

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Eine klinische Studie zur Untersuchung der Wirkungen und der Sicherheit (Unbedenklichkeit) von Midostaurin zusammen mit einer Chemotherapie bei Personen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) ohne Mutation des FLT3-Gens

Prüfplan-Nummer: CPKC412E2301

Vielen Dank!



Diese Studie wurde von Novartis als Sponsor in Auftrag gegeben und finanziert. Es ist wichtig, allen Studienteilnehmern und Interessierten Zugang zu den Ergebnissen dieser Studie zu ermöglichen.

Wir möchten allen Studienteilnehmern herzlich dafür danken, dass sie an dieser klinischen Studie mit dem Medikament Midostaurin, auch PKC412 genannt, teilgenommen haben. Sie haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse darüber gewonnen werden konnten, wie Midostaurin bei Personen mit neu diagnostizierter AML, die keine Mutation des FLT3-Gens haben, wirkt.



Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

Wie lange dauerte diese Studie?

Die Studie begann im Juli 2018 und endete im Februar 2021. Die Gesamtdauer der Studie von der Aufnahme des ersten Teilnehmers bis zum Abschluss der Studienteilnahme des letzten Teilnehmers betrug etwa 2 Jahre und 7 Monate.

Der Sponsor beendete diese Studie vorzeitig, da die ersten Studienergebnisse darauf hindeuteten, dass Midostaurin bei Teilnehmern mit neu diagnostizierter AML, die keine FLT3-Mutationen hatten, keine positive Wirkung erzielte. Menschen mit AML können bestimmte Genveränderungen aufweisen. Solche Veränderungen werden auch als Genmutationen bezeichnet. Menschen mit FLT3-positiver AML haben eine Mutation im FLT3-Gen. Nach Studienende verfassten die Wissenschaftler einen Bericht über die Studienergebnisse. Die vorliegende Zusammenfassung basiert auf diesem Bericht.

Warum war diese Studie notwendig?

Es wurde nach einer besseren Behandlungsmöglichkeit für Personen mit neu diagnostizierter AML, die keine Mutation im FLT3-Gen haben, gesucht.

Die AML ist eine Krebserkrankung des Blutes und Knochenmarks. Das Knochenmark befindet sich im Inneren der meisten Knochen. Hier werden gesunde neue Blutzellen gebildet. Die AML beginnt im Knochenmark und verhindert dort die Bildung gesunder Blutzellen. Daraufhin sammeln sich im Knochenmark Krebszellen an. Diese können auch in das Blut gelangen und sich im Körper verteilen.

Die Hauptbehandlungsform der AML ist die Chemotherapie. Bei einer Chemotherapie werden Arzneimittel verabreicht, die Krebszellen abtöten oder daran hindern, zu wachsen und sich zu teilen. Eine Chemotherapie kann über eine intravenöse Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht werden, in Tablettenform eingenommen werden oder unter die Haut gespritzt werden.

Bei Menschen mit AML kann auch eine Stammzelltransplantation erfolgen. Dabei werden die Krebszellen aus dem Knochenmark entfernt und durch gesunde Zellen ersetzt. In den meisten Fällen stammen diese gesunden Zellen von einer anderen, gesunden Person, dem so genannten Spender. Anschließend können sich die neuen Zellen vervielfältigen und gesunde Zellen bilden.

Midostaurin ist für die Behandlung von Personen mit FLT3-positiver AML zugelassen, und zwar in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin zur Induktion und in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung.

Arzneimittel	Ausgesprochen wie
<i>Midostaurin</i>	Mi-do-stau-rin
<i>Daunorubicin</i>	Dau-no-ru-bi-zin
<i>Cytarabin</i>	Zü-ta-ra-bin
<i>Idarubicin</i>	I-da-ru-bi-zin

