

TEMDS-Studie

Die Behandlung von MDS-Patienten mit Monotherapie Temsirolimus

Prospektive, multizentrische, offene Pilotstudie

Eudra-CT Nummer: 2009-014768-21

Kurzbezeichnung: TEMDS

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

(V 03/ 20.11.2014)

Sponsor der klinischen Prüfung:

Technische Universität Dresden

Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:

Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker

Autor des Abschlussberichtes:

**Uta Schwanebeck, Koordinierungszentrum für Klinische Studien Dresden der
Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“,
Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Telefon: 0351
/ 458-15134, Fax: 0351 / 458-5799**

Studienbeginn – Studienabschluss

**Die Studie umfasste den Zeitraum vom 12.4.2010 (erster Patient Screening) bis
26.6.2013 (letzter Patient letzte Visite).**

**Die klinische Prüfung wurde nach Absprache mit dem Leiter der klinischen
Prüfung mit Beschluss vom 14.6.2013 wegen einer unerwarteten Zunahme der
Häufigkeit der Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen.**

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter
Dr. Xina Grählert



Unterschrift

20.11.2014

Ort, Datum

**Leiter der Klinischen Prüfung
/ Hauptprüfer**
Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker



Unterschrift

20. Nov. 2014

Ort, Datum

Biometriker
Uta Schwanebeck



Unterschrift

20.11.2014

Ort, Datum

Titel der Studie	Die Behandlung von MDS-Patienten mit Monotherapie Temsirolimus
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase II: Prospektive, multizentrische, offene Pilotstudie
Phase der Klinischen Prüfung	Phase II
Sponsor / Vertreter	Technische Universität Dresden 01062 Dresden vertreten durch Dr. Undine Krätzig Kanzlerin der Technischen Universität Dresden Tel.: +49 351 463-34717 Fax: +49 351 463-37101 Email: kanzler@tu-dresden.de
Leiter der klinischen Prüfung	Prof. Dr. Uwe Platzbecker Medizinische Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum C. G. Carus an der TU Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden Tel.: 0351 458-4190, Fax: 0351 458-5362 Uwe.Platzbecker@uniklinikum-dresden.de
Hauptprüfer in verschiedenen Zentren	<p>Prof. Dr. U. Platzbecker Medizinische Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum C. G. Carus an der TU Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden Tel.: 0351 458-4190, Fax: 0351 458-5362 Uwe.Platzbecker@uniklinikum-dresden.de</p> <p>OÄ Dr. H.K. Al-Ali Universitätsklinikum Leipzig AöR selbst. Abt. für Hämatologie/internist. Onkologie und Hämostaseologie, Fremdspenderkoordination Johannisallee 32 A, D-04103 Leipzig Tel.: 0341 97 13132</p> <p>Prof. Dr. W.-K. Hofmann Klinikum Mannheim GmbH III. Medizinische Klinik Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim Tel.: 0621 383 4115</p> <p>Prof. Dr. D. Haase Universitätsmedizin Göttingen Georg-Augustus-Universität, Abteilung Hämatologie und Onkologie Robert-Koch-Straße 40 37075 Göttingen Tel.: 0551 39 8891</p> <p>PD. Dr. M. Hänel Klinikum Chemnitz, Klinik für Innere Medizin III, Bürgerstr. 2 D-09113 Chemnitz Tel.: 0371 333 43045</p> <p>PD Dr. med. Philipp Kiewe onko plus - Onkologischer Schwerpunkt am Oskar-Helene-Heim Clayallee 225a 14195 Berlin</p>
Studienzentren:	Medizinische Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum C. G. Carus an der TU Dresden

