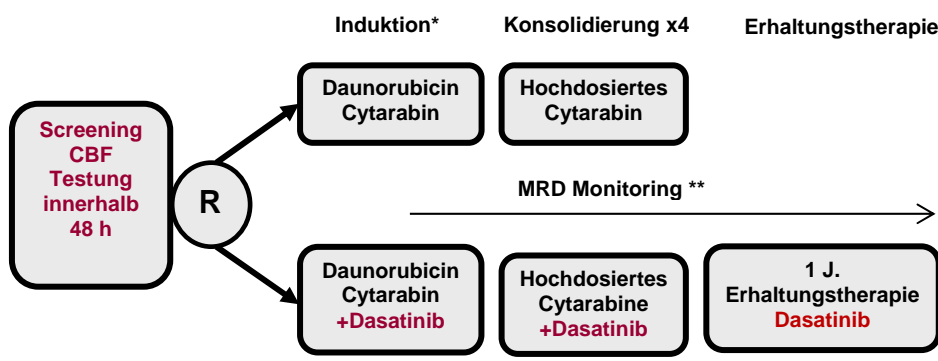


## APPENDIX C: SYNOPSIS (TRANSLATION: GERMAN)

Titel der Studie	„Randomisierte Phase III-Studie zur Bewertung intensiver Chemotherapie mit und ohne Dasatinib (Sprycel™) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Core-Binding-Factor akuter myeloischer Leukämie (CBF-AML)“ (AMLSG 21-13)
Therapeutika	Dasatinib in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin
Therapeutisches Gebiet	Hämatologie / Onkologie
Indikation	Neu diagnostizierte Core-Binding-Factor akute myeloische Leukämie (CBF-AML)
Protokoll Nummer	AMLSG 21-13
Studienleiter (LKP)	Prof. Dr. Hartmut Döhner
Hintergrund und Ziel der klinischen Prüfung	<p>Die akute myeloische Leukämie (AML) wird heutzutage zunehmend in genetisch definierte Gruppen eingeteilt. Die Core-Binding-Factor (CBF) AML ist definiert durch das Vorliegen bestimmter zytogenetischer Veränderungen, wie die balancierte Translokation t(8;21)(q22;q22) oder inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22). Die CBF-AML ist im Vergleich zu anderen AML Subgruppen durch eine relativ günstige Prognose gekennzeichnet, insbesondere wenn in der Konsolidierungstherapie mehrere Zyklen hoch dosiertes Cytarabin verabreicht werden. Trotz der relativ günstigen Prognose im Vergleich zu anderen AML Subgruppen sind nur etwa 50% der Patienten mit CBF-AML nach 5 Jahren noch am Leben.</p> <p>Auf molekularer Ebene entstehen als Resultat von t(8;21) und inv(16)/t(16;16) neue chimäre Fusionsgene; bei t(8;21) das <i>RUNX1-RUNX1T1</i> und bei inv(16)/t(16;16) das <i>CBFB-MYH11</i> Fusionsgen. Die abnormen Effektorproteine beider Fusionsgene führen zur funktionellen Beeinträchtigung des transkriptionell wichtigen Core-Binding Factor Komplexes; die Folgen sind eine Störung der Ausreifung hämatopoetischer Vorläuferzellen. Allerdings konnte mit Hilfe von <i>knock-in</i> Mausmodellen gezeigt werden, dass das Vorliegen der Fusionsgene <i>Runx1-RUNX1T1</i> und <i>Cbfb-MYH11</i> nicht für das Auftreten eines leukämischen Phänotyps ausreichend war, und dass weitere genetische Veränderungen notwendig sind, um eine