkontrollierter Diabetes mellitus (gekennzeichnet durch metabolische Entgleisung und/oder schwere durch den Diabetes mellitus verursachte unkontrollierte Organschäden). ○ Chronische, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) oder LVEF $< 40\%$. ○ Instabile Angina pectoris, Angioplastie, Stenting oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung ○ Klinisch signifikante Herzrhythmusstörung, die symptomatisch ist oder einer Behandlung bedarf, oder asymptotische anhaltende ventrikuläre Tachykardie. ○ Bekannte Perikarderkrankung. ○ Malabsorptionssyndrom, Erkrankungen mit signifikanter Beeinträchtigung der Gastrointestinalfunktion, Resektion des Magens oder Dünndarms, Colitis ulzerosa, symptomatische entzündliche Darmerkrankung oder vollständiger Darmverschluss. ○ Kardiale Amyloidose. • Kürzlich durchgeführte größere Operation innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung • Bekannte Zirrhose (bei Child-Pugh-Klassifikation C) • Chemotherapie mit zugelassenem oder experimentellem Krebstherapeutikum innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Glukokortikoidtherapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung, die eine kumulative Dosis von 160 mg Dexamethason oder eine äquivalente Dosis anderer Kortikosteroide übersteigt.
--	---

	<ul style="list-style-type: none">• Fokale Strahlentherapie innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung. Bestrahlungstherapie mit einem ausgedehnten Feld, das ein signifikantes Volumen an Knochenmark enthält, innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung (d.h. die vorherige Bestrahlung muss weniger als 30% des Knochenmarks betragen haben).• Kontraindikation gegenüber einem der erforderlichen Begleitmedikamente oder unterstützenden Behandlungen, einschließlich der Überempfindlichkeit gegen antivirale Medikamente.• Überempfindlichkeit zu den aktiven Studiensubstanzen oder zu einem Bestandteil von ihnen.• Aktive Infektion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, die die Behandlung mit systemischen Antibiotika, antiviralen Medikamenten (außer antiviraler Therapie gegen Hepatitis B) oder antifungalen Medikamenten erfordert. Solche Infektionen müssen vor Beginn der Studienbehandlung vollständig ausgeheilt sein.• Aszites, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung eine Parazentese erfordern.• Unkontrollierte Hypertonie, definiert als ein durchschnittlicher systolischer Blutdruck > 159 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 99 mmHg trotz optimaler Behandlung (gemessen in Übereinstimmung mit den Leitlinien der European Society of Hypertension/European Society of Cardiology [ESH/ESC] 2013).• Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.• Bekannte interstitielle Lungenerkrankung.• Akute diffuse infiltrative Lungenerkrankung.• Bekannte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einem forcierten Expirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) < 50% des vorhergesagten Normalwertes.• Bekanntes schweres persistierendes Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre oder derzeit unkontrolliertes Asthma jeglicher Klassifikation oder zum Zeitpunkt des Screenings eine FEV1 von < 50% des vorhergesagten Normalwertes.• Autologe oder allogene Stammzelltransplantation weniger als 100 Tage vor der Randomisierung.• Impfung mit lebenden, abgeschwächten Impfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung.• Patienten, die starke oder mäßige Induktoren oder Inhibitoren für Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A (CYP3A) benötigen.• Patienten, die eine unkontrollierte Blutungsstörung haben oder zum Zeitpunkt des Screenings ein Antikoagulans (z.B. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten, Antikoagulants der neuen Generation (NOACS) sind erlaubt) benötigen.• Vorgeschichte oder Hinweise auf eine andere klinisch bedeutsame Erkrankung (mit Ausnahme der oben genannten), die nach Ansicht des Prüfers oder des Sponsors, falls er konsultiert wird, ein Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellen oder die Auswertung, die Verfahren oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen würden.• Patientin, die während der Teilnahme an dieser Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Studienbehandlung schwanger ist oder
--	--

	<p>stillt (und nicht damit einverstanden ist, das Stillen abzubrechen) oder plant, schwanger zu werden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Vulnerable Patienten, z.B. Patienten, die nicht in der Lage sind, eine Einwilligungserklärung zu geben (schwere Demenz oder Psychose, Patienten, die in Haft gehalten werden).• Teilnahme an einer weiteren klinischen Prüfung innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung bei dieser Studie.
Studiendesign	<p>Die Phase II Studie wird aus einer offenen, stratifizierten 1:1-Randomisierung zwischen Arm A und Arm B für neu erkrankte und rezidierte/refraktäre MW-Patienten bestehen, die einer Behandlung bedürfen. Stratifikationsfaktoren sind der MYD88- und CXCR4-Status und die Anzahl der früheren Therapien (0 vs. ≥ 1 Therapien). Es wird eine stratifizierte zentrale Block-Randomisierung verwendet.</p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit von Carfilzomib plus Ibrutinib gegenüber Ibrutinib allein bei der Behandlung von neu erkrankten und rezidierten/refraktären Patienten (Arm A vs. Arm B) zu untersuchen. Im Einzelnen wird das Studiendesign wie folgt aussehen:</p> <p><u>Arm A (Carfilzomib / Ibrutinib):</u> Die Patienten werden mit Ibrutinib bis zum Nachweis einer Progression, oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wird, behandelt. Die Patienten erhalten zusätzlich Carfilzomib für zwei Jahre.</p>