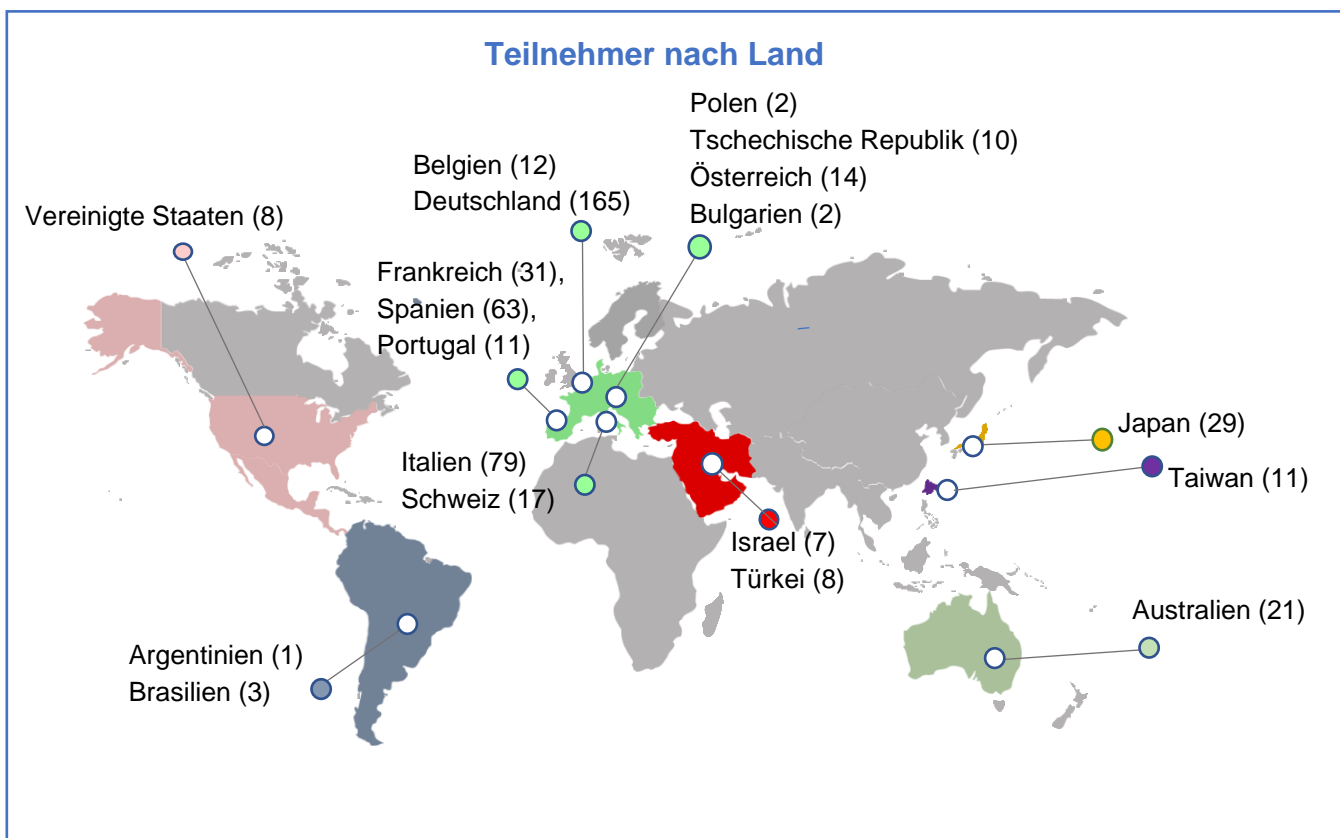
In dieser Studie wollten die Wissenschaftler herausfinden, ob Midostaurin bei Personen mit neu diagnostizierter AML, die keine Mutation im FLT3-Gen haben, wirkt.

Wer nahm an dieser Studie teil?

