

12 Appendices

12.1 Synopsis of the study (in German)

Studientitel	Eine randomisierte, multizentrische Studie zur Erfassung der Effektivität der Gabe von 5-Azacytidin zusätzlich zur Standard-Erstlinientherapie bei Patienten ≥ 61 Jahre mit neudiagnostizierter AML
Klinische Phase	II
Primäres Studienziel	Vergleich des medianen EFS zwischen Studien- und Kontrollarm
Sekundäre Studienziele	<ul style="list-style-type: none"> • Vgl. des medianen EFS zwischen Pat. mit verschiedenen zytogenetischen und molekularen Risikogruppen^a • Vgl. des medianen OS zwischen beiden Armen • Vgl. des medianen RFS zwischen beiden Armen • Vgl. des medianen OS zwischen Pat. mit verschiedenen zytogenetischen und molekularen Risikogruppen¹ • Vergleich des Frühansprechens nach dem ersten Induktionskurs zwischen beiden Armen • Vergleich der CR-Rate beider Arme • Vergleich der CR-Rate zwischen Pat. mit verschiedenen zytogenetischen und molekularen Risikogruppen¹ • Vergleich der Rate molekularer Remissionen beider Arme • Vergleich der Toxizität beider Arme • Vergleich des Auftretens minimaler Resterkrankung (MRD) in beiden Armen • Vergleich der Entwicklung/des Vorhandenseins verschiedener Biomarker zwischen beiden Armen • Vergleich der globalen Methylierung / der Methylierung bestimmter Marker-Promotoren zwischen beiden Armen • Evaluation des prädiktiven Wertes einer Änderung des Methylierungsstatus auf das Therapieansprechen im Studienarm <p>^aDefinition der Risikogruppen s. 3.2.2</p>

Studiendesign	<p>Prospektive, kontrollierte, randomisierte, offene multizentrische Phase II Studie mit vorgeschalteter <i>run-in</i> Dosisfindungsphase</p> <p><u>Die Patienten erhalten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine modifizierte Induktions- und Konsolidierungstherapie analog zum Intergroup-Protokoll • Arm A: 5-Azacytidin vor den Therapien • Arm A: 5-Azacytidin als Erhaltungstherapie für ein Jahr nach Beginn der Induktionstherapie. <p><u>Induktion 7+3:</u></p> <p>AraC 100mg/m² Tag 1-7 Daunorubicin 60 mg/m² Tag 3-5</p> <p><i>Bei Blastenpersistenz am Tag 15 beginnt am Tag 22 ein identischer Zyklus 7+3.</i></p> <p><u>Konsolidierung (Hochdosis-AraC):</u></p> <p>AraC 1g/m² (2 x tgl.) Tag 1, 3, 5</p> <p><i>Beginn frühestens 1 Woche nach Erreichen der CR. Zweiter Zyklus im Abstand von ≥ 28 Tage nach 1. Zyklus. Bei medizinischer Kontraindikation gegen eine weitere intensive Chemotherapie nach Erreichen der CR wird auf die Konsolidierungstherapie verzichtet; Einzelheiten hierzu s. 5.3.3</i></p> <p>Die Patienten in Arm A erhalten jeweils an den Tagen (-5) bis (-1) vor den Zytostatika-Gaben 5-Azacytidin; in der Induktionsphase i.d.R. als i.v.-Infusion über 15 bis 30 min., in den Konsolidierungstherapien i.d.R. s.c..</p> <p>Die Dosis von Azacytidin vor den Zytostatika-Gaben wird in einer vorgeschalteten <i>run-in</i> Dosisfindungsphase ermittelt.</p> <p><u>Erhaltung:</u></p> <p>Die Patienten im Arm A erhalten nach Regeneration nach dem 2. Konsolidationskurs 5-Azacytidin 75 mg/m²/Tag s.c. an den Tagen 1-5 eines 4-wöchigen Zyklus bis ein Jahr nach Therapiebeginn. Bei guter Verträglichkeit des 5-Azacytidins ohne Auftreten von Toxizitäten in zwei aufeinanderfolgenden Erhaltungstherapiezyklen kann die 5-Azacytidin-Dosis auf 100 mg/m²/Tag gesteigert werden. Bei schlechter Verträglichkeit wird die Dosis reduziert bzw. ggf. die Erhaltungstherapie beendet.</p> <p>Die Patienten im Arm B erhalten keine spezifische Erhaltungstherapie, werden aber analog zu den Studienarmpatienten nachuntersucht.</p>
Patientenzahl	216 (108 pro Behandlungsarm) in der kontrollierten Phase
Randomisierung	Die Randomisierung erfolgt während der üblichen Geschäftszeiten über das Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik (IMIB) des Universitätsklinikums Münster, Tel.: 0251/83-55272. Während aller anderen Zeiten erfolgt die Randomisierung über die AML-AZA-Randomisierungs-Hotline des Universitätsklinikums Münster, Tel.: 0251/83-44805.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Pat. mit neu diagnostizierter AML (außer APL) nach WHO und/oder FAB-Klassifikation, auch Pat. mit AML aus MDS oder anderer sekundärer AML • Blastenanteil im Knochenmark oder peripheren Blut ≥ 20%. Wenn AML-definierende zytogenetische Aberrationen vorliegen, darf der Blastenanteil auch < 20% sein. • Alter ≥ 61 Jahre • Unterschriebene Einverständniserklärung • Adäquate Empfängnisverhütung

