

Synopse

SPONSOR	Technische Universität Dresden
STUDIENLEITER	PD Dr. med. Johannes Schetelig Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden; Tel 0351/458-15604; Fax 0351/458-5389; johannes.schetelig@uniklinikum-dresden.de
TITEL DER STUDIE	Clofarabine bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie
KURZTITEL	BRIDGE-Studie
PRÜFPLANCODE	TUD-BRIDGE-046
EudraCT-Nr.	2010-022584-35
RATIONALE	Für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML wird die allogene Stammzelltransplantation (HCT) als das einzige Verfahren angesehen, mit dem ein langfristiges krankheitsfreies Überleben erreicht werden kann. Trotz der Aussicht auf Heilung durch diese Prozedur erreichen nur circa 40% der Patienten eine allogene HCT (Cornelissen 2007, Schlenk 2008). Eine Reihe von Faktoren trägt zu dieser niedrigen Rate an Transplantationen bei. Hierzu zählen die moderate Aktivität der dann verfügbaren Chemotherapien und das Auftreten von Toxizitäten, die eine Transplantation verhindern. Prospektive Studien in dieser Indikationen fokussieren in der Regel auf die Rate erreichter Remissionen nach einer definierten Anzahl an Chemotherapien oder auf transplantations-spezifische Aspekte. Studien dieser Art bilden nicht die klinische Realität der variablen Dauer der überbrückenden Chemotherapie während der Spendersuche und Transplantationsplanung ab. Klinische Studien, die die Behandlung bei geplanter Transplantation realitätsnah abbilden werden dringend benötigt.
ZIELE	Ziel der vorliegenden Studie ist, die Sicherheit und Wirksamkeit einer überbrückenden Behandlung mit Clofarabine vor allogener HCT zu studieren.
ERGEBNISVARIABLEN	Primärer Endpunkt: Rate des Therapieerfolges Sekundäre Endpunkte: Rate des Therapieerfolges in definierten Subgruppen, die erreichte Rate an Transplantationen, die Rate unerwünschter Ereignisse, die Verteilung der Ursachen für ausbleibenden Therapieerfolg (Therapieerfolg ist definiert als das Erreichen einer kompletten Remission durch die Brückenbehandlung oder durch die Kombination aus Brückenbehandlung und Konditionierungsbehandlung vor allogener HCT.)

**EIN- UND
AUSSCHLUSS-
KRITERIEN**

Einschlusskriterien

- (1) Diagnose einer AML nach WHO Kriterien.
- (2) Unbehandeltes Rezidiv oder refraktäre Erkrankung nach mindestens einer Standard Induktionstherapie. Die Behandlung eines Rezidives mittels Leukapherese, niedrig-dosiertem Cytarabin oder Hydroxyurea für maximal 5 Tage vor Studieneinschluss ist erlaubt.
 - Refraktäre Erkrankung ist definiert als der Nachweis von $\geq 5\%$ Blasten nach dem zweiten Zyklus einer Induktionstherapie oder eine fehlende Reduktion des Blastengehalts in der frühen Therapiekontrolle an Tag +15 nach dem ersten Induktionszyklus.
 - Rezidiv ist definiert als der Nachweis von $\geq 5\%$ Blasten, das Wiederauftreten von Blasten im peripheren Blut oder extramedulläre Erkrankung bei Patienten, die zuvor eine Remission erreicht hatten.
- (3) Alter über 40 Jahren.
- (4) Adäquate Nieren und Leberfunktion anhand folgender Kriterien:
 - Serum Kreatinin ≤ 1.0 mg/dL; wenn Serum Kreatinin > 1.0 mg/dL, dann muss die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 60 mL/min/1.73 m² (siehe unten*) betragen
 - Serum Bilirubin $\geq 1.5 \times$ obere Grenze des Normbereiches (OGN)
 - Aspartat Transaminase (AST)/ Alanin Transaminase (ALT) $\leq 2.5 \times$ OGN
 - Alkaline Phosphatase $\leq 2.5 \times$ OGN
- (5) Einschätzung, dass Patient fit für eine intensive Chemotherapie ist
- (6) Der Patient muss in der Lage sein, die Studienbehandlung als überbrückende Behandlung bis zur der angestrebten allogenen Transplantation zu verstehen und potentielle Risiken und Vorteile zu erkennen.
- (7) Unterschriebene Patienteninformation/-einwilligung.
- (8) Fruchtbare Patientinnen müssen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von 3 Tagen vor dem Studieneinschluss nachweisen.
- (9) Männer und Frauen, die an der Studie teilnehmen, müssen effektive Antikontrazeption während der Studienteilnahme und 6 Monate danach einhalten.