	<p>Universitätsklinikum Leipzig AöR selbst. Abt. für Hämatologie/internist. Onkologie und Hämostaseologie, Fremdspenderkoordination</p> <p>Klinikum Mannheim GmbH III. Medizinische Klinik</p> <p>Universitätsmedizin Göttingen Georg-Augustus-Universität, Abteilung Hämatologie und Onkologie</p> <p>Klinikum Chemnitz, Klinik für Innere Medizin III</p> <p>onko plus - Onkologischer Schwerpunkt am Oskar-Helene-Heim</p>
Veröffentlichung der Studie (Reference)	
Studienzeitraum	12.4.2010 (erster Patient Screening) bis 26.6.2013 (letzter Patient letzte Visite)
Studienziele	<p><u>Primäres Ziel der Prüfung:</u> Nachweis der Wirksamkeit des Testproduktes Temsirolimus in der Behandlung von Patienten mit MDS. Eine Ansprechrate von 20 % oder mehr bezogen auf die modifizierten IWG-Kriterien wird als klinisch relevant eingeschätzt.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit Auswirkung der Behandlung auf die Lebensqualität der betroffenen Personen Bestimmung des Effektes der Behandlung auf molekularer Ebene</p>
Primärer Zielparameter	<p>Gesamt-Ansprechrate (CR; PR; Knochenmark-CR, SD mit HI) anhand der modifizierten IWG-Kriterien nach 4 Monaten Als Anhaltspunkt zur Beantwortung der Frage ob eine weitere Exploration dieses Wirkstoffs im Bereich MDS sinnvoll erscheint.</p>
Sekundäre Zielparameter	<p>Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit Auswirkung der Behandlung auf die Lebensqualität der betroffenen Personen Bestimmung des Effektes der Behandlung auf molekularer Ebene Ebenfalls zur Beantwortung der Frage ob eine weitere Exploration des Wirkstoffes im Bereich MDS sinnvoll bzw. unter Risiko-Nutzen-Abwägungen vertretbar scheint.</p>
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> - prospektive, multizentrische, offene Pilotstudie - Temsirolimus wird mit einer Dosis von 25 mg als intravenöse Infusion am Tag 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Zyklus verabreicht. Zeigt die periphere Blutanalyse den Verdacht der Progression der Erkrankung an (z. B. deutlich erhöhte periphere Blastenzahl), wurde eine zusätzliche Knochenmarkuntersuchung durchgeführt. Die Behandlung wird solange ausgesetzt, bis die Ergebnisse verfügbar sind. Falls sich eine fortschreitende Erkrankung, modifiziert nach IWG - Kriterien oder eine offene AML zeigte, musste der Patient die Behandlung abbrechen. - geplante Fallzahl: 40 Patienten, erreichte Fallzahl 20 Patienten - Methode der Verblindung: offen - Art der Kontrolle: entfällt - Methode der Zuordnung zum Behandlungsarm: entfällt - Abfolge und Dauer aller Studienabschnitte siehe Abb. 1