Leukämie auszulösen. Diese Befunde sind gut mit einem Mehrstufenmodell der Leukämieentstehung vereinbar und stellen eine mögliche Erklärung dar für die Unterschiede im biologischen und klinischen Erscheinungsbild bei den einzelnen Patienten. Die häufigen sekundären chromosomalen Veränderungen wie Verlust eines Geschlechtschromosoms oder Verluste am langen Arm von Chromosom 9 bei der AML mit t(8;21) sowie Trisomie der Chromosomen 22, 8 und 21 bei der AML mit inv(16)/t(16;16) tragen wahrscheinlich zur Heterogenität der CBF-AML bei.</p> <p>Molekulare Untersuchungen zeigen, dass Mutationen der Gene <i>KIT</i>, <i>FLT3</i>, und <i>NRAS</i> häufig bei der CBF-AML vorkommen. Die CBF-AML ist somit ein Paradigma für das Model der Leukämogenese, das mindestens zwei komplementäre Mutationen fordert. Bei der CBF-AML stellen die chimären Fusionsgene die Mutationen dar, die die Ausreifung der hämatopoetischen Zellen beeinträchtigen, während die Mutationen in <i>KIT</i>, <i>FLT3</i> und <i>NRAS</i> Genen zu einer gesteigerten Proliferation führen.</p> <p>Etwa ein Drittel der Patienten mit CBF-AML weisen <i>KIT</i> Mutationen auf. Das <i>KIT</i> Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 4 (Bande 4q11-12) und codiert ein 145kD großes transmembranäres Glykoprotein, das zur Familie der Typ III-Rezeptortyrosinkinase gehört. Nach der Ligand-Bindung (SCF) dimerisiert der <i>KIT</i>-Rezeptor, es kommt zu Phosphorylierung von bestimmten Tyrosinresten, und Aktivierung von nachgeschalteten Signaltransduktionswegen, die in der Proliferation, Differenzierung und Zellüberleben eine Rolle spielen. Eine Liganden-unabhängige Aktivierung von <i>KIT</i> kann durch bestimmte Mutationen verursacht werden. Solche Mutationen wurden bei der CBF-AML, gastrointestinalen Stromatumoren, systemischer Mastozytose, Keimzelltumoren und bestimmten Typen des Melanoms gefunden. Bei der CBF-AML clustern die Mutationen im Exon 17, das die Aktivierungsschleife der Kinasedomäne codiert, sowie im Exon 8, das für eine konservierte Region im extrazellulären Teil des Rezeptors codiert. In einer Reihe von</p>

