

Synopse

Sponsor	Technische Universität Dresden 01062 Dresden
Leiter der Klinischen Prüfung	Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden Uwe.Platzbecker@uniklinikum-dresden.de
Titel	Randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie für Decitabin mit oder ohne Eltrombopag bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie für die eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommt
Kurztitel	DELTA
EudraCT-Nr.	2014-003150-13
Zielgruppe	Erwachsene Patienten (≥ 65 Jahre) mit neu diagnostizierter AML und $\geq 20\%$ Blasten im Knochenmark oder Blut, die nicht für eine intensive Induktions-Chemotherapie geeignet sind
Studiendesign	Zwei-armige, doppelblinde, multizentrische randomisiert-kontrollierte Phase-II-Studie
Studienziele	<u>Primäres Studienziel</u> Es soll untersucht werden, in wie weit Eltrombopag (EPAG) als palliative Behandlung zusätzlich zur Standardbehandlung mit Decitabin (DAC) das Überleben von AML-Patienten ≥ 65 Jahre bis zu einer Behandlungsänderung verbessert.
Endpunkte	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungs- Änderungsfreies Überleben (TCFS) <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Gesamtansprechrage (CR, PR, SD) • Rezidiv-freies Überleben (RFS) • Mediane Thrombozytenzahl • Anzahl Thrombozytentransfusionen während der Zyklen 1-4 • Inzidenz von Blutungen • Anzahl an Knochenmarkblasten zur Baseline; sowie nach 5, 9 und 12 Monaten • Rate an Hospitalisierungen (Krankenhaustage) • Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit EPAG / Placebo • Lebensqualität • Einfluss von Komorbiditäten auf die Vorhersage des Gesamtüberlebens • Einfluss von immunphänotypischen und molekularen Veränderungen auf das Ansprechen der Therapie

Fallzahl	Anzahl einzuschließende Patienten: n = 238 1:1 Randomisierung (n = 119 pro Arm)
Studiendauer / Zeitplan	<p><u>gesamte Studie</u></p> <p>Einschluss 1. Patient bis letzte Visite letzter Patient: 48 Monate gesamte Studiendauer: 48 Monate Rekrutierungsdauer: 36 Monate</p> <p><u>Therapiedauer pro Patient</u> <u>(inkl. ggf. Nachbeobachtungen):</u> mind. 12 Monate (für den ersten Patienten) bis max. 48 Monate (für den letzten Patienten)</p> <p><u>Zeitplan:</u></p> <p>Einschluss erster Patient (FPFV): 1. May 2015 Einschluss letzter Patient (LPFV): 1. May 2018 Ende der Studie für letzten Patienten (LPLV): 30. April 2019</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • neu diagnostizierte AML (einschließlich Therapie-assoziiert oder nach vorangegangenem MDS) außer APL nach WHO Kriterien; d.h. Knochenmarkaspirat- oder biopsie muss $\geq 20\%$ Blasten unter allen kernhaltigen Zellen aufweisen oder im Differentialblutbild müssen $\geq 20\%$ Blasten nachgewiesen werden • Alter ≥ 65 Jahre • ECOG-Performance-Status 0-3 • Patient nicht geeignet für intensive Induktionstherapie • geplante Therapie mit DAC • Thrombozytenzahl < 75 Gpt/L (Befund innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung) • unterzeichnete Einwilligungserklärung nach Aufklärung • adäquate Leberfunktion <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamt-Bilirubin ≤ 3-faches des oberen Normalwertes (außer Gilbert's Syndrome) ○ ALT und AST ≤ 3-faches des oberen Normalwertes
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Promyelozytenleukämie (APL) • Bekanntes Hochrisiko-MDS oder vorherige Behandlung der AML mit einem TPO-R-Agonisten (z. B. Revolade, NPlate oder andere TPO-R-Agonisten), hypomethylierende Medikamente oder einer intensive Chemotherapie • NYHA-Stadium ≥ 2 (aufgrund von Herzinsuffizienz) • aktueller Drogen- oder Alkoholabusus • Behandlung mit einem Prüfmedikament innerhalb von 30 Tagen bzw. 5 Halbwertszeiten (je nach dem welches länger dauert) vor Erhalt der ersten Studienmedikation • aktive und unkontrollierte Infektion • positive HIV- oder Hepatitis-Serologie (Hepatitis B und C)

