

## Synopsis

<b>Sponsor</b>	<b>Technische Universität Dresden</b>
<b>Leiter der klinischen Prüfung</b>	<b>PD Dr. med. Christoph Röllig</b> Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Fetscherstr. 74, 01307 Dresden christoph.roellig@uniklinikum-dresden.de
<b>Titel</b>	Randomized comparison between two dose levels of daunorubicin and between one versus two cycles of induction therapy for adult patients with acute myeloid leukemia ≤ 60 years  Randomisierter Vergleich zwischen zwei Dosierungen von Daunorubicin und zwischen Einfach- und Doppel-Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie ≤ 60 Jahre
<b>Kurztitel</b>	DaunoDouble-Studie
<b>Indikation</b>	Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) im Alter von 18 bis 60 Jahren
<b>Studiendesign</b>	Sequentielle 2-teilige, 2-armige, open-label multizentrische randomisiert kontrollierte Phase-III Therapieoptimierungsstudie mit einer adaptiven Interimsanalyse in jedem Studienabschnitt
<b>Ziele der Studie</b>	<u>Primäres Studienziel, erster Studienabschnitt</u> Es soll untersucht werden, ob eine höhere Dosis Daunorubicin in der Induktionstherapie zu einem höheren Anteil von Patienten mit gutem Therapieansprechen führt (definiert als <5% Knochenmark-Blasten 15 Tage nach Beginn der Induktionstherapie). <u>Primäres Studienziel, zweiter Studienabschnitt</u> Es soll bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die erste Induktion untersucht werden, ob die Rate an kompletten Remissionen (CR; CR <sub>i</sub> ) nach einer einmaligen Induktion vergleichbar ist mit der nach doppelter Induktion. <u>Sekundäre Studienziele</u> Es soll untersucht werden, ob eine höhere Daunorubicindosis in der Induktionstherapie zu einer Erhöhung der kompletten molekularen und zytogenetischen Remissionen (CR <sub>m</sub> ; CR <sub>c</sub> ) führt. Es soll untersucht werden, ob eine höhere Daunorubicindosis das Ereignis-freie Überleben (EFS), das Rezidiv-freie Überleben (RFS) und das Gesamtüberleben (OS) verbessert. Es soll bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die erste Induktion untersucht werden, ob EFS, RFS und OS nach einmaliger Induktion vergleichbar zur doppelten Induktion sind. Es soll die Höhe der molekularen und zytogenetischen minimalen Resterkrankung nach der Induktionstherapie mit den Überlebensraten (EFS, RFS und OS) korreliert werden.
<b>Ergebnis</b>	<u>Primärer Endpunkt, erster Studienabschnitt</u> Rate (in %) an Patienten mit gutem Therapieansprechen 2 Wochen nach Beginn der die ersten Induktion (definiert als <5% myeloischer

