

Synopsis

Sponsor	Technische Universität Dresden
Titel	Behandlung des drohenden hämatologischen Rezidivs von Patienten mit MDS oder AML mit Azacitidin (Vidaza®)
Kurzbezeichnung	TUD-RELA02-048
Zielpopulation	MDS/AML
Studiendesign	Prospektive, offene, einarmige, multizentrische Phase II Studie
Ziele der klinischen Prüfung	<p><u>Primäres Ziel der Prüfung</u> Untersuchung der Wirksamkeit von Azacitidin in der Verhinderung des hämatologischen Rezidivs bei Patienten mit MDS oder AML mit signifikanten Residuen bzw. einem Anstieg der minimalen Resterkrankung (MRD) definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abfall des CD34-Spenderchimärismus (<80%) nach allogenen verwandter oder unverwandter HSZT bei CD34+ oder CD117+ MDS oder AML oder - Anstieg des AML spezifischen molekularen Markers in der quantitativen PCR für t(6,9), NPM1+ AML >1% (Ratio zu Referenzgenen) nach erfolgter konventioneller Chemotherapie oder allogener HSZT oder - Persistenz des (o. g.) MRD Niveaus >1% nach erfolgter konventioneller Chemotherapie oder allogener HSZT <p><u>Sekundäre Ziele der Prüfung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Verträglichkeit von Azacitidin - Die Untersuchung der Qualität des Ansprechens der MRD (major vs. minor) sowie des Rezidiv freien Überlebens und des Gesamtüberlebens 12, 24 und 30 Monate nach Beginn der Behandlung mit Azacitidin - Modulierung der CD34+ sowie NK und T-Zellen von MDS und AML Patienten durch Azacitidin - Untersuchung prädiktiver molekularer Marker - Analyse immunmodulatorischer Regulatoren
Zielgrößen der klinischen Prüfung	<p><u>Primäre Zielgröße</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rate der Hämatologischen Rezidive 6 Monate nach Beginn der Therapie mit Azacitidin <p><u>Sekundäre Zielgrößen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit des Auftretens bzw. Exazerbation klinisch relevanter akuter oder chronischer GvHD - Rate an infektiösen SAEs während der Behandlung mit Azacitidin - Majores/minores Ansprechen bzw. Rezidiv-freies Überleben und Gesamtüberleben 12, 24 und 30 Monate nach Beginn der Behandlung mit Azacitidin - Qualitative und quantitative Veränderungen von NK- und T-Zellen unter Azacitidin - Frequenz von PD-1 auf T-Zellen bzw. PD-L1 auf Blasten - Änderung der Methylierung in CD34+ Zellen - Mutationslast ausgewählter Gene (z. B. DNMT3A, TET2; Gesamtpanel analog ¹⁾) und deren Einfluss auf das Ansprechen

Patientenzahl	93 Patienten in der Behandlungsphase, maximal 500 Patienten in der Screeningphase
Zeitplan	<p><u>Prüfungsbezogen</u> Rekrutierungszeit: 6 Jahre Geplanter Beginn (FPFV): November 2011 Ende Rekrutierung (LPFV) Dezember 2017 Geplantes Ende (LPLV): Juni 2020</p> <p><u>Patientenbezogen</u> <i>Behandlungsdauer:</i> initial 12 Zyklen im Abstand von 28 Tagen, dann 6 weitere Zyklen im Abstand von 56 Tagen oder weitere 12 Zyklen im Abstand von 28 Tagen in Abhängigkeit vom MRD Status, max. Therapiedauer 24 Monate <i>Abschlussuntersuchung:</i> 3 Monate nach dem letzten Zyklus <i>Follow-up:</i> 6 Monate nach dem letzten Zyklus</p>
Einschlusskriterien	<p>Screeningphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Patienten mit MDS oder AML in CR/CRi nach konventioneller Chemotherapie oder allogener HSZT und einem verfügbaren molekularen Marker wie t(6,9), NPM1 oder CD34+ oder CD117+ im Falle einer allogenen HSZT (CD34+/CD117+-Positivität der Blasten von $\geq 10\%$ zu einem beliebigen Zeitpunkt vor HSZT) • Schriftliche Einwilligung des Patienten nach erfolgter Aufklärung <p>Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS oder AML ohne hämatologisches Rezidiv (Blasten $<5\%$ im Knochenmark) sowie • Abfall des CD34-Spenderchimärismus ($<80\%$) nach allogenen verwandter oder unverwandter HSZT bei CD34+ oder CD117+ MDS o. AML oder • Anstieg des AML spezifischen molekularen Markers in der quantitativen PCR für t(6,9), NPM1+ AML $>1\%$ (Ratio zu Referenzgen) nach erfolgter konventioneller Chemotherapie oder allogener HSZT oder • Persistenz des (o. g.) MRD Niveaus $>1\%$ nach erfolgter konventioneller Chemotherapie oder allogener HSZT • Leukozyten >3 Gpt/l und Thrombozyten >75 Gpt/l (transfusionsunabhängig)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der eingesetzten Medikamente oder deren Inhaltsstoffe oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur • Erhalt eines Medikamentes innerhalb einer anderen klinischen Prüfung während der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss • Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die es der oder dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> – Post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum FSH >40 U/ml) – Postoperativ (6 Wochen nach Hysterektomie und/oder beidseitiger