	<ul style="list-style-type: none"> • Patient nicht in der Lage, orale Medikation zu sich zu nehmen • Bekannte sofortige oder verzögernde Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber chemisch verwandten Medikamenten analog EPAG oder Decitabin oder ähnlichen Inhaltsstoffen
Prüfmedikament	<p><u>aktiver pharmazeutischer Wirkstoff:</u> Eltrombopag</p> <p><u>Handelsname:</u> Revolade®</p> <p><u>Hersteller:</u> Novartis Pharma</p>
Behandlung	<p><u>Experimenteller Arm:</u></p> <p>Eltrombopag Startdosis 200 mg/d p.o. kontinuierlich ab Tag 1 Dosiseskalation bis 300 mg/d p.o.</p> <p><i>Ostasiatische Patienten:</i></p> <p>Eltrombopag Startdosis 100 mg/d p.o. kontinuierlich ab Tag 1 Dosiseskalation bis 150 mg/d p.o.</p> <p><u>Kontroll-Arm:</u></p> <p>Placebo Startdosis 200 mg/d p.o. kontinuierlich ab Tag 1 Dosiseskalation bis 300 mg/d p.o.</p> <p><i>Ostasiatische Patienten:</i></p> <p>Placebo Startdosis 100 mg/d p.o. kontinuierlich ab Tag 1 Dosiseskalation bis 150 mg/d p.o.</p> <p><u>Begleitmedikation (für beide Behandlungsarme):</u></p> <p>Behandlung mit standard-dosiertem Decitabin</p> <p>Decitabin 20 mg/m² i.v. d 1-5 q4w</p> <p><u>max. Therapiedauer:</u> 12 Zyklen</p> <p><u>Follow-up pro Patient:</u> mind. 1 Jahr (beginnend ab Einschluss)</p>
Statistik	<p>Als Ersatzendpunkt für das Progressionsfreie Überleben, wurde das Behandlungs-Änderungsfreie Überleben (TCSF) als primärer Endpunkt für die Studie gewählt. In der medizinischen Literatur wird für diese Patientengruppe ein 1-Jahres-Behandlungs-Änderungsfreies Überleben von etwa 33 % beschrieben.</p> <p>Die Fallzahlplanung basiert auf der Annahme, dass das 1-Jahres-Behandlungs-Änderungsfreie Überleben aufgrund geringerer Blutungsereignisse und besseren Ansprechens auf DAC um 15% verbessert werden kann (entspricht einem Hazard ratio von 0.66). Das Signifikanzlevel wurde auf 5% (2-seitig) festgelegt. Die Power beträgt 80%. Die Analyse soll 12 Monate nach Einschluss des letzten Patienten durchgeführt werden um ein Follow Up von mindestens 12 Monaten zu gewährleisten, worauf die Fallzahlplanung basiert. Es wird</p>

	<p>angenommen, dass mit einer 1:1 Randomisierung bis zu diesem Zeitpunkt 190 Ereignisse beobachtet werden können. Um diese erforderliche Anzahl an Ereignissen beobachten zu können, werden unter Berücksichtigung einer geschätzten Drop Out-Rate von 10% insgesamt 238 Patienten in die Studie rekrutiert.</p> <p>Es ist geplant die Analyse des primären Endpunktes mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifikationsmerkmalen der Randomisierung durchzuführen.</p> <p>Eine Adjustierung mit weiteren potentiellen Einflussfaktoren wird Gegenstand einer Sensitivitätsanalyse sein.</p> <p>Die Randomisierung wird stratifiziert nach zytogenetischem Risiko und vorhergehenden Thrombozytentransfusionen.</p> <p>Es ist nicht geplant „Gebrechlichkeits“-Parameter in das Primärmodell aufzunehmen. Die Analyse dieser Parameter erfolgt explorativ als Teil der Sensitivitätsanalysen.</p> <p>Die primäre Analyse erfolgt mit einem Signifikanzlevel von 5% (2-seitig). Die sekundären Endpunkte werden explorativ ausgewertet. Falls die sekundären Endpunkte auf Signifikanz getestet werden sollten, werden keine confirmatorischen Schlüsse daraus gezogen.</p>
teilnehmende Zentren	etwa 30 geplante Zentren