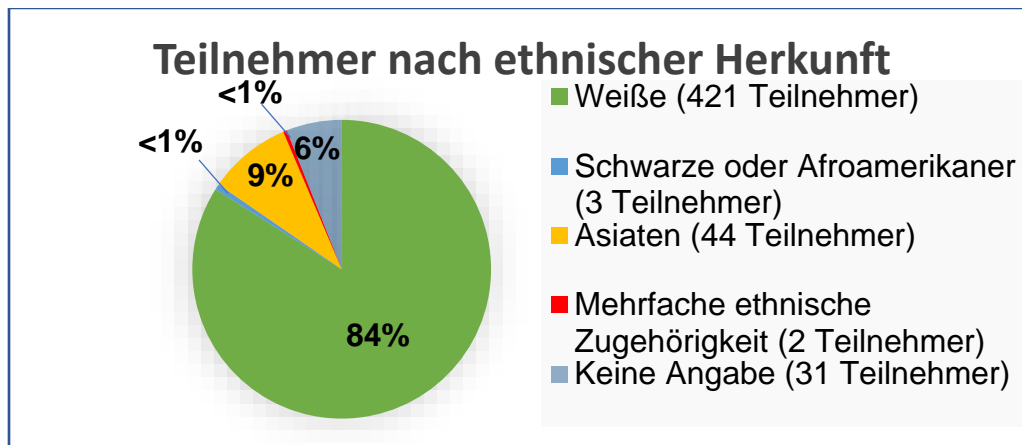
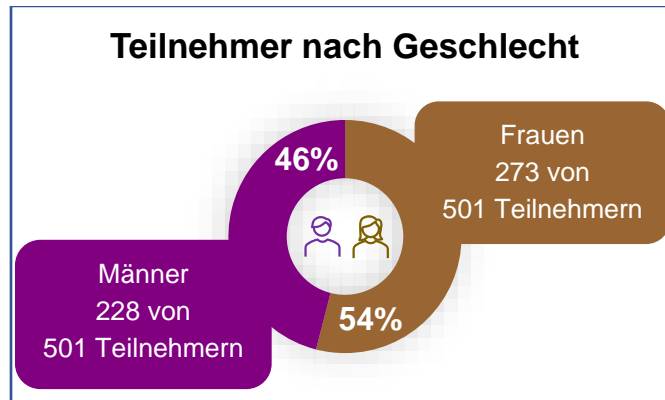
Die Teilnehmer konnten unter folgenden Voraussetzungen in die Studie aufgenommen werden, wenn sie:

- eine neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie (AML) und keine Mutationen im FLT3-Gen hatten (dies musste durch einen anerkannten und aussagekräftigen Labortest bestätigt sein)
- mindestens 18 Jahre alt waren
- keine anderen Erkrankungen hatten
- eine intensive Chemotherapie erhalten konnten

Insgesamt 501 Teilnehmer aus 20 Ländern wurden mit Hilfe eines Computersystems randomisiert, d.h. sie wurden nach dem Zufallsprinzip der Midostaurin- oder der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt. Durch dieses Vorgehen wurde sichergestellt, dass die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen ausgewogen war. 494 Teilnehmer wurden tatsächlich behandelt.







Der Altersdurchschnitt der Teilnehmer lag bei 56 Jahren. Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 79 Jahre alt.



Welche Behandlungen erhielten die Studienteilnehmer?

In dieser Studie wurden folgende Medikamente verabreicht:

Studienbehandlung		Standard-Chemotherapie-Medikamente	
	Midostaurin , ein Medikament, das bei Studienteilnehmern mit neu diagnostizierter AML, die keine FLT3-Gen-Mutation hatten, untersucht wurde. Es wurde in Form von Kapseln (50 Milligramm [mg] 2-mal täglich) eingenommen.		Cytarabin (Chemotherapie) wurde in eine Vene verabreicht.

	<p>Placebo, das wie das Studienmedikament aussah, aber keinen Wirkstoff enthielt. Durch die Verwendung eines Placebos kann die Wirkung eines Studienmedikaments besser verstanden werden, da so sichergestellt wird, dass die Veränderungen keine Zufallsergebnisse sind.</p>		<p>Daunorubicin oder Idarubicin (Chemotherapie) wurde in eine Vene verabreicht.</p>
---	--	---	---

Was geschah während der Studie?

Vor der Behandlung (2 Wochen)

Die Studienärzte prüften, ob die Teilnehmer an dieser Studie teilnehmen konnten. Dazu wurde untersucht, ob sie eine FLT3-Mutation hatten, und es wurden weitere Eignungskriterien für die Studie geprüft.

Weder die Teilnehmer noch die Studienärzte oder das Studienpersonal wussten, welche Behandlung die Teilnehmer erhielten.

Während der Behandlung (1 Behandlungszyklus ist 28 Tage lang)

Es gab vier Behandlungsphasen: Induktionsphase 1, Induktionsphase 2, Konsolidierungsphase und Post-Konsolidierungsphase (Phase nach der Konsolidierungsphase).