	<p>Blasten im Knochenmark).</p> <p><u>Primärer Endpunkt, <b>zweiter</b> Studienabschnitt</u></p> <p>Rate (in %) kompletter hämatologischer Remissionen nach Abschluss der Induktionstherapie (definiert nach Standardkriterien [Döhner 2010])</p> <p><u>Sekundäre Effektivitätseindpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate kompletter molekularer und zytogentischer Remissionen</li> <li>• Ereignis-freies Überleben (EFS)</li> <li>• Rezidiv-freies Überleben (RFS)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Safety-Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate an frühen Todesfällen (innerhalb von 2 Wochen) und Induktionstodesfällen (bis 60 Tage nach Beginn der letzten Induktion innerhalb der Studie oder bis Beginn der Konsolidierungstherapie – je nachdem was eher zutrifft)</li> <li>• Inzidenz schwerer infektiöser Komplikationen (Grad 3-4 CTCAE V4.0)</li> <li>• sonographische kardiale linksventrikuläre Auswurfleistung</li> <li>• Serum-Level von pro-BNP und Trop-T</li> <li>• Inzidenz von kardialen Komplikationen (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul>
<b>Fallzahl</b>	<p><u>erster Studienabschnitt</u></p> <p>einzuschließende Patienten: (n = 436) zu analysierende Patienten: (n = 436)</p> <p><u>zweiter Studienabschnitt</u></p> <p>einzuschließende Patienten: (n = 360) zu analysierende Patienten: (n = 360)</p>
<b>Studiendauer</b>	<p><u>Gesamtdauer</u></p> <p>Einschluss erster Patient bis Studienende letzter Patient: 55 Monate Rekrutierungsperiode: 50 Monate</p> <p><u>Einschluss erster Patient: November 2013</u> <u>Einschluss letzter Patient: Dezember 2017</u> <u>Studienende letzter Patient: Mai 2018</u></p> <p><u>Studiendauer pro Patient</u></p> <p>erster Studienteil: voraussichtlich 15 Tage zweiter Studienteil: voraussichtlich 35-56 Tage (= 5-8 Wochen; abhängig vom klinischen Verlauf)</p>
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neu diagnostizierte AML nach WHO-Kriterien (ausgeschlossen ist die Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)), d.h. Knochenmarksaspirate- oder Biopsien müssen <math>\geq 20\%</math> myeloischen Blastenanteil unter allen kernhaltigen Zellen oder das Differentialblutbild <math>\geq 20\%</math> Blasten aufweisen. Im Falle einer akuten erythroiden Leukämie müssen <math>\geq 20\%</math> Blasten in den nicht-erythroiden Knochenmarkszellen vorhanden sein. Bei AMLs, welche durch zytogenetische Aberationen gekennzeichnet ist, kann die Anzahl der Blasten <math>&lt; 20\%</math> liegen. Patienten mit sekundärer AML können ebenfalls eingeschlossen werden.</li> <li>• Alter 18-60 Jahre</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG performance status 0-2</li> <li>• adäquate Leber- und Nierenfunktion (folgende innerhalb von 7 Tagen vor Studieneinschluss zu erhebende Laborgrenzwerte sind einzuhalten):       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamt-Bilirubin <math>\leq</math> 1,5-faches des oberen Normalwertes</li> <li>○ ALT und AST <math>\leq</math> 2,5-faches des oberen Normalwertes</li> <li>○ Kreatinin <math>\leq</math> 1,5-faches des oberen Normalwertes</li> </ul> </li> <li>• ausreichende Herzfunktion, d.h. links-ventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) von <math>\geq</math>50% ermittelt durch transthorakale zwei-dimensionale Echokardiographie ("M Mode") oder MUGA-Scan</li> <li>• unterzeichnete Einverständniserklärung</li> <li>• Frauen müssen mindestens eines der folgenden Kriterien für einen Studieneinschluss erfüllen:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhöe oder 6 Monate Amenorrhöe mit Serum-FSH <math>&gt;</math>40 U/ml)</li> <li>○ postoperativ (d.h. 6 Wochen) nach bilateraler Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie</li> <li>○ kontinuierliche und korrekte Anwendung kontrazeptiver Methoden mit einem Pearl-Index von <math>&lt;</math>1% (z.B. Implantate, Depots, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpressar (IUD))</li> <li>○ sexuelle Abstinenz</li> <li>○ Vasektomie des Sexualpartners</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Ausschlusskriterien</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes nicht für eine Standardchemotherapie geeignet sind</li> <li>• Manifestation der AML im zentralen Nervensystem</li> <li>• Herzerkrankungen: d.h. Herzinsuffizienz NYHA III-IV; instabile koronare Herzkrankheit (ein Myokardinfarkt, der mehr als 6 Monate zurück liegt ist erlaubt); schwerwiegende kardiale ventrikuläre Arrhythmien, die eine anti-arrhythmische Therapie erfordern</li> <li>• dialysepflichtige Patienten</li> <li>• chronische pulmonale Erkrankungen mit einer klinisch relevanten Hypoxie</li> <li>• bekannte HIV- oder Hepatitisinfektion</li> <li>• unkontrollierte aktive Infektion</li> <li>• andere Erkrankungen (außer AML), die mit einer Lebenserwartung von unter 6 Monaten einhergehen</li> <li>• vorherige zytostatische Behandlung der AML (Hydroxyurea bis 5 Tage erlaubt)</li> <li>• rezidierte oder primär refraktäre AML</li> <li>• Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)</li> <li>• vorherige Anthracyclin-haltige Chemotherapie</li> <li>• bekannte Behandlung mit nicht zugelassenen Medikamenten, Substanzen oder experimentelle Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>• Unvermögen des Patienten Wesen und Tragweite oder mögliche Konsequenzen der Studie zu verstehen</li> <li>• schwangere oder stillende Frauen</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hinweise, die darauf hindeuten, dass der Patient den Anweisungen der Studienärzte oder dem Protokoll nicht folgen werden (z. B. fehlende Compliance)</li></ul>
<b>Prüfmedikation</b>	<p><u>aktiver pharmazeutischer Wirkstoff:</u> Daunorubicinhydrochlorid <u>Handelsname:</u> Daunoblastin® <u>Hersteller:</u> Pfizer Pharma GmbH Germany</p>
<b>Studienbehandlung</b>	<p><b>erster Studienteil</b></p> <p><u>Studienintervention (Arm A):</u> ein Zyklus Induktionstherapie mit Hochdosis-Daunorubicin: Daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> Bolusinfusion Tage 3-5 Cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup> kont. Infusion Tage 1-7</p> <p><u>Kontrollintervention (Arm B):</u> ein Zyklus Induktionstherapie mit Standarddosis-Daunorubicin: Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> Bolusinfusion Tage 3-5 Cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup> kont. Infusion Tage 1-7</p> <p><b>zweiter Studienteil</b></p> <p><u>Studienintervention (Arm S):</u> Induktionstherapie endet nach dem ersten Zyklus, d.h. Knochenmarksbewertung nach hämatologischer Regeneration, kein weiterer Induktionszyklus</p> <p><u>Kontrollintervention (Arm D):</u> Zweiter Induktionszyklus mit DA, wobei sich die Dosierung nach der Dosis aus dem ersten DA-Induktionszyklus richtet. Patienten, die zuvor 90 mg/m<sup>2</sup> Daunorubicin in der ersten Induktion (DA90) erhielten, sollen nun 45 mg/m<sup>2</sup> im zweiten Zyklus erhalten. Patienten, die zuvor 60 mg/m<sup>2</sup> Daunorubicin in der ersten Induktion (DA60) erhielten, sollen nun 60 mg/m<sup>2</sup> im zweiten Zyklus erhalten.</p>