	<p>Publikationen konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von <i>KIT</i> Mutationen bei der CBF-AML mit einer ungünstigeren Prognose vergesellschaftet ist.</p> <p>Neben <i>KIT</i> Mutationen lässt sich bei der CBF-AML im Vergleich zu anderen AML Subgruppen auch eine höhere <i>KIT</i> Expression nachweisen. Die Häufigkeit von <i>KIT</i> Mutationen und auch die hohe <i>KIT</i>-Expression bieten eine gute Rationale einen <i>KIT</i> Inhibitor bei <i>KIT</i> mutierten und auch bei den nicht mutierten CBF-AML Patienten zu prüfen.</p> <p>Dasatinib (BMS-354825) ist ein ATP-kompetitiver dualer SRC/ABL Inhibitor. Dasatinib inhibiert die Tyrosinkinaseaktivität des BCR-ABL1 Proteins einschließlich vieler Mutationen der Aktivierungsschleife, die bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie mit Imatinib-Resistenz nachgewiesen werden. Einige SRC/ABL Inhibitoren haben auch die Fähigkeit der <i>KIT</i> Inhibition. Dasatinib hemmt die durch den Wildtyp <i>KIT</i>-Rezeptor vermittelte Phosphorylierung und zelluläre Proliferation mit einer mittleren Hemmkonzentration (IC<sub>50</sub>) von 5 bis 10nM. Darüber hinaus kann Dasatinib auch juxtamembranäre <i>KIT</i> Mutationen mit einer mittleren Hemmkonzentration von 1-10nM sowie Mutationen am Codon D816 der Aktivierungsschleife mit einer mittleren Hemmkonzentration von 10-100nM hemmen. Der hemmende Effekt scheint dabei um etwa Faktor 10 zu variieren, je nachdem welche der spezifischen D816 Mutationen vorliegt, D816Y oder D816V/F.</p> <p>Forschungshypothese:</p> <p>Zusammenfassend stellt die Behandlung der CBF-AML mit Dasatinib in Kombination mit intensiver Chemotherapie ein attraktives Konzept dar. In Phase I-III Studien bei Patienten mit Imatinib-refraktärer chronisch myeloischer Leukämie wurde Dasatinib gut toleriert, war effektiv und sicher. Deshalb wurde die Substanz 2006 in den USA und 2007 in Europa unter dem Handelsname Sprycel® zugelassen.</p> <p>Vorläufige Daten des Phase Ib/IIa-Teils der AMLSG 11-08 Studie:</p> <p>Nach der Behandlung von 25 Patienten in der aktuellen Studie zeigte sich diskrepant zu den exzellenten molekularen Ansprechdaten ein inkomplettes klinisches Ansprechen, welches auf eine verzögerte hämatologische Regeneration mit einer im Promyelozytenstadium synchronisierten Hämatopoese zurückzuführen war. Aufgrund der guten Toxizitätsdaten wurde im August 2010 ein Protokollamendment durchgeführt, mit dem die Durchführung eines zweiten optionalen Induktionszyklus erlaubt wurde.</p> <p>Im Mai 2012 wurde das Rekrutierungsziel des Phase Ib/IIa-Teils der Studie erreicht (n=89 Patienten). Bezüglich des primären Endpunkts ergab sich keine erhöhte Toxizität, was die Sicherheit und Durchführbarkeit der Gabe von Dasatinib im Anschluss an die intensive Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie als Einzelsubstanz in der Erhaltungstherapie zeigte. Die Rate an frühen/hypoplastischen Todesfällen lag bei 4,5%; es trat keine erhöhte pulmonale oder hepatische Toxizität auf. Vorläufige Daten zeigen eine Wirksamkeit der Behandlung. Obwohl das mediane Alter der Studienpopulation im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe höher war (47 versus 43 Jahre), lag die Rate an kompletten Remissionen bei 95% (85/89 Patienten), es gab keine Fälle von refraktärer Erkrankung basierend auf morphologischer und molekularer Bewertung. Nach einem medianen Follow-up von 13.0 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 9.4 – 15.7) zeigt sich ein Trend für ein verbesserten Ereignis- und Rezidiv-freies Überleben für Patienten, die im Rahmen der AMLSG 11-08 Studie behandelt wurden verglichen mit Patienten aus einer historischen Kontrollgruppe. Die klinischen Daten werden durch Daten aus der Messung der minimalen Resterkrankung (MRD) gestützt. Hier zeigt sich, dass nach Beendigung der Therapie mehr Patienten PCR-negativ hinsichtlich der <i>RUNX1-RUNX1T1</i> und <i>CBFB-MYH11</i> Fusionstranskripte werden.</p>
<p>Studienziele und Endpunkte</p>	<p><u>Primäres Ziel der Studie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Ereignis-freien Überlebens nach intensiver Induktions- (Daunorubicin und Cytarabine) und Konsolidierungs-Chemotherapie</li> </ul>