* Abschätzung der GFR nach $GFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serum Kreatinin})^{-1.154} \times (\text{Alter in Jahren})^{-0.023} \times (0.742, \text{ wenn weiblich}) \times (1.212, \text{ wenn schwarz})$

	<p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Für refraktäre Leukämien: mehr als zwei vorangegangene Induktionstherapien oder mehr als eine Therapie, die Hochdosis Cytarabin (kumulative Dosis $\geq 5 \text{ g/m}^2$) enthielt.(2) Zweites oder höheres Rezidiv. Patienten, die hypomethylierende Medikamente wie Azazytidin oder Decitabin als erste Rezidivbehandlung erhalten haben und darauf nicht ansprechen oder danach rezidierten, können eingeschlossen werden.(3) Akute Promyelozyten Leukämie mit t(15;17)(q22;q12) oder molekularem Nachweis von (PML/RARα).(4) Beteiligung des Zentralnervensystems (Zellgehalt $\geq 5/\mu\text{L}$ im Liquor mit Nachweis von Blasten im Zytospin-Präparat).(5) Vorangegangene allogene Transplantation(6) Autologe Transplantation innerhalb von 100 Tagen vor Studieneinschluss.(7) Einnahme von Studienmedikamenten oder Zytostatika innerhalb von 10 Tagen vor dem Studieneinschluss mit Ausnahme von Hydroxyurea oder niedrig-dosiertem Cytarabin.(8) Schwere Begleiterkrankungen oder Organdysfunktionen, die das Herz, die Nieren, die Leber oder andere Organsystem betreffen, die die Perspektive einer allogenen Transplantation als zu riskant erscheinen lassen.(9) Patienten, die kein Inkrement nach der Gabe von Thrombozytapherese-Konzentraten haben.(10) Patienten mit einer systemischen Infektion durch Pilze, Bakterien, Viren oder Parasiten, die nicht kontrolliert ist (fortschreitend symptomatisch, fehlende Besserung unter zielgerichteter antibiotischer oder anderweitiger Therapie).(11) Schwangere oder stillende Patientinnen.(12) Begleiterkrankungen, psychiatrische Erkrankungen oder Störungen, die die sichere Durchführung der Studientherapie und Compliance nicht erwarten lassen oder die Studieneinwilligung in Frage stellen.
STUDIENTHERAPIE	Alle Patienten erhalten wenigstens einen Zyklus Induktionstherapie mit CLARA. Die Chemotherapie CLARA enthält Clofarabine 40 mg/m^2 (einstündige Infusion) an den Tagen 1 bis 5 gefolgt drei Stunden nach dem Ende der Infusion von intermediär dosiertem Cytarabin 1 g/m^2 (zweistündige Infusion) an den Tagen 1 bis 5. Patienten mit moderatem Frühansprechen (reduzierter Blastengehalt aber noch $\geq 10\%$ Blasten im Knochenmark an Tag 15) und Patienten mit initial gutem Ansprechen, nachfol-

	<p>gend jedoch progredienter Erkrankung nach Tag 42 während Therapieverzögerungen erhalten einen zweiten Induktionszyklus nach dem selben Schema.</p> <p>Die Studienbehandlung umschließt bis zu zwei Zyklen der Induktionstherapie CLARA und ein bis zwei Zyklen einer Konsolidierungsbehandlung, die um 25% dosisreduziert verabreicht wird. Die Konsolidierungstherapie mit CLARA enthält Clofarabine 40 mg/m² (einstündige Infusion) an den Tagen 1 bis 4 gefolgt drei Stunden nach dem Ende der Infusion von intermediär dosiertem Cytarabin 1 g/m² (zweistündige Infusion) an den Tagen 1 bis 4. Patienten, für die ein Spender identifiziert werden konnte, können bereits in der Aplasie nach dem ersten Zyklus CLARA transplantiert werden. Patienten, für die die Spendersuche mehr Zeit in Anspruch nimmt, sollten baldmöglichst transplantiert werden, sofern ein Spender gefunden wurde. Die allogene Transplantation selbst ist nicht Teil der Studienbehandlung.</p>
DAUER DER STUDIE	<p><u>Dauer der Studientherapie:</u> bis zu 4 Monate abhängig vom Ansprechen und der Spenderverfügbarkeit</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> bis zur abschließenden Beurteilung des Therapieerfolges 42 Tage nach Beginn der letzten Chemotherapie mit Clofarabin;</p>
STUDIENDESIGN	Offene, einarmige, multizentrische, sequentielle Phase II Studie.
STATISTIK	Primärer Endpunkt ist die Rate des Therapieerfolges. Diese Rate wird in der Intent-to-treat Population analysiert. Die Studie wurde als zweistufige sequentielle Therapiestudie mit einem Optimum Design nach Simon konzipiert. Sekundäre Endpunkte sind die Erfolgsrate in definierten Subgruppen, die Transplantationsrate sowie die Raten unerwünschter Ereignisse und die Ragen der Ursachen für ein Therapieversagen.
FALLZAHL	Annahmen: Zugrundegelegt wurde, dass bei 40% der Patienten die Therapie einer rezidivierten oder refraktären Leukämie erfolgreich verläuft. Als Erfolg wurde definiert als das Erreichen einer Remission und nachfolgender Transplantation. Durch den Einsatz von Clofarabin wird angenommen, dass diese Rate um 15% gesteigert werden kann. In einem Optimum Design nach Simon müssen insgesamt 84 Patienten eingeschlossen werden, um diese Annahmen bei einem Fehler 1. Art von 5% und einer Power von 80% konfirmatorisch belegen zu können.
ZEITPLANUNG	<p>Einschluss 1. Patient: Dezember 2010</p> <p>Einschluss letzter Patient: Dezember 2012</p> <p>Letzte Visite letzter Patient: Juli 2013</p>
PRÜFZENTREN	10 Zentren – Rekrutierung von ca. 45 Patienten pro Jahr.