	<ul style="list-style-type: none"> - Geplante Zwischenauswertungen: keine - Tätigkeit von Sicherheits- oder Daten-Monitoring-Komitees, Evaluations-Komitees etc.: Die klinische Prüfung wurde nach Absprache mit dem Leiter der klinischen Prüfung am 14.6.2013 vorzeitig abgebrochen. -
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	<p>Aktiver Wirkstoff: Temsirolimus Handelsname: Torisel® Hersteller: Wyeth Pharma GmbH, Münster Dosis: 25 mg Applikation: intravenös</p> <p>Temsirolimus (früher CCI-779) ist ein Derivat des natürlich vorkommenden Makrolid Sirolimus. Temsirolimus AUC-Verhältnis von 0,6 bis 1,8: Nach der Infusion wird es schnell zu seinem Hauptmetaboliten Sirolimus verarbeitet. Dauer der Behandlung: vgl. Abschnitt Studiendesign</p>
Behandlung/Intervention	<ul style="list-style-type: none"> - Screening Visit: ≤ 28 Tage vor der ersten Medikamentengabe - Visit A: Tag 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus (max. 12 Zyklen) - Visit B: Tag 22 eines jeden Zyklus - Visit C: Beurteilung der Sicherheit I am Tag 14 (± 3 Tage) nach der letzten Prüfpräparat-Einnahme - Visit D: Beurteilung der Sicherheit II am Tag 28 (± 3 Tage) nach der letzten Prüfpräparat-Einnahme - Visit E: alle 3 Monate (± 5 Tage) während der Follow up – Phase von einem Jahr (insgesamt viermal) <p>Temsirolimus mit einer Dosis von 25 mg als intravenöse Infusion am Tag 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Zyklus verabreicht. Zeigt die periphere Blutanalyse den Verdacht der Progression der Erkrankung an (z. B. deutlich erhöhte periphere Blastenzahl), wurde eine zusätzliche Knochenmarkuntersuchung durchgeführt. Die Behandlung wurde solange ausgesetzt, bis die Ergebnisse verfügbar sind. Falls sich eine fortschreitende Erkrankung, modifiziert nach IWG - Kriterien oder eine offene AML zeigte, musste der Patient die Behandlung abbrechen. Andernfalls wurde der Patient weiter wie geplant mit der Studienmedikation behandelt. Zeigten sich keine Anzeichen von fortschreitender Knochenmarkveränderung musste nur am Tag 22 von Zyklus 4 eine Biopsie zur Bewertung der Reaktion und für Forschungszwecke durchgeführt werden. Bei Progression oder bei stabiler Erkrankung ohne hämatologische Verbesserungen nach Zyklus vier wurde die Behandlung gestoppt. Im Fall eines dokumentierten Ansprechens (CR, PR, marrow-CR oder hämatologischen Verbesserung modifiziert nach IWG-Kriterien) wurde die Behandlung für weitere 8 Zyklen wie oben beschrieben fortgesetzt. Die Verfahrensweise war die gleiche wie bei den Zyklen 1 bis 4. Eine geplante Knochenmarkprobe wurde nach Zyklus 8 entnommen. Bei fortschreitender Erkrankung wurde die Behandlung des Patienten mit Temsirolimus gestoppt. Bei Patienten mit mindestens stabiler Erkrankung wird die Behandlung fortgesetzt bis Zyklus 12 erreicht wurde.</p> <p>Nach regulärer oder vorzeitiger Beendigung der Studientherapie war eine weitere Therapie dem Ermessen des behandelnden Arztes überlassen.</p>
Vergleichsbedingung/ Medikation	Nicht anwendbar keine Vergleichsmedikation
Gesamtzahl Patienten	<p>Geplante Fallzahl: 40 / gescreente Patienten: 30 / eingeschlossene Patienten: 20 / Drop-outs: 3</p> <p>Fallzahlplanung: Insgesamt 20 MDS-Patienten mit Low-und RC-1</p>

	<p>gemäß IPSS sollten in die Niedrigrisikogruppe der Studie aufgenommen werden. Weitere 20 Patienten mit MDS mit RC-2 oder hohem Risiko IPSS sollten in der Hochrisiko-Gruppe behandelt werden.</p> <p>Die Responderate unter Temsirolimus sollte gleich oder mehr als 20% ($p1 = 0,2$) für beide Subtypen betragen. Bei einer Untergrenze von 5% für das eine seitige 95% Vertrauensintervall (Abstand nach unten von $\delta = 15\%$) benötigt man pro Subgruppe 20 Patienten.</p>
Studienpopulation	<p>30 Patienten wurden in die Studie insgesamt aufgenommen. An der Studie beteiligten sich aktiv 6 Zentren:</p> <p>Zentrum 1- Dresden: 11 Studienpatienten, 3 Screening Failure, Zentrum 3- Leipzig: 2 Studienpatienten, 1 Screening Failure, Zentrum 4- Mannheim: 3 Studienpatienten, 2 Screening Failure, Zentrum 6- Göttingen: 2 Studienpatienten, Zentrum 7- Chemnitz: 1 Studienpatient, 2 Screening Failure, Zentrum 9- Berlin: 1 Studienpatient, 2 Screening Failure.</p> <p>Von den 20 auswertbaren Patienten gab es bei 8 Patienten definitive Angaben zum primären Endpunkt. Von den übrigen 12 Patienten sind 4 verstorben, bei 5 wurde die Behandlung wegen Toxizitäten abgebrochen. Drei Patienten aus dieser Gruppe zogen ihre Einwilligungserklärung zurück. Für diese 3 Patienten konnte kein primärer Endpunkt ausgewertet werden.</p> <p>Von 20 Patienten verstarben insgesamt 6 Patienten und 6 Patienten insgesamt zogen ihre Einwilligungserklärung zurück.</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten/Patientinnen ab 18 Jahren, - Patienten, die in der Lage sind, die Bedeutung der Studienteilnahme zu erfassen und die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen, - Niedrig-Risiko-MDS nach FAB bzw. IPSS mit Transfusionspflichtigkeit oder Neutropenie oder Hoch-Risiko-MDS nach FAB bzw. IPSS, - fehlende Eignung für allogene Blutstammzelltransplantation oder konventionelle Chemotherapie, - keine MDS-spezifische Behandlung innerhalb der letzten vier Wochen vor Studieneinschluss (unterstützende Maßnahmen wie z.B. Transfusionen oder Antibiotika sind erlaubt) - ECOG Status ≤ 3, - Laborwerte innerhalb der vorgegebenen Bereiche - schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung.
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - bei Niedrig-Risiko-Patienten: Thrombozytopenie unter 25 Gpt/l, - bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen das Testprodukt und seine Inhaltsstoffe oder Medikamente/Stoffe mit ähnlicher chemischer Struktur (u.a. Makrolid-Antibiotika), - jeder Zustand, der auf ein unakzeptables Risiko für den Patienten bei Einschluss in die Studie hindeutet, - HIV-positiv oder anderer unkontrollierbarer Infekt, - andere maligne Erkrankung, die nicht seit mindestens 3 Jahren in kompletter Remission ist (vorhergehende Chemotherapie für andere maligne Erkrankungen ist kein Ausschlusskriterium), - Notwendigkeit therapeutischer Antikoagulation (außer niedrig dosierter ASS), - Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten vier Wochen, - Schwangere oder stillende Frauen, - Frauen im gebärfähigen Alter außer Frauen, die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> - post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum FSH > 40 U/ml),