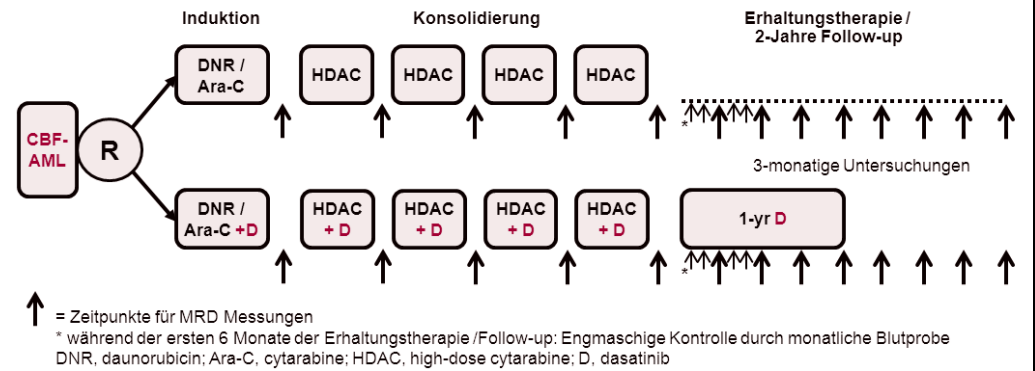
	<p>(Hochdosis Cytarabine) mit oder ohne Dasatinib bei Patienten mit CBF-AML</p> <p><u>Sekundäre Ziele der Studie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Interaktion zwischen CBF-AML [t(8;21) versus inv(16)/t(16;16)] und der Randomisation entsprechend im Hinblick auf alle Überlebensendpunkte</li> <li>• Bewertung der kumulativen Inzidenz an Rezidiven und an Todesfällen</li> <li>• Bewertung des Rezidiv-freien Überlebens und Gesamtüberlebens</li> <li>• Bewertung des Ergebnisses entsprechend dem <i>KIT</i> Mutationsstatus</li> <li>• Bewertung der pharmakodynamischen Inhibition von <i>KIT</i></li> <li>• Bewertung der Toxizitäten</li> </ul> <p><u>Primärer Endpunkt :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignis-freies Überleben</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumulative Inzidenz an Rezidiven (CIR) und Todesfällen (CID)</li> <li>• Rezidivfreies- und Gesamtüberleben</li> <li>• Ergebnis der Patienten entsprechend des <i>KIT</i> Mutationsstatus</li> <li>• Pharmakodynamische Inhibition des <i>KIT</i> erhoben nach der <i>KIT</i> Plasma Inhibitoren Analyse</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate an frühen (ED)/hypoplastischen (HD) Todesfällen</li> <li>• Art, Häufigkeit, Schweregrad (gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] Version 4.03), Zeitpunkt des Auftretens und Kausalzusammenhang von nicht-hämatologischen Toxizitäten, die während der unterschiedlichen Therapiezyklen aufgetreten sind.</li> </ul>
Studiendesign	<p>Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische Phase III-Studie zur Bewertung der Standard Induktionstherapie (Daunorubicin [DNR] und Cytarabin [Ara-C]) und Konsolidierungstherapie (Hochdosis-Cytarabin [HDAC]) mit und ohne Dasatinib, im experimentellen Arm gefolgt von einer einjährigen Erhaltungstherapie mit Dasatinib, bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter CBF-AML. Patienten, die basierend auf den Ergebnissen der RQ-PCR Analysen auf molekularer Ebene eine Persistenz der leukämiespezifischen Fusionstranskripte aufweisen oder bei denen ein molekulares Rezidiv nachgewiesen wird, sind noch vor einem morphologischen Rezidiv für eine Salvage-Therapie (inkl. allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation [HSCT]) eligibel.</p> <p>Primärer Endpunkt ist das Ereignis-freies Überleben.</p> <p>Alle AML Patienten werden in einem der beiden Zentrallabore der AMLSG innerhalb von 48 Stunden auf die Fusions-Gene <i>RUNX1-RUNX1T1</i> und <i>CBFB-MYH11</i> hin untersucht – nur Patienten, bei denen eines der Fusionsgene nachgewiesen wird, können in die Studie eingeschlossen werden.</p>