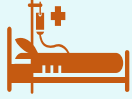
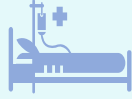


Induktionsphase: Die Induktions-Chemotherapie ist eine Erstbehandlung bei Krebs, durch welche die erkrankte Person auf eine Stammzelltransplantation oder andere Behandlung vorbereitet werden soll. Studienteilnehmer, bei denen sich die Krebserkrankung nach der Induktionsphase 1 vollständig zurück gebildet hatte (so genannte Vollremission), traten in die Konsolidierungsphase der Behandlung ein. Die anderen Teilnehmer traten in die Induktionsphase 2 ein. Alle Teilnehmer erhielten mindestens einen Behandlungszyklus einer Induktionstherapie (Ersttherapie) mit Cytarabin und Daunorubicin oder Idarubicin.

Vollremission bedeutete, dass weniger als 5 % der Zellen im Knochenmark der Studienteilnehmer Krebszellen waren, und dass sich die Neutrophilen und Blutplättchen vollständig erholt hatten (es gab keine Zeichen der AML im Knochenmark oder in anderen Körperregionen und die Blutzellen der Teilnehmer hatten sich erholt, ohne dass über eine Transfusion Blut zugeführt werden musste). Neutrophile sind ein Typ von weißen Blutkörperchen, der Bakterien bekämpft. Blutplättchen sind Blutzellen, die Blutungen verhindern/stoppen.

Konsolidierungsphase: Die Konsolidierungs-Chemotherapie wird nach der Erstbehandlung gegeben und ist gegen Krebszellen gerichtet, die sich vielleicht noch im Körper befinden.

Während der Konsolidierungsphase konnten die Teilnehmer eine Stammzelltransplantation erhalten.

Post-Konsolidierungsphase: In dieser Phase erhielten die Teilnehmer ausschließlich Midostaurin, und zwar für 12 Behandlungszyklen. Diese Behandlung sollte sicherstellen, dass keine neuen Krebszellen auftreten.

Behandlungsphasen 1 Behandlungszyklus = 28 Tage		und			oder	
Induktionsphase 1 (1 Behandlungszyklus)	Tag 1-3 Daunorubicin/ Idarubicin	Tag 1-7 Cytarabin	Ab Tag 8 (bis 48 Stunden vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus) Midostaurin (250 Teilnehmer) oder Placebo (251 Teilnehmer)			
Induktionsphase 2* (1 Behandlungszyklus)	Tag 1-3 Daunorubicin/ Idarubicin	Tag 1-3 Cytarabin	Ab Tag 4 (bis 48 Stunden vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus) Midostaurin oder Placebo			
Konsolidierungsphase (3-4 Behandlungszyklen)			Ab Tag 4 (bis 48 Stunden vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus) Midostaurin oder Placebo			
Post- Konsolidierungsphase (12 Behandlungszyklen)	Tage 1-28 Midostaurin					

*Für Teilnehmer, die nach der Induktionsphase 1 keine vollständige Rückbildung erzielt hatten

Nach der Behandlung (alle 12 Wochen)

In dieser Phase der Studie wurde der Gesundheitszustand der Teilnehmer überwacht. In der Nachbeobachtungsphase erhielten die Teilnehmer keine Medikamente. Allerdings konnten die Teilnehmer nachfolgend eine andere Behandlung für ihre Krebserkrankung erhalten.

Zu welchen wesentlichen Ergebnissen kam die Studie?

Die wichtigste Frage, die in dieser Studie beantwortet werden sollte, war:

?

War die Zeit ohne Ereignis* bei den Studienteilnehmern länger, wenn sie mit Midostaurin plus Chemotherapie behandelt wurden als wenn sie mit Placebo plus Chemotherapie behandelt wurden?

* Ereignis bedeutete, dass die AML des Teilnehmers nicht auf die Behandlung ansprach, dass die AML erneut auftrat oder dass der Teilnehmer verstarb (unabhängig von der Todesursache)

Um diese Frage zu beantworten, maß das Studienteam die Zeit zwischen Behandlung und dem Auftreten eines Ereignisses. Die Zeit zwischen der Randomisierung (zufällsmäßigen Zuteilung in eine Gruppe) und einem bestimmten Ereignis betrug sowohl bei Behandlung mit Midostaurin plus Chemotherapie als auch bei Behandlung mit Placebo plus Chemotherapie etwa 6 Monate. Demzufolge hatte die Studienbehandlung bei Teilnehmern mit neu diagnostizierter AML, die keine FLT3-Mutationen hatten, keine positive Wirkung.