	<ul style="list-style-type: none">- postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie,- regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote < 1 % pro Jahr (z. B. Implantate, Depotspritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpeppar - IUP),- sexuelle Enthaltsamkeit,- Vasektomie des Partners (zweimalige negative Samenanalyse erforderlich),- Männer, die nicht bereit sind, für die Zeit der Prüfung und drei Monate darüber hinaus beim Sexualkontakt mit Frauen in gebärfähigen Alter ein Latexkondom zu verwenden,- Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die es der/dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der Prüfung abzuschätzen,- Anzeichen dafür, dass sie/er den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z.B. mangelnde Kooperationsbereitschaft)																																			
Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika	<p>9 Patienten (45 %) gehörten der Niedrigrisiko- bzw. INT-1-Gruppe und 11 Patienten (55 %) der Hochrisiko- bzw. INT-2-Gruppe an.</p> <p>10 Frauen und 10 Männer nahmen an der Studie teil.</p> <p>Das mittlere Alter betrug 72 Jahre in beiden Risikogruppen.</p>																																			
Darstellung Wirksamkeit	<p>Die primäre Zielvariable ist die Gesamt-Ansprechraten (CR, PR, Knochenmark-CR und SC mit HI) anhand der modifizierten IWG-Kriterien nach 4 Monaten (Visite B nach Zyklus 4). Da unverhältnismäßig viele Patienten die Behandlung vorzeitig beendet haben, ist eine gesonderte Betrachtung der wenigen bis zum geplanten Response-Assessment behandelten nicht sinnvoll. Es ist daher entsprechend der IWG-Kriterien vorgesehen, alle Patienten einzeln zu analysieren und Patienten die unter Therapie verstorben sind bzw. progredient waren in die Analyse einzubeziehen. Gleichzeitig sollen alle Patienten, die die Therapie aufgrund von Toxizitäten oder anderen Gründen vor Zyklus 4 Visite B abgebrochen haben entsprechend klassifiziert werden, da auch diese Fälle als Argument gegen eine breite Anwendung des Studienmedikaments interpretiert werden können. Keine Angaben gibt es zu 3 Patienten, die ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben. Die folgende Tabelle zeigt die MDS Risiko-Stratifizierung:</p> <table><tr><th></th><th></th><th colspan="2">RiskGroup</th><th rowspan="2">Gesamt</th></tr><tr><th></th><th></th><th>Low risk</th><th>High risk</th></tr><tr><td rowspan="5">RAI_END</td><td>Stabil</td><td>3</td><td>1</td><td>4</td></tr><tr><td>Ausfall</td><td>2</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>fortschr.Erkr.</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>verstorben</td><td>1</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>Abbr. Tox.</td><td>2</td><td>3</td><td>5</td></tr><tr><td></td><td>Gesamt</td><td>8</td><td>9</td><td>17</td></tr></table> <p>4 Patienten, das sind 23,5 % (CI: 3,3%...43,7%), fielen in die Kategorie „stabil“. Das heißt, eine komplette Remission (CR) bzw. partielle Remission (PR) wurde nicht erreicht; aber es existieren keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung seit mindestens 2 Monaten. Die übrigen 13 Patienten (76,5 % (CI: 56,3%...96,7%)) fielen in die Kategorie „failure“. Das heißt, Toxizitäten oder Tod unter der Behandlung mit der Studienmedikation</p>			RiskGroup		Gesamt			Low risk	High risk	RAI_END	Stabil	3	1	4	Ausfall	2	1	3	fortschr.Erkr.	0	1	1	verstorben	1	3	4	Abbr. Tox.	2	3	5		Gesamt	8	9	17
		RiskGroup		Gesamt																																
		Low risk	High risk																																	
RAI_END	Stabil	3	1	4																																
	Ausfall	2	1	3																																
	fortschr.Erkr.	0	1	1																																
	verstorben	1	3	4																																
	Abbr. Tox.	2	3	5																																
	Gesamt	8	9	17																																

