

Deutsche Synopsis

| | |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studien Name | Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Sorafenib Erhaltungstherapie bei Patienten mit Flt3-ITD positiver AML in kompletter hämatologischer Remission (CHR) nach allogener Stammzelltransplantation (allo-SCT). |
| Sponsor | Philipps-Universität Marburg |
| Hauptprüfer | PD Dr. Andreas Burchert Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Philipps-Universität Marburg |
| Studiendesign | randomisiert, doppel-blind, Phase II |
| Geplante Studienzeiten | Rekrutierungszeit: 24 Monate Erster Einschluß bis letzte Verlaufsbeurteilung: 48 Monate Nachbeobachtungszeit: 6 Monate Studiengesamtdauer: 54 Monate |
| Zwischenanalyse | Geplant ist eine Sicherheits-Zwischenanalyse nachdem 20 Patienten für mindestens 3 Monate behandelt wurden. Es wird keine Zwischenanalyse zur RFS geben. |
| Studienziele | <p>Primäres Studienziel: Ereignisfreie Überlebenszeit (RFS) von Flt3-ITD positiven AML Patienten in kompletter hämatologischer Remission nach allo-SCT, die mit Sorafenib oder Placebo als Erhaltungstherapie behandelt werden</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vergleich der medianen Gesamtüberlebenszeit (OS) von Flt3-ITD positiven AML Patienten in CHR nach allo-SCT, wenn sie entweder Sorafenib oder Placebo als Erhaltungstherapie erhalten 2. Vergleich des mittleren RFS und OS von Flt3-ITD-positiven AML Patienten unter Sorafenib bzw. Placebo in Abhängigkeit vom NPM1 Mutationsstatus 3. Vergleich des mittleren RFS und OS von Flt3-ITD-positiven AML Patienten unter Sorafenib bzw. Placebo in Abhängigkeit vom baseline Flt3-ITD Expressionslevel 4. Vergleich der Toxizität von Sorafenib und Placebo in der Erhaltungstherapie 5. Longitudinale Untersuchung von Biomarkern, die mit einem Ansprechen oder Resistenz auf Sorafenib assoziiert sind und deren Korrelation in Bezug auf RFS und OS 6. Analyse der Therapiesicherheit von Sorafenib in Bezug auf Art und Schwere (nach NCI CTC Kriterien, Version 4.02). |
| Primärer Endpunkt | Rezidivfreie Überlebenszeit (RFS), 50 Ereignisse (Rezidive) RFS wird definiert als Zeitintervall von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. Ein Rezidiv besteht bei Nachweis von Blasten im peripheren Blut, Blasten >5% im Knochenmark oder extramedulläre Blasten im Sinne von Chloromen. Für Patienten ohne diese Ereignisse vor Beendigung der Nachbeobachtungsphase wird RFS zum Zeitpunkt der letzten follow-up-Visite ermittelt |

Deutsche Synopsis

| | |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sekundärer Endpunkt | Gesamtüberlebenszeit (OS) OS wird als Zeitintervall von Randomisierung bis zum Tod definiert. Für Patienten, die bei Beendigung der Nachbeobachtungsphase nicht gestorben sind, wird OS zum Zeitpunkt ermittelt, zu dem der Patient nach letztem Erkenntnisstand noch lebte. |
| Geplante Anzahl von Studienteilnehmern | Total: 200 Patienten |
| Diagnose | FLT3-ITD-positive AML in CHR nach allo-SCT |
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einverständniserklärung • Alter \geq 18 Jahre. • ECOG \leq 1 • FLT3-ITD positive AML • Komplette hämatologische Remission(CHR) nach allo-SCT; <i>CHR muss durch eine Knochenmarkanalyse bis spätestens 14 Tage vor Studienbeginn festgestellt werden (CHR Kriterien: \leq 5% Blasten im Knochenmark, keine peripheren Blasten, Plättchen $>$ 100/nl, Leukozyten $>$ 3 G/L, ANC $>$ 1000 G/l).</i> • Allo-SCT mit HLA-identischem Familienspender (FAM) or passendem unverwandtem Spender (MUD) mit bis zu einem zulässigen Antigen mismatch (9/10) • Zeitpunkt Studienbehandlungsstart von Patienten in CHR : zwischen d+60 bis zu d+100 nach allo-SCT • Adäquate Organfunktionen: Crea \leq1.5 x über Normalwert Bilirubin gesamt \leq1.5 x über Normalwert ALT, AST, AP \leq 2.5 x über Normalwert PT-INR/PTT \leq 1.5 x über Normalwert • Patienten, die therapeutisch mit Medikamenten wie Heparin oder Coumadin behandelt werden dürfen teilnehmen, wenn klar ist, dass zuvor keine Anormalitäten in diesen Parametern vorgelegen haben • Negativer Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation bei gebärfähigen Frauen • Gebärfähige Frauen müssen zur Verhütung einen doppelten Barrierschutz während der Studie bis einschließlich 3 Monate nach der letzten Medikamentengabe anwenden. Gebärfähige Frauen werden definiert als sexuell reife Frauen, die keine Hysterektomie oder Sterilization hatten oder sich nicht seit mind. 12 Monaten fortlaufend in der Menopause befinden • Die Männer gebärfähiger Frauen müssen ebenfalls während der Studie und bis 3 Monate nach Gabe der letzten Studienmedikation bei der Verhütung auf einen doppelten Barrierschutz achten, wobei einer der Verhütungsmethoden ein Kondom sein muss |