	<p>Ovarektomie)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote <1 % pro Jahr (z. B. Implantate, Depotspritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpeessar–IUP) während der Studienbehandlung und bis 1 Jahr nach Abschluss der Therapie. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die kombinierte orale Kontrazeption – im Gegensatz zu reinen Progesteronpräparaten – eine Versagerquote von <1 % hat. Hormonspiralen sind mit einem Pearl Index <1 % sicherer als Kupferspiralen. – Sexuelle Enthaltbarkeit während der Studienbehandlung und bis 1 Jahr nach Abschluss der Therapie – Vasektomie des Partners • Männer, die während der Studienbehandlung und bis 1 Jahr nach Abschluss der Therapie nicht eine der nachfolgenden Varianten zur wirksamen Empfängnisverhütung nutzen: <ul style="list-style-type: none"> – Sexuelle Enthaltbarkeit – Zustand nach Vasektomie – Kondom • Anzeichen darauf, dass die Patientin/Patient den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft) • Patienten mit aktiver bzw. nicht-kontrollierbarer Infektionskrankheit • Schwere Leberfunktionsstörungen (ASAT und ALAT dürfen das Dreifache des Normwertes nicht überschreiten) oder Leberzirrhose oder maligner Lebertumor • Dialysepflichtige Nierenfunktionsstörung • Bekannte schwere dekompensierte Herzinsuffizienz, klinisch instabile Herzerkrankung oder Lungenerkrankung <p>Bis auf eine bekannte allergische Reaktion auf bzw. Unverträglichkeit von Azacitidin gelten diese Kriterien nicht für die Screeningphase.</p>
Ablauf der klinischen Prüfung	<p>Azacitidin (Vidaza®): 75 mg/m² subkutan, Tag 1-7, Wiederholung alle 28 Tage, initial mindestens 6 Zyklen,</p> <p>weitere 6 Zyklen in Abhängigkeit des MRD Niveaus; bei bestehender MRD Applikation über 7 Tage, bei MRD Negativität Reduktion der Applikation auf 5 Tage.</p> <p>Besteht im Folgenden weiterhin eine MRD werden zusätzlich 12 Zyklen über 7 Tage alle 28 Tage appliziert (100 mg/m²), bei MRD Negativität erfolgt die Gabe über 5 Tage alle 56 Tage (Abbildung 7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Hintergrund für die Anzahl von Zyklen sind die Ergebnisse der RELAZA Pilotstudie (Abbildung 4) sowie weitere Studien, die seit 2006 publiziert wurden. In der vorliegenden Studie wird nicht unterschieden zwischen Patienten nach allogener HSZT und denen, die bisher nur eine konventionelle Chemotherapie erhalten hatten.
Prüfungsbezogene Verfahren und Laboruntersuchungen	<p>Detektion der minimalen Resterkrankung aus Knochenmark und/oder Blut</p>
Prüfpräparat	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoff: Azacitidin Handelsname: Vidaza®