	<p>oder Fortschreiten der Krankheit gekennzeichnet durch Verschlechterung der Zytopenie, der Erhöhung des Anteils der Blasten im Knochenmark oder der Übergang zu einem schlechteren WHO- Subtyp.</p> <p>Sekundäre Zielvariablen:</p> <p>Lebensqualität: Aus den Vergleichen Screeningvisite zu Endvisite wird deutlich, dass sich die Lebensqualität insgesamt und auch in allen Teilbereichen verschlechtert hat. Besonders deutlich wird das bei der funktionsbezogenen Lebensqualität (von 91,7 % auf 78,1 %: $p=0,01$) und beim Gesamtergebnis (von 80,7 % auf 68,0 %: $p=0,025$).</p> <p>ECOG-Leistungsstatus: Der ECOG-Leistungsstatus wurde außer in der Screeningphase bei 14 Patienten mindestens ein weiteres Mal erhoben. In die Auswertung geht die letzte Leistungsstatus-erhebung während der Studienphase ein. Der ECOG-Leistungsstatus verbesserte sich bei 3 Patienten um eine Stufe, bei 6 Patienten blieb der Status unverändert, bei 4 Patienten verschlechterte sich der Status um eine und bei einem Patienten um 3 Stufen.</p> <p>Blutbild: Von 13 Patienten war das Blutbild zum im Zyklus 4 bzw. im Sicherheitsbewertungsbogen verfügbar. Bei den Vergleichen zeigt sich, dass es bei Hämoglobin, Neuophilen und Blasten keine deutlichen Veränderungen zur Screeningvisite gab. Die Leukozyten stiegen an (von 2,7 Gpt/l auf 3,9 Gpt/l: $p=0,031$) und die Thrombozyten fielen ab (von 131,8 Gpt/l auf 107,2 Gpt/l: $p=0,012$).</p> <p>Blastenzahl im Knochenmark: Bei den 10 verfügbaren Patienten stieg die Zahl der Blasten im Knochenmark im Mittel um 6,8 % an.</p> <p>Überlebensanalyse: In die Überlebensanalyse wurden sowohl die Informationen zu Überleben und Tod während der Studienphase als auch während des Follow ups einbezogen. Die Grafik zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven getrennt nach Risikogruppen.</p> <div data-bbox="643 1236 1347 1854"> <p style="text-align: center;">Überlebensfunktionen</p> <p style="text-align: center;">Beobachtungszeit gesamt (Tage)</p> </div>
Darstellung der Sicherheit	<p><u>Analyse der Unerwünschten Ereignisse</u></p> <p>Es gab insgesamt 157 unerwünschte Ereignisse. Davon waren 25 Ereignisse schwerwiegend. Sie betrafen 12 Patienten. 6 Patienten verstarben.</p>