Welche medizinischen Probleme traten bei den Teilnehmern während der Studie auf?

Medizinische Probleme, die im Rahmen klinischer Studien auftreten, werden als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet.

Es bedarf vieler Untersuchungen, um herauszufinden, ob ein Medikament ein unerwünschtes Ereignis verursacht. Während einer Studie werden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, unabhängig davon, ob angenommen wird, dass diese durch das Studienmedikament hervorgerufen wurden oder nicht.

Wenn neue Medikamente untersucht werden, verfolgen die Wissenschaftler alle unerwünschten Ereignisse nach, die bei Teilnehmern auftreten.

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse, die während dieser Studie auftraten, zusammengefasst. Weitere Informationen zu allen unerwünschten Ereignissen, die in dieser Studie auftraten, finden Sie ggf. auf den Webseiten, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind.



Ein unerwünschtes Ereignis ist ein ungewolltes Anzeichen, Symptom oder eine Erkrankung, das/die bei Teilnehmern während einer Studie auftritt.

Ein unerwünschtes Ereignis wird als „schwerwiegend“ angesehen, wenn es lebensbedrohlich ist, anhaltende Probleme verursacht oder eine Versorgung des Teilnehmers im Krankenhaus erforderlich macht. Diese unerwünschten Ereignisse können durch das Studienmedikament verursacht worden sein oder auch nicht.

Bei wie vielen Teilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf?

Die folgende Tabelle enthält die unerwünschten Ereignisse, die während der Studie in den 2 Behandlungsgruppen auftraten.

Anzahl der Teilnehmer (%) mit unerwünschten Ereignissen

Kategorie / Gruppen	Midostaurin + Chemotherapie (von 245)	Placebo + Chemotherapie (von 249)
Mindestens 1 unerwünschtes Ereignis	244 (99,6 %)	247 (99 %)
Mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	95 (39 %)	114 (46 %)
Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	43 (18 %)	33 (13 %)
Todesfälle	46 (19 %)	53 (21 %)

Was waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Unten sind die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgeführt, die bei mindestens 5 von 100 Teilnehmern (5 %) in einer Gruppe auftraten:

Ereignisse / Gruppen	Midostaurin + Chemotherapie (von 245)	Placebo + Chemotherapie (von 249)
Abnormal niedrige Anzahl an Neutrophilen, begleitet von Fieber (Febrile Neutropenie)	16 (7 %)	23 (9 %)
Extreme Reaktion des Körpers auf eine Infektion (Sepsis)	11 (5 %)	13 (5 %)
Lungeninfektion (Pneumonie)	9 (4 %)	12 (5 %)

Was waren die häufigsten nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Unten sind die häufigsten nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgeführt, die bei mindestens 20 von 100 Teilnehmern (20 %) in einer Gruppe auftraten.

Anzahl der Teilnehmer (%) mit den häufigsten nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Ereignisse Gruppen	Midostaurin + Chemotherapie (von 245)	Placebo + Chemotherapie (von 249)
Abnormal niedrige Anzahl an Neutrophilen^a, begleitet von Fieber (Febrile Neutropenie)	102 (42 %)	116 (47 %)
Abnormal niedrige Anzahl an Blutplättchen^b (Thrombozytopenie)	62 (25 %)	69 (28 %)
Erbrechen (Erbrechen)	101 (41 %)	63 (25 %)
Verstopfung (Obstipation)	77 (31 %)	84 (34 %)
Verminderung der Neutrophilenzahl (Neutropenie)	34 (14 %)	53 (21 %)
Abnahme der Anzahl an roten Blutkörperchen im Blut (Anämie)	77 (31 %)	96 (39 %)
Durchfall (Diarrhö)	121 (49 %)	142 (57 %)
Übelkeit (Übelkeit)	141 (58 %)	137 (55 %)
Fieber (Fieber)	146 (60 %)	138 (55 %)
Kopfschmerzen (Kopfschmerzen)	70 (29 %)	64 (26 %)
Entzündung der inneren Auskleidung des Körpers und seiner Organe (Schleimhautentzündung)	47 (19 %)	50 (20 %)

Geringer Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie)	95 (39 %)	102 (41 %)
Niedrige Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytenzahl vermindert)	34 (14 %)	50 (20 %)
Hautausschlag (Hautausschlag)	80 (33 %)	87 (35 %)

^a Neutrophile sind ein Typ von weißen Blutkörperchen, der Bakterien bekämpft.