<p>Ibrutinib</p>	<p><u>Kontinuierliche Behandlung</u> 420 mg p.o. täglich bis zur Progression oder nicht tolerabler Toxizität</p>
<p>Carfilzomib</p>	<p><u>Zyklus 1 (Tag 1-28)*</u> 20mg/m² i.v. Tag 1 70 mg/m² i.v. Tag 8, 15 eines 28 Tage-Zyklus <u>Zyklus 2-12 (28 Tage-Zyklen)*</u> 70mg/m² i.v. Tag 1, 8, 15 eines 28 Tage-Zyklus <u>Zyklus 13-24 (28 Tage-Zyklen)*</u> 70mg/m² i.v. Tag 1,15 eines 28 Tage-Zyklus</p>
<p>*Eine Prophylaxe zur HZV-Reaktivierung ist für alle Patienten, die während der Behandlungsphase mit Carfilzomib behandelt werden, obligatorisch. Eine akzeptable antivirale Therapie umfasst Acyclovir (z.B. 400mg p.o. 3 mal täglich), Famcyclovir (z.B. 125mg p.o. zweimal täglich) oder Valacyclovir (z.B. 500mg p.o. zweimal täglich). Prophylaktisches Dexamethason (4 mg) ist vor der ersten Carfilzomib-Infusion und für spätere Carfilzomib-Infusionen wie angegeben obligatorisch.</p>	
<p><u>Arm B (Ibrutinib alleine):</u> Patienten werden mit Ibrutinib bis zur Progression oder nicht tolerabler Toxizität behandelt.</p>	
<p>Ibrutinib</p>	<p><u>Kontinuierliche Behandlung</u> 420 mg p.o. täglich bis zur Progression oder nicht tolerabler Toxizität</p>
<p><u>Follow-up Phase</u> Alle Patienten, die die Behandlung wegen nicht tolerierbarer Toxizität beenden, gehen in die Nachbeobachtung über, während der ersten 2 Jahre alle 3 Monate und während der nächsten drei Jahre alle 6 Monate oder bis Progression (bis 7 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten).</p>	
<p><u>Survival Follow-up Phase</u> Alle Patienten mit Progression werden hinsichtlich des Überlebens alle 6 Monate bis zum Ende der Studie (7 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten) oder bis zum Tod beobachtet.</p>	
<p><u>Sicherheit</u> Im Allgemeinen umfassen die Sicherheitsbewertungen: unerwünschte Ereignisse, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen und klinische Laborparameter. Der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen wird anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 5.0 des National Cancer Institute bewertet und im eCRF dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse, die zwischen der ersten Einnahme / Verabreichung der Studienmedikation bis zum „End of Treatment visit“ (30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation) auftreten, werden gesammelt. Zusätzlich wird eine enge Überwachung der behandlungsbedingten Toxizität durchgeführt, die die ersten 10 in Arm A aufgenommenen Patienten umfasst. Für diese 10 Patienten werden mindestens alle zwei Wochen Sicherheitsbewertungen für die Zyklen 1-6 durchgeführt, die die oben genannten Bewertungen umfassen.</p>	