Behandlungsplan	<div style="text-align: center;">  </div> <p>* Optionaler zweiter Induktionszyklus (dosis-reduziert) bei Patienten, die nach dem ersten Induktionszyklus nur eine PR (Partielle Remission) erreicht haben.</p> <p>** Patienten, die eine Persistenz der leukämiespezifischen Fusionstranskripte auf molekularer Ebene aufweisen oder bei denen ein molekulares Rezidiv nachgewiesen wird, sind für eine allogene hämatopoetische Stammzell-transplantation eligibel.</p> <p><b>Molekulare Diagnostik:</b></p> <p>Das Screening auf die Fusions-Gene wird zentral in einem der AMLSG Referenzlabore am Universitätsklinikum in Ulm (Prof. Konstanze Döhner) oder an der Medizinischen Hochschule Hannover (PD Michael Heuser) durchgeführt. Diese Analytik erfolgt 7 Tage die Woche. Knochenmark und Blutproben werden über Nacht per Kurierdienst versendet. Ein diagnostischer Befund wird innerhalb von 48 Stunden nach Materialeingang im Labor an das Prüfzentrum übermittelt. Die Blutproben werden für weitere korrelative Untersuchungen in der Studie aufbewahrt. Blutproben, die nach jedem Therapiezyklus und während der Follow-Up Phase ins Labor versendet werden, werden für das Monitoring der minimalen Resterkrankung und der Messung von Proteinen im Plasma (z.B., SCF Ligand, FLT3 Ligand) sowie der plasmainhibitorischen Aktivitäten (z.B., pKIT) verwendet.</p> <p><b>Therapie während der Screening Phase:</b></p> <p>Zur Kontrolle der Hyperleukozytose kann eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea p.o. bis zu 5 Tage verabreicht werden.</p> <p><b>Standard-Arm:</b></p> <p><b>Induktionstherapie:</b></p> <p>Daunorubicin: 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag verabreicht an den Tagen 1-3</p> <p>Cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag, verabreicht kontinuierlich über 7 Tage als i.v. Infusion (Tag 1-7)</p> <p>Für ältere Patienten (&gt;60 Jahre) ist keine Dosisreduktion vorgesehen.</p> <p>Eine Knochenmarkspunktion zur Bewertung des Ansprechens soll zwischen den Tagen 21-28 erfolgen.</p> <p>Optionaler zweiter Induktionszyklus (dosis-reduziert):</p> <p>Patienten, die nach dem ersten Induktionszyklus nur eine partielle Remission (PR) erreichen, sollen einen zweiten Induktionszyklus mit Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>/Tag, verabreicht an den Tagen 1-3, Cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag, verabreicht kontinuierlich über 5 Tage als i.v. Infusion (Tag 1-5), erhalten. Für ältere Patienten (&gt;60 Jahre) ist keine Dosisreduktion vorgesehen.</p> <p>Eine Knochenmarkspunktion zur Bewertung des Ansprechens soll zwischen den Tagen 21-28 erfolgen.</p>
-----------------	---