^b Blutplättchen sind Blutzellen, die Blutungen verhindern/stoppen.

Wie viele Teilnehmer brachen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund unerwünschter Ereignisse ab?

Während der Studie brachen 43 von 494 Teilnehmern (18 %) die Behandlung mit Midostaurin wegen eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig ab. Bei diesen Ereignissen handelte es sich unter anderem um Infektionen, die zu Organversagen und gefährlich niedrigem Blutdruck führten (septischer Schock), um Übelkeit und um Erbrechen.

Inwiefern war diese Studie nützlich?

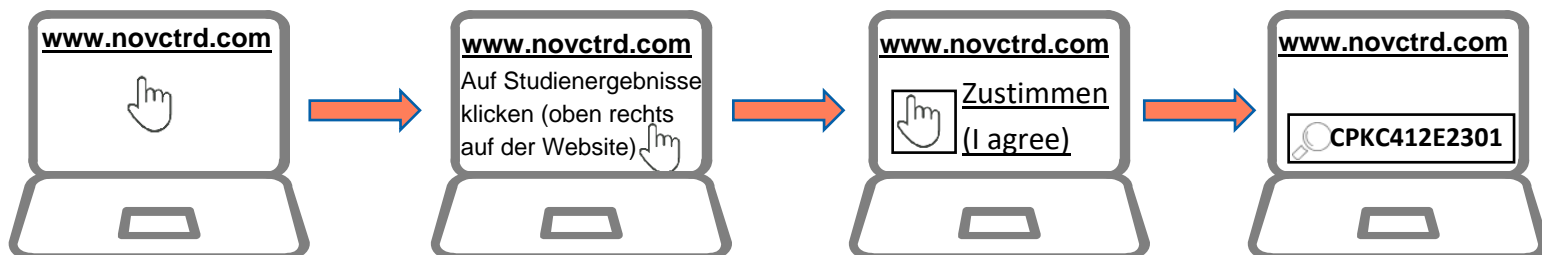
Die Studie lieferte Wissenschaftlern neue Erkenntnisse über die Sicherheit (Unbedenklichkeit) und Wirkungen von Midostaurin bei Teilnehmern mit neu diagnostizierter AML, die keine FLT3-Mutationen hatten. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da erste Auswertungen darauf hinwiesen, dass die Behandlung mit Midostaurin + Standard-Chemotherapie bei Teilnehmern mit neu diagnostizierter AML, die keine FLT3-Mutationen hatten, nicht wirksam war.

Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

Wo finde ich weitere Informationen zu dieser Studie?

Nähere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Webseite „Novartis Clinical Trial Results“ (www.novctrd.com).

Bitte gehen Sie wie folgt vor:



Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auch auf den folgenden englischsprachigen Webseiten:

- www.clinicaltrials.gov Geben Sie die NCT-Nummer NCT03512197 in das Suchfeld ein.
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> Geben Sie die EudraCT-Nummer 2017-003540-21 in das Suchfeld ein.

Vollständiger Studientitel: Eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zu einer Behandlung mittels Chemotherapie (Induktions-Chemotherapie mit Daunorubicin oder Idarubicin plus Cytarabin sowie Konsolidierungs-Chemotherapie mit Cytarabin in mittlerer Dosierung) plus Midostaurin (PKC412) oder Chemotherapie plus Placebo bei Personen mit für *FLT3*-Mutationen negativer neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML)

Vielen Dank!

Wir danken allen Studienteilnehmern. Als Teilnehmer an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Menschen, die weltweit an klinischen Forschungsprojekten teilnehmen. Sie helfen Wissenschaftlern, wichtige medizinische Fragestellungen zu beantworten und neue Behandlungen zu erproben. Studienteilnehmer leisten einen unschätzbaren Beitrag zur medizinischen Forschung und wir möchten allen Studienteilnehmern für ihren enormen Einsatz danken.



Novartis ist ein weltweit tätiges Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, das Lösungen für die sich verändernden Bedürfnisse von Patienten auf der ganzen Welt anbietet.

1-888-669-6682 (USA); +41-61-324-1111 (EU); www.novartis.com/clinicaltrials

CPKC412E2301 | Zusammenfassung der Studienergebnisse | 12