Deutsche Synopsis

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Ausschlusskriterien</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Jede schwerwiegende Begleiterscheinung, die es dem Patienten verleidet an der Studie teilzunehmen oder die Durchführbarkeit des Studienprotokolls beeinträchtigen könnte (Drogensucht, unkontrollierte Infektion, bekannte HIV, HBV, HCV Infektion) • Psychiatrische Erkrankungen, die das Verständnis der Studientherapie / -ziele und somit den Einwilligungsprozess und/oder die Teilnahme an der Studie/ Follow-up-Phase an sich beeinträchtigen. • Herzerkrankungen: Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), KHK instabil (außer MI > 6 Monate zurückliegend), hochgradige Herzrhythmusstörungen unter anti-arhythmischer Therapie außer Beta-Blocker oder Digoxin. • Arterielle Hypertonie (konsistent über 150mmHg systolisch oder 90mmHg diastolisch) trotz anti-hypertensiven Therapie • Dialysepflichtige Niereninsuffizienz • Blutungsdiathese • Unkontrolliertes Krampfleiden trotz antikonvulsiver Therapie • Zustand nach Organtransplantation (außer allogene SCTX) • Zustand nach großem chirurgischem Eingriff, offene Biopsy, oder Trauma innerhalb von 4 Wochen vor Gabe der ersten Studienmedikation • Schwerwiegende nicht-heilende Wunden, Geschüre oder Knochenbrüche • Bekannte Flt3-Kinaseinhibitorresistenz • Vorausgegangene Sorafenibtherapie • Aktive Graft versus Host Erkrankung >Grad I oder mehr bei Randomisierung trotz adäquater Therapie • Teilnahme an einer Arzneimittelstudie bis 4 Wochen vor Studieneintritt • Schwangerschaft, Stillzeit • Allergie zur Studienmedikation oder dessen Bestandteile • Zweite allo-SCT • Vorherige oder konkurrierende kurative Krebsbehandlung ≤ 3 Jahre vor Studieneintritt |
| <p>Studienmedikation: Dosierung/Art der Anwendung/Dosierungsschema</p> | <p>Prüfprodukt: Sorafenib, 200mg / Tablette</p> <p>Art der Anwendung: oral, Tablette</p> <p>Dosierungsschema: Dosis Level 1 (Initialdosis): 2 Tabletten / Tag (1-0-1) Dosis Level 2 (gesteigerte Dosis): 3 Tabletten / Tag (1-0-2) Dosis Level 3 (Zieldosis): 4 Tabletten / Tag (2-0-2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis Level 1 wird für 2 Wochen gegeben. • Dosis Level 2 wird für 4 Wochen gegeben. Die Zieldosis (4 Tabletten / Tag) wird bei guter Verträglichkeit der vorausgehenden Dosisstufen nach 6 Therapiewochen begonnen. • Die Studienmedikation wird bis zu 2 Jahre oder bis Rezidiv verabreicht. |



Deutsche Synopsis

| | |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referenztherapie (Placebo): | Prüfprodukt: Placebo, Tablette Art der Anwendung: oral, Tablette Dosierungsschema: Dosis Level 1 (Initialdosis): 2 Tabletten / Tag (1-0-1) Dosis Level 2 (gesteigerte Dosis): 3 Tabletten / Tag (1-0-2) Dosis Level 3 (Zieldosis): 4 Tabletten / Tag (2-0-2) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis Level 1 wird für 2 Wochen gegeben. • Dosis Level 2 wird für 4 Wochen gegeben. Die Zieldosis (4 Tabletten / Tag) wird bei guter Verträglichkeit der vorausgehenden Dosisstufen nach 6 Therapiewochen begonnen. • Das Placebo wird bis zu 2 Jahre oder bis Rezidiv verabreicht. |
| Tolerabilität/ Sicherheitsparameter | Sicherheitsanalyse mit Art, Schweregrad nach NCI CTC Kriterien, Version 4.02. |
| Statistische Methoden | Kaplan-Meier-Methode, Log-rank-Test, Cox-Regression, Intention-to-treat-Analyse |
| Fallzahlplanung | Unter der Annahme einer ereignisfreien Überlebensrate von 65% mit Placebo und 82,5% mit Sorafenib nach zwei Jahren, entsprechend einem Hazardratio von 0.45, werden insgesamt 200 Patienten in beiden Studienarmen (d.h. 100 pro Arm) benötigt, um mit dem Log-rank-Test bei zweiseitigem alpha von 0.05 unter Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 8% eine Power von 80% zu erreichen. |