	<p><b><u>Konsolidierungstherapie:</u></b></p> <p>Patienten die eine CR oder CRi am Ende des ersten bzw. zweiten Induktionszyklus erreichen, erhalten eine Konsolidierungstherapie über 4 Zyklen.</p> <p>Die Konsolidierungstherapie besteht aus hochdosiertem Cytarabin 3g/m<sup>2</sup> (&gt;60 Jahre: 1g/m<sup>2</sup>) intravenös über drei Stunden im Abstand von 12 Stunden an den Tagen 1-3.</p> <p>Eine Knochenmarkpunktion zur Bewertung des Ansprechens soll zwischen Tag 29 und Tag 35 nach Start des jeweiligen Konsolidierungszyklus erfolgen. Die Konsolidierungszyklen 2 bis 4 sollten zwischen Tag 29 und Tag 35, gezählt ab Beginn (Tag 1) des vorangegangenen Therapiezyklus, beginnen, wobei zu diesem Zeitpunkt eine Rekonstitution der Hämatopoese (ANC ≥1000/μl, Thrombozyten ≥100.000/μl) erfolgt sein sollte und alle nicht-hämatologische Toxizitäten auf CTC ≤1° sich zurückgebildet haben müssen; der Beginn eines Therapiezyklus sollte solange verschoben werden bis die o.g. Kriterien erfüllt sind.</p> <p><b><u>Erhaltungstherapie:</u></b></p> <p>Im Standardarm ist keine Erhaltungstherapie vorgesehen. Patienten werden auf molekularer Ebene engmaschig hinsichtlich Persistenz der leukämiespezifischen Fusionstranskripte oder eines molekulargenetischen Rezidives überwacht.</p> <p><b>Experimenteller Therapie-Arm:</b></p> <p><b><u>Induktionszyklus:</u></b></p> <p>Patienten erhalten als ersten Induktionszyklus folgende Therapie: Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag, verabreicht an den Tagen 1-3 Cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag, verabreicht kontinuierlich über 7 Tage als i.v. Infusion (Tag 1-7).</p> <p>Für ältere Patienten (&gt;60 Jahre) ist keine Dosisreduktion vorgesehen.</p> <p>Die Patienten erhalten Dasatinib 100 mg QD per os an den Tagen 8-21. Eine Knochenmarkpunktion zur Bewertung des Ansprechens soll zwischen den Tagen 21-28 erfolgen.</p> <p><b><u>Optionaler zweiter Induktionszyklus (dosis-reduziert):</u></b></p> <p>Patienten, die nach dem ersten Induktionszyklus nur eine PR erreichen, sollen einen zweiten Induktionszyklus mit Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>/Tag, verabreicht an den Tagen 1-3, Cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag, verabreicht kontinuierlich über 5 Tage als i.v. Infusion (Tag 1-5), erhalten. Für ältere Patienten (&gt;60 Jahre) ist keine Dosisreduktion vorgesehen. Die Patienten erhalten Dasatinib 100 mg QD an den Tagen 6-21. Eine Knochenmarkpunktion zur Bewertung des Ansprechens soll zwischen den Tagen 21-28 erfolgen.</p> <p><b><u>Konsolidierungstherapie:</u></b></p> <p>Die Patienten mit einer CR oder CRi am Ende des ersten Induktionszyklus erhalten eine Konsolidierungstherapie über 4 Zyklen.</p> <p>Die Konsolidierungstherapie besteht aus Hochdosiertem Cytarabin 3g/m<sup>2</sup> (&gt;60 Jahre: 1g/m<sup>2</sup>) intravenös über drei Stunden im Abstand von 12 Stunden an den Tagen 1-3.</p> <p>Die Patienten erhalten Dasatinib 100 mg QD an den Tagen 4-28 (gesamt Dosis 2500 mg).</p> <p>Eine Knochenmarkpunktion zur Bewertung des Ansprechens erfolgt zwischen Tag 29 und 35 eines jeden Konsolidierungszyklus.</p> <p><b><u>Erhaltungstherapie:</u></b></p> <p>Die Patienten mit einer abgeschlossenen Konsolidierungstherapie erhalten weiter Dasatinib 100 mg QD über einen Zeitraum von einem Jahr (oder bis zum Rezidiv) als Einzelwirkstoff. Die Patienten werden auf molekularer Ebene engmaschig hinsichtlich der Persistenz der leukämiespezifischen Fusionstranskripte oder eines molekulargenetischen Rezidives nachbeobachtet (siehe unten).</p>
--	---