## Visit Schedule

	trial part I				trial part II			Drop Out <sup>4</sup> (trial part I and II) = <u>visit in case of premature end of study</u>
	1 Within 3 days before Day 1 (Baseline Visit)	2 Day 1 of Induction I	3 - 6 Day 2, 3, 4, 5 of Induction I	7 Day 15 of Induction I ± 1 day	8 Within 1 week before day 1 of Induction II (arm D)	9 - 12 Day 2, 3, 4, 5 of Induction II (arm D)	13 Day 35-42 of final induction <sup>6</sup> = <u>regular end of study visit</u>	
Informed Consent, Inclusion/Exclusion Criteria	X							
Demographics, Medical/Treatment History	X							
Physical exam, Vital Signs, BMI, ECOG	X				X		X	
Full Blood Count <sup>3</sup>	X	X		X	X		X	
Chemistry and Coagulation <sup>1</sup>	X	X		X	X		X	
Bilirubin, Creatinin			X			X		
Bone marrow <sup>2</sup>	X			X			X	
ECG, Echocardiography	X				X		X	X
Cardiac enzymes <sup>5</sup>	X		X	X	X	X	X	X
β-HCG pregnancy test	X							

<sup>1</sup> Determination of: Na, K, Ca, Crea, Urea, ALAT, ASAT, AP, Bili, Total Protein, Albumin, Uric Acid, INR, PTT, Fib

<sup>2</sup> EDTA samples for local cytomorphology, EDTA and Heparin samples for central diagnostics (Hema Lab Dresden): cytomorphology (including smears), cytogenetics, molecular diagnostics

<sup>3</sup> with differential and platelets. In addition, these evaluations should be done 3x/week until hematologic recovery and as often as necessary in the opinion of the treating physician

<sup>4</sup> = end of study visit for patients who are removed from study or finish the trial prematurely for reasons specified in sections 6.4 and 6.5, this end of study should be done within one week after patient has left the trial (see section 5.6); only ECG, echocardiography and heart enzymes have to be assessed; This also applies for patients who go off study after induction I due to suboptimal response on day 15( bone marrow blast count ≥5%, see section 5.4.3)

<sup>5</sup> = NT-pro-BNP, Troponin T

<sup>6</sup> final induction means the last in-study induction (i.e.: induction I for arm S and induction II for arm D)

**DaunoDouble - Study design and flow chart**