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nicht für Standardchemotherapie qualifizieren • Hyperleukozytose (Leukozyten > 20.000/μl) zu Studienbeginn. Diese Patienten sollten mit Hydroxyurea behandelt werden oder Leukapherese (Leukozyten > 100.000/μl) entsprechend dem Standard des jeweiligen Studienzentrums. Sobald Leukozytenzahlen von 20.000/μl oder darunter erreicht sind, können diese Patienten in den kontrollierten Teil der Studie eingeschlossen werden, nicht jedoch in den Dosisfindungsteil. • Bekannte ZNS-Manifestation der AML • Herzinsuffizienz NYHA Stadium III oder IV, instabile Angina pectoris (Pat. mit Myokardinfarkt, der länger als 6 Monate zurückliegt, dürfen teilnehmen), schwere ventrikuläre Arrhythmien, welche eine antiarrhythmische Therapie benötigen (mit Ausnahme von β-Blockern und Digitalisglykosiden) • Chronisch eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30ml/min) • Inadäquate Leberfunktion (ALT und / oder AST ≥ 2,5 x ULN), nicht durch AML erklärt. • Gesamtbilirubin ≥ 1,5 x ULN, nicht durch AML erklärt. • Bekannte HIV und/oder Hepatitis-C Infektion • Bestehende oder vorbekannte nicht Leukämie-assoziierte hämorrhagische Diathesen oder Koagulopathien • Bekannte aktive Erkrankungen des ZNS • Unkontrollierte floride Infektion • Zeitgleich bestehende andere bösartige Erkrankung mit einer geschätzten Lebenserwartung von < 2 Jahren • Vorausgegangene Organtransplantation • Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Studienmedikation und/oder Chemotherapie sowie ihrer Zusatzstoffe • Vorausgegangene Therapie der AML (ausgenommen Vorphase mit Cytarabin ≤ 2 Tage und Hydroxyurea) • Vorausgegangene Therapie (z.B. eines vorausgegangenen myelodysplastischen Syndroms) mit 5-Azacytidin • Teilnahme an einer anderen Studie in einem Zeitraum von bis zu 4 Wochen vor Studieneinschluss. In diesem Fall Einzelfallentscheidung nach Rücksprache mit dem LKP. • Jegliche Begleitumstände, welche eine Studienteilnahme für den Patienten nicht erstrebenswert erscheinen lassen oder eine protokollgemäße Behandlung behindern
---------------------	---