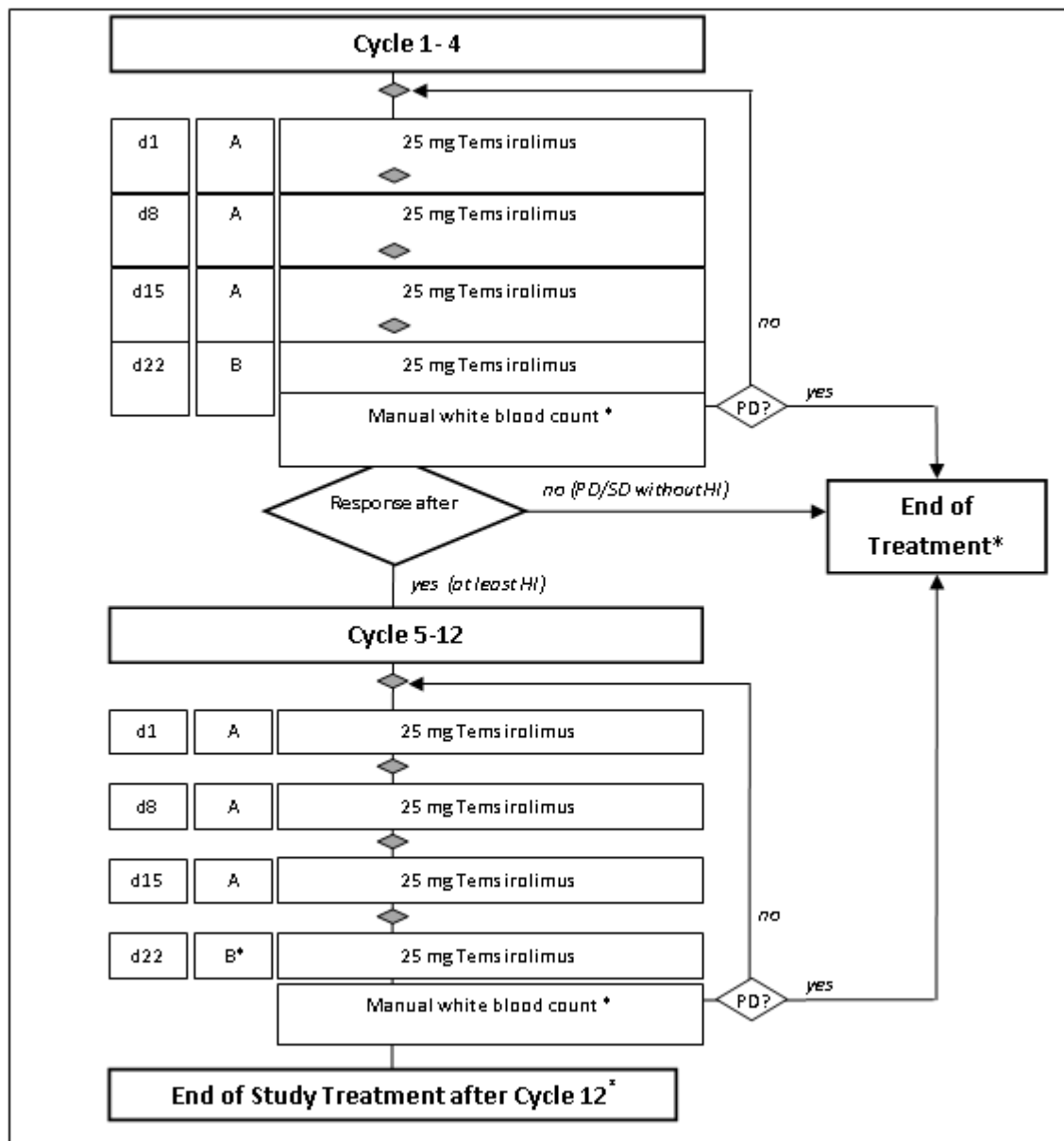
	<p><u>Auflistung der Todesfälle</u></p> <table><tr><th>Label</th><th>Todesdatum</th><th>Prim. Todesursache</th></tr><tr><td>01-901-L</td><td>11. Mai 13</td><td>keine genauen Angaben</td></tr><tr><td>02-302-L</td><td>23. Aug 12</td><td>decompensated global heart failure, dialysis, dependent renal failure with underlying disease MDS</td></tr><tr><td>02-401-H</td><td>21. Jan 13</td><td>disease progress</td></tr><tr><td>04-104-H</td><td>29. Mrz 11</td><td>Sepsis, Pneumonie / Harnwegsinfekt</td></tr><tr><td>05-105-H</td><td>07. Aug 11</td><td>Ileus</td></tr><tr><td>11-110-H</td><td>31. Jan 13</td><td>MDS</td></tr></table> <p><u>Schweren Unerwünschten Ereignisse</u></p> <p>Die SAEs werden im Anhang aufgelistet.</p>	Label	Todesdatum	Prim. Todesursache	01-901-L	11. Mai 13	keine genauen Angaben	02-302-L	23. Aug 12	decompensated global heart failure, dialysis, dependent renal failure with underlying disease MDS	02-401-H	21. Jan 13	disease progress	04-104-H	29. Mrz 11	Sepsis, Pneumonie / Harnwegsinfekt	05-105-H	07. Aug 11	Ileus	11-110-H	31. Jan 13	MDS
Label	Todesdatum	Prim. Todesursache																				
01-901-L	11. Mai 13	keine genauen Angaben																				
02-302-L	23. Aug 12	decompensated global heart failure, dialysis, dependent renal failure with underlying disease MDS																				
02-401-H	21. Jan 13	disease progress																				
04-104-H	29. Mrz 11	Sepsis, Pneumonie / Harnwegsinfekt																				
05-105-H	07. Aug 11	Ileus																				
11-110-H	31. Jan 13	MDS																				
Statistische Methoden:	<p>Die statistische Analyse der TEMDS-Studie erfolgte mit dem statistischen Analysesystem SPSS 21 für Windows. Auswertungsprinzip ist die Intend-to-Treat-Analyse. Die konfirmatorische Datenanalyse entfällt, da durch den Abbruch der klinischen Prüfung und durch individuelle Abbrüche von Studienpatienten nur 6 Patienten den primären Endpunkt erreichten.