	<p><u>Komitee für Daten- und Sicherheitsüberwachung</u> 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. Die Daten aller Patienten werden vom unabhängigen DSMC zu dem Zeitpunkt überprüft, wenn der 6. Patient 6 Behandlungszyklen in Arm A abgeschlossen hat. Die zweite Analyse wird überprüft, wenn der 30. Patient in Arm A 6 Zyklen abgeschlossen hat oder spätestens nach 18 Monaten Behandlung, je nachdem, was früher eintritt. Das DSMC wird eine Nutzen-Risiko-Bewertung für die Studie und Empfehlungen für die Fortsetzung / den Abbruch der Studie entsprechend den Sicherheitsdaten der Patienten geben.</p>
<p>Geplante Patientenzahl:</p>	<p>99 Patienten</p>
<p>Anzahl der Prüfzentren</p>	<p>circa 30 Prüfzentren in der Europäischen Union</p>
<p>Prüfsubstanz</p>	<p>Carfilzomib, Ibrutinib</p>
<p>Statistische Methoden</p>	<p>Das primäre Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit von Carfilzomib in Kombination mit Ibrutinib im Vergleich zu Ibrutinib allein bei der Behandlung von MW zu untersuchen. <u>Stichprobengröße:</u> Arme A und B der randomisierten kontrollierten Studie: Die Berechnung der Stichprobengröße basiert auf dem Vergleich des primären Endpunkts (CR/VGPR-Rate 12 Monate nach Randomisation) zwischen den Armen A und B unter Verwendung des einseitigen Chi-Quadrat-Tests. Gemäß Treon et al. (NEJM 2015) beträgt die CR/VGPR-Rate bei MW-Patienten, die mit Ibrutinib behandelt werden, etwa 16%. Unter der Annahme einer CR/VGPR-Rate von 35% bei den mit Carfilzomib/Ibrutinib behandelten Patienten erfordert dieses Szenario eine Anzahl von insgesamt 94 Patienten (d.h. 47 Patienten pro Gruppe), um bei einem einseitigen Fehler erster Art von 0,10 eine Teststärke von 80% zu erreichen. Es wird erwartet, dass die Abbruchrate in der Studie weniger als 5% beträgt. Demnach wird die Studie insgesamt maximal 99 Probanden in die Arme A und B aufnehmen. <u>Statistische Analyse der primären und sekundären Endpunkte in der randomisierten kontrollierten Studie:</u> Der primäre Studienendpunkt CR/VGPR-Rate wird nach dem „Intention-to-Treat“-Prinzip ausgewertet. Der Chi-Quadrat-Test wird für die Analyse des primären Endpunkts verwendet, um die CR/VGPR-Rate in den Armen A und B auf dem Signifikanzniveau von 10% (einseitig) in der Hauptanalyse-Population zu testen. Die entsprechende Null- und Alternativhypothesen lautet: H0: RRA ≤ RRB HA: RRA > RRB wobei RRA die CR/VGPR-Rate in Arm A (Carfilzomib/Ibrutinib) und RRB die CR/VGPR-Rate in Arm B (Ibrutinib) ist. Wenn der erhaltene einseitige p-Wert kleiner oder gleich 0,10 ist, wird der Schluss gezogen, dass die Carfilzomib/Ibrutinib-Kombination die CR/VGPR-Rate im Vergleich zur Monotherapie von Ibrutinib statistisch signifikant erhöht. Zusätzlich wird das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall (CI) der Ratendifferenz (RRB-RRA) als</p>

	<p>Effektschätzer berechnet. Weitere explorative Analysen des primären Studienendpunktes umfassen den Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test der Ratendifferenz, der um Stratifikationsfaktoren (MYD88- und CXCR4-Status Status und die Anzahl früherer Behandlungen) bereinigt ist. Als Effektschätzer wird ein CMH stratifiziertes 5% Konfidenzintervall der Ratendifferenz (RRB-RRA) berechnet, wobei jede Rate mit der Anzahl der Probanden in jeder Stratifikationsfaktorkombination gewichtet wird. Zusätzlich werden logistische Regressionsmodelle verwendet, um den Einfluss von mutmaßlichen Risikofaktoren auf die CR/VGPR-Rate zu untersuchen.</p> <p>Alle sekundären Endpunkte werden explorativ analysiert. Gruppenvergleiche bei binären Endpunkten werden zweiseitig durchgeführt, wobei je nach Fall der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Fisher-Test verwendet wird. Zusätzlich werden 95% Konfidenzintervalle für Gruppenunterschiede berechnet. Die Überlebenszeiten werden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95% Konfidenzintervall analysiert. Darüber hinaus wird das Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet, um den Einfluss von mutmaßlichen Risikofaktoren auf die Überlebenszeit zu untersuchen. Ein Gruppenvergleich in Bezug auf die Lebensqualität (ordinaler Endpunkt) wird mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Zusätzlich wird das 95% Konfidenzintervall für die Differenz der Mediane berechnet.</p> <p>Für die Sicherheitsanalyse der randomisierten kontrollierten Studie werden alle unerwünschten Ereignisse aufgelistet und die Häufigkeit der häufigsten berechnet. Gruppenvergleiche (A vs. B) der Häufigkeiten von AEs und SAEs werden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Fisher-Test durchgeführt.</p>
Rekrutierungszeitraum	36 Monate
Dauer der Studie für den einzelnen Patienten	Bis zum Fortschreiten der Krankheit oder einer vom Patienten nicht tolerierten Toxizität plus Follow-up oder Survival Follow-up (maximal 7 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten)
Dauer der gesamten Studie	Maximal 7 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten