

BLAST**STUDIENSYNOPSE**

Prüfplan, Version 02F vom 18. Juni 2015

Studientitel	Doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase II Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von BL-8040 in der Konsolidierungstherapie bei AML
Phase	II
Indikation	Akute myeloische Leukämie (AML) bei Vorliegen einer kompletten Remission nach der Induktionstherapie, wenn keine allogene Stammzelltransplantation angezeigt ist
Studienziele	<p>Primäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rezidivfreies Überleben bei Patienten, die BL-8040 als Studienmedikament im Rahmen der Konsolidierungstherapie erhalten im Vergleich zu denen, die ein Placebo erhalten. Ein Rezidiv ist als Wiederauftreten (mehr als 5%) der leukämischen Blasten im Knochenmark, nach Erreichen einer kompletten Remission, definiert. <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich des Gesamtüberleben - Vergleich der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidiv in beiden Behandlungsgruppen - Rezidivfreies Überleben in den Behandlungsgruppen 6, 9, 12 und 18 Monate nach Randomisation <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rezidivrate nach 6, 9, 12 und 18 Monaten nach Randomisation - Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe bezüglich den verschiedenen zytogenetischen und molekulargenetischen Risikomerkmale - Analyse der Veränderungen der minimalen Resterkrankung durch immunphänotypische Analysen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchungen, zum Therapieende, zu den Monaten 6, 9, 12 und bei Studienende (Monat 18) bzw. bei einem früheren Studienende - Korrelation der CXCR4 Überexpression mit Rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben <p>Endpunkte in Sicherheit und Tolerabilität</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxizität, Sicherheit und Tolerabilität von BL-8040 in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin - Häufigkeit eines frühen Therapieendes

	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit eines frühen Studienendes - Häufigkeit eines frühen Therapieendes aufgrund von unerwünschten Ereignissen
Studiendesign	<p>Es handelt sich um eine doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase II-Studie an AML-Patienten mit einer kompletten Remission (CR) nach Abschluss der Induktionstherapie und bei denen eine allogene Stammzelltransplantation nicht vorgesehen ist.</p> <p>Nach Gewährung der schriftlichen informierten Einwilligung und Feststellung der Eignung zur Studienteilnahme werden die Patienten randomisiert. Die Randomisation erfolgt stratifiziert nach Alter des Patienten (< oder ≥ 60 Jahre), zytogenetischen und molekulargenetischen Risikomerkmale und dem Remissionsstatus (CR vs. CR mit nicht-vollständiger Normalisierung der Granulozyten- (CRi) bzw. Thrombozytenzahl (CRp)). Es müssen jedoch mehr als 50% aller randomisierten Patienten eine vollständige Remission (CR) aufweisen.</p> <p>Die Patienten erhalten das Studienmedikament (BL-8040 in Arm A, Placebo in Arm B) parallel zur Konsolidierungstherapie mit i.v. verabreichtem Cytarabin. Patienten < 60 Jahre erhalten per Dosis 3 g/m² Körperoberfläche Cytarabin in 3 Zyklen. Für Patienten ≥ 60 Jahre wird die Dosis mit 1 g/m² in 2 Zyklen festgelegt. Das Cytarabin wird jeweils an den Tagen 1, 3 und 5 zweimal täglich (11:00 Uhr und 23:00 Uhr ± 30 min) über 3 Stunden appliziert. An den Tagen 1-5 eines jeden Zyklus erhalten die Patienten das Studienmedikament BL-8040 (vs. Placebo) subkutan 3 Stunden vor Gabe der Chemotherapie in einer gewichtsabhängigen Dosis von 1,25mg/kg Körpergewicht. Die Injektionsstelle wird jeweils gewechselt, um das Risiko von lokalen Reaktionen zu minimieren. Vor jedem Konsolidierungszyklus wird eine Knochenmarkpunktion zur Ermittlung des AML-Status und der Rate der leukämischen Stammzellen (MRD Diagnostik) durchgeführt.</p> <p>Die Studienbehandlung wird fortgeführt, bis zum Auftreten folgender Ereignisse: Rezidiv, jedes unerwünschte Ereignis, welches nach Meinung des Prüfarztes eine weitere Studienteilnahme zu risikobehaftet erscheinen lässt, Prüfplanverletzung (festgelegt durch den LKP), Beendigung der Studie durch den Sponsor, Lost to Follow-up, Entscheidung des Prüfers (Grund ist anzugeben), Schwangerschaft, Tod, fehlende Compliance zum Studienprotokoll. Bei einem Anstieg der weißen Blutzellen >30.000/μl während der Therapie oder Zeichen einer Leukostase wird die Verabreichung der Studienmedikation am betreffenden Tag ausgesetzt, während Cytarabin weiter verabreicht wird. Der Remissionsstatus wird während der gesamten Studienphase (Behandlung, Follow-up bis 18 Monate nach Randomisation) untersucht. Die</p>

	Erhebungen nach dem Studieneende beschränken sich auf den AML-Status und das Überleben.
Fallzahl	194 (97 Patienten/Behandlungsgruppe) Die Randomisation erfolgt stratifiziert nach Alter des Patienten (< oder \geq 60 Jahre), zytogenetischen und molekulargenetischen Risikomerkmale und dem Remissionsstatus (CR vs. CRi/CRp).
Statistik	Der primäre Endpunkt ist die rezidivfreie Überlebenszeit bei minimalem individuellem Follow-up von 18 Monaten nach Randomisation. Der primäre Endpunkt wird mittels konfirmativer Cox-Regressionsanalyse mit Behandlungsarm, Alter, zytogenetisch/molekulargenetischem Risiko (hoch oder niedrig/mittel) und CR-Status zur Zeit der Randomisation (CR oder CRi/CRp) als Kovariate ausgewertet. Alle sekundären Endpunkte werden explorativ analysiert. Daher werden p-Werte nicht für multiples Testen adjustiert. Um mögliche Behandlungseffekte in Abhängigkeit von unterschiedlichen Behandlungsschemata bei Patienten < 60 oder \geq 60 Jahre zu erfassen, wird eine zusätzliche explorative Analyse des primären Endpunktes, stratifiziert nach Alter (\geq 60 und <60 Jahre), durchgeführt.
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alter zum Zeitpunkt des Screening: 18 bis 75 Jahre (beides inklusive) 2. Histologisch oder morphologisch bestätigte Diagnose einer AML mit Ausnahme einer AML M3 (Akute promyelozytäre Leukämie) 3. AML-Patienten mit kompletter Remission (CR) inklusive CR mit unvollständiger Normalisierung der Granulozyten- bzw. Thrombozytenzahl (CRi bzw. CRp) nach maximal zwei Zyklen einer Induktionstherapie. 4. AML-Patienten < 60 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose mit mittlerem oder hohem zytogenetischen Risiko 5. AML-Patienten \geq 60 bis \leq 75 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose unabhängig ihrer zytogenetisch/molekulargenetischen Risikogruppe 6. Schriftliche, informierte Einwilligung des Patienten zum Screening vor Durchführung jeglicher studienspezifischer Maßnahmen oder Erhebungen, welche nicht routinemäßig zur Diagnose oder Monitoring der AML dient. 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status \leq2 zum Screening

	<p>8. Klinische Laborwerte (zum Zeitpunkt der Randomisation):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Leukozyten < 30.000/μl und > 1.000/μl; – Thrombozytenzahl > 70.000/μl – Kreatinin < 1,0 mg/dl. Wenn Kreatinin zwischen 1,0 mg/dl und 1,3 mg/dl: Kreatinin Clearance > 30ml/min, berechnet nach Cockcroft-Gault Formel <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Kontrazeption bis 6 Monate nach Ende der Studienbehandlung anwenden. Stillende Patientinnen müssen in der Zeit von der erstmaligen Anwendung der Studienbehandlung bis 14 Tage nach letztmaliger Anwendung derselben das Stillen unterbrechen. Ein männlicher Patient mit Partnerin im gebärfähigen Alter kann an der Studie teilnehmen, wenn ein wirksamer Empfängnischutz (Kondom) angewendet wird.</p> <p>10. Bereitschaft des Patienten, sich an die Vorgaben des Prüfplanes zur Behandlung und Nachbeobachtung zu halten.</p>
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rezidierte oder refraktäre AML 2. Start des Induktionszyklus > 90 Tage vor Randomisation 3. Patienten, welche >2 Induktionszyklen zur AML Therapie erhalten haben 4. Patienten jünger als 60 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose mit günstigen zytogenetischen Mutationen (t(8;21) oder inv(16) oder t(16;16) oder t(15;17)) oder der bestätigte Nachweis des resultierenden Verbindungsproteins AML1-ETO, CBFB-MYH11 oder PML-RARA. 5. Patienten, für die eine allogene Stammzelltransplantation in CR1 geplant ist 6. Patienten, für die eine weitere Erhaltungstherapie nach Ende der protokollgemäßen Konsolidierungstherapie geplant ist 7. Bekannte allergische Hypersensitivität zu BL-8040 oder Cytarabin bzw. aller Studiensubstanzen und -materialien 8. Anwendung von Prüfsubstanzen oder -produkten innerhalb von 2 Wochen oder weniger als 5 Halbwertzeiten für jedes Prüfprodukt zum Zeitpunkt des Einschlusses. Registerstudien sind erlaubt. 9. Abnormale Leberfunktion: <ul style="list-style-type: none"> - Serum AST/ GOT oder ALT/ GPT > des 3-fachen des oberen Grenzwertes des Normbereichs - Serum-Bilirubin: Gesamt-Bilirubin > 2,0 mg/dl, konjugiertes Bilirubin > 0,8 mg/dl 10. O₂-Sättigung < 92% (Raumluft)

	<p>11. Unkontrollierte Begleiterkrankungen oder abweichende Laborwerte, psychiatrische Erkrankungen, welche ein inakzeptables Risiko darstellen, inklusive, aber nicht begrenzt auf:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diagnose oder Behandlung anderer malignen Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Jahre vor Einschluss mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms der Haut oder des Carcinoma in situ der Zervix, welche erfolgreich behandelt worden sind.• Krebserkrankung in der Vergangenheit, welche nach Auffassung des Prüfers die Ermittlung der Endpunkte der Studie beeinflussen könnte• Co-Morbidität welche nach Sicht des Prüfers den Patienten einem hohen Risiko aussetzt, Komplikationen während der Studienbehandlung zu erleiden• eine oder mehrere der folgenden kardiovaskulären Ereignisse/Erkrankungen in der Vergangenheit: Koronar- oder Stentangioplastie und/oder Myokardinfarkt oder ein zerebro-vaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate, eine instabile Angina pectoris, eine vaskuläre Erkrankung Klasse III oder IV, Herzinsuffizienz (definiert durch die New York Heart Association (NYHA))• Bekannte Erkrankung des ZNS, welche nach Ansicht des Prüfärztes die Teilnahme an der Studie gefährden könnte• Akute, unkontrollierte Infektion <p>12. Vorangegangene, klinisch signifikante, nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 bis 4 und/oder neurologische Toxizität Grad ≥ 2 induziert durch hoch dosiertes Cytarabin</p> <p>13. Positive HIV-Serologie, aktive Hepatitis C und Hepatitis B (HBsAG pos.) zur Baseline</p> <p>14. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von $<40\%$ (Herzbinnenraum-Szintigraphie oder Echokardiografie) zur Baseline</p> <p>15. Patienten, mit psychologischer, psychiatrischer, neurologischer, familiärer, soziologischer oder geografischer Situation, welche eine Prüfplan-konforme Studiendurchführung nicht gewährleistet</p>
--	--