</p> <p>Die Zielparameter wurden explorativ ausgewertet. Dabei wurden die Endpunkte entsprechend ihrem Skalen-Niveau analysiert: Für stetige Endpunkte kamen Mittelwerte und Konfidenzintervalle bzw. Mediane und Quartile, für kategoriale Endpunkte absolute und geeignete relative Häufigkeit zur Verwendung. Außerdem erfolgte eine deskriptive Übersicht über alle Zielparameter im zeitlichen Verlauf. Die Überlebensanalysen wurden nach Kaplan-Meier berechnet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden unter Berücksichtigung von Häufigkeit, Intensität und Kausalität zur Studienmedikation ausgewertet.</p> <p>Alle durchgeführten statistischen Tests erfolgten auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$.</p> <p>Falls erforderlich erfolgten alle Verlaufsanalysen zusätzlich patientenbezogen.</p> <p>Die Häufigkeit des Auftretens von SAEs und AEs wurde gezählt. Zu den sekundären Zielgrößen, die die Sicherheit betrafen, zählte hier besonders die Toxizität, gemäß NCI CTCAE v3.0. Alle AEs und SAEs wurden patientenbezogen aufgelistet.</p>																					
<p>ZUSAMMENFASSUNG:</p> <p>Die Ergebnisse der Studie zeigen eine hohe Rate an studienmedikament-bedingter Toxizität. Damit assoziiert war eine hohe vorzeitige Ausscheidungsrate. Dies bedingt auch, dass die Wirksamkeit der Substanz nur bei wenigen Patienten protokollgerecht beurteilt werden kann.</p> <p>ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:</p> <p>Trotz der wenigen bis zum geplanten ersten Restaging behandelten Patienten kann in Zusammen-schau mit den Knochenmarkbefunden der Patienten, die die Therapie vorzeitig beendet haben festgehalten werden, dass die erhobenen Daten keinen Hinweis auf eine klinische Wirksamkeit von Temsirolimus liefern.</p> <p>ERGEBNISSE SICHERHEIT:</p> <p>Temsirolimus wurde von den Studienpatienten insgesamt schlecht vertragen, wie die hohe Zahl vorzei-</p>																						

tiger Studienabbrüche zeigt. Auch die Analyse der Lebensqualität unter Behandlung mit dem Medikament läßt eine prolongierte Behandlung von MDS-Patienten mit Temozolomid als nicht vorteilhaft erscheinen.

SCHLUSSFOLGERUNG:

- Insgesamt konnten in der TEMDS-Studie keine eindeutigen Hinweise für eine klinische Wirksamkeit von Temozolomid in einer Dosierung von 25 mg/Woche bei Patienten mit MDS gefunden werden. Gleichzeitig war die Toxizität der Behandlung unerwartet hoch, so dass keine generelle Empfehlung zu einer weiteren Exploration dieser Substanz in der Indikation MDS abgegeben werden kann. Inwieweit geringere Dosierungen eine bessere Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkungen erreichen können oder ob es spezielle molekular definierte Patientengruppen gibt die von einer Behandlung mit Temozolomid profitieren kann aufgrund der Fallzahl nicht abschließend beurteilt werden.

Ablauf der klinischen Prüfung



Auflistung der SAEs

LABEL	SAE-TERM	SAE Beginn	SAE Ende	SAE Kausalität	Reaktion Bez. zu StudMed
01 - 601-L	laceration occiput	11.10.2011	25.10.2011	möglich	keine
01 - 701-L	weight loss	20.09.2012	11.10.2012	möglich	keine
02 - 302-L	Sepsis	26.05.2012	23.08.2012	nein	Med. absetzen
02 - 401-H	neutopenic fever / CS02	04.11.2012	09.11.2012	möglich	Med. absetzen
02 - 401-H	Lymphadenopathy	10.01.2013	21.01.2013	unwahrscheinlich	nicht zutreffend
03 - 103-H	Leukopenia	08.10.2010	15.10.2010	möglich	nicht zutreffend
03 - 103-H	Stomatitis/Mucositis	08.10.2010	15.10.2010	möglich	nicht zutreffend
03 - 103-H	Sepsis	02.11.2010	03.02.2011	nein	Med. absetzen
03 - 103-H	Otitis	28.04.2011	09.05.2011	nein	nicht zutreffend
03 - 402-H	Neutropenic Fever,CS03	13.11.2012	23.12.2012	nein	Med. absetzen
03 - 603-H	unclear abdomen	07.12.2012	22.12.2012	möglich	Med. absetzen
04 - 104-H	Sepsis	29.03.2011	29.03.2011	unwahrscheinlich	keine
04 - 104-H	Pneumonia	29.03.2011	29.03.2011	unwahrscheinlich	Med. absetzen
04 - 403-L	Worsening of previously reported Diverticulitis, GI03	26.09.2012	ongoing	unwahrscheinlich	Med. absetzen
05 - 105-H	Diabetes	05.05.2011	07.08.2011	unwahrscheinlich	Med. absetzen
06 - 106-L	Mucositis	02.09.2011	06.10.2011	wahrscheinlich	Med. absetzen
06 - 106-L	Fatigue	10.11.2011	ongoing	wahrscheinlich	Med. absetzen
06 - 106-L	Asthenia	10.11.2011	ongoing	wahrscheinlich	Med. absetzen
06 - 106-L	Weight loss	10.11.2011	ongoing	wahrscheinlich	Med. absetzen
06 - 106-L	Urinary trackt infection	10.11.2011	ongoing	wahrscheinlich	Med. absetzen
06 - 106-L	Anorexia/Cachexia	10.11.2011	ongoing	möglich	Med. absetzen
06 - 106-L	Hypohydration	10.11.2011	ongoing	möglich	Med. absetzen
08 - 108-H	cardiac decompensation	21.05.2012	ongoing	nein	Med. absetzen
08 - 108-H	Pneumonitis (Aspergillus fumigatus)	23.05.2012	ongoing	nein	keine
08 - 108-H	Septic shock	16.06.2012	16.06.2012	nein	nicht zutreffend

CONSORT-Flussdiagramm