### Persistenz einer Resterkrankung auf molekularem Niveau oder molekulargenetisches Rezidiv:

Zentrales, engmaschiges MRD-Monitoring mittels quantitativer RQ-PCR wird im Referenzlabor der Studiengruppe in Ulm nach jedem Therapiezyklus, während der Erhaltungstherapie und der Follow-up Phase durchgeführt. Die Mehrheit aller Rezidive treten innerhalb der ersten 12 Monate nach dem Erreichen einer CR auf. Es wird daher dringend ein MRD-Monitoring nach dem folgenden Schema empfohlen.



Während der Induktions- und Konsolidierungstherapie müssen MRD-Analysen zwingend aus Knochenmarksaspiraten erfolgen; bzgl. der Probenasservierung für MRD-Analysen während der Erhaltungstherapie und der Follow-up Phase sind die unten aufgeführten Richtlinien zu beachten.

#### Persistenz der Resterkrankung auf molekularem Niveau:

Eine auf molekularer Ebene persistierende Leukämieerkrankung wird definiert durch anhaltende Positivität in allen RQ-PCR-Analysen aus Knochenmarksproben während der Konsolidierungstherapie und durch eine unzureichende Reduktion der Fusionstranskripte von <1 log während der Konsolidierungstherapie.

#### Molekulargenetisches Rezidiv:

Molekulargenetisches Rezidiv wird definiert durch: a) Konversion von RQ-PCR-Negativität zur RQ-PCR-Positivität im Knochenmark und/oder peripheren Blut in mindestens 2 innerhalb von 4 Wochen direkt aufeinander folgenden Knochenmark- und/oder Blutproben, oder b) Anstieg der Fusionstranskripte im Knochenmark und/oder peripheren Blut um >1 Logstufe in mindestens 2 innerhalb von 4 Wochen direkt aufeinander folgenden Knochenmark- und/oder peripheren Blutproben

In seltenen Fällen können die obengenannten molekularen Kriterien für Diagnose der Persistenz einer Resterkrankung oder eines molekulargenetischen Rezidivs nicht angewendet werden. In diesen speziellen Fällen wird sich das zentrale Referenzlabor mit dem jeweiligen Prüfzentrum in Verbindung setzen.

#### MRD-Monitoring während der Erhaltungstherapie/Follow-up Phase:

Die meisten Rezidive bei CBF-AML nach dem Erreichen einer CR entstehen während des ersten Jahres. Aus diesem Grund wird das MRD-Monitoring während der ersten 6 Monate der Erhaltungstherapie/Follow-up-Phase monatlich aus peripheren Blut, alle 3 Monate aus Knochenmark und peripheren Blut, und danach während **der ersten beiden Jahre der** Follow-up-Phase alle 3 Monate aus Knochenmark und Blut durchgeführt. Es wird empfohlen die MRD-Analysen danach für weitere 2 Jahre alle 6 Monate durchzuführen.

#### Empfehlungen für Salvage-Therapie:

Die Patienten mit Persistenz der Leukämie auf molekularem Niveau oder diejenigen, die ein molekulargenetisches Rezidiv erleiden, sind grundsätzlich für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) eligibel, die in erster Priorität von einem HLA-kompatiblen Verwandtenspender oder Fremdspender erfolgen soll.

	<p>Daher sollte in diesen Fällen umgehend eine Spendersuche eingeleitet werden. Falls die Patienten nicht für eine allogene HSCT in Frage kommen, stellt nach erfolgreicher Salvage-Chemotherapie und Stammzellapherese auch die autologe HSCT eine mögliche Therapieoption dar.</p> <p>Allogene HSCT sollte noch vor einem morphologischen Rezidiv der Leukämie durchgeführt werden. Wenn der Blastenanteil im Knochenmark auf 5-10% ansteigt, kann eine Re-Induktionstherapie durchgeführt werden, falls der zuständige Prüfarzt dies für erforderlich hält.</p>
Pharmazeutische Information und Verwaltung der Prüfmedikation	<p>Dasatinib wird von Bristol Myers Squibb als Tabletten bereitgestellt und unverblindet in 30-Kapsel großen Packungen geliefert. Jede Tablette beinhaltet 50 mg (bzw. 20 mg) Dasatinib.</p> <p>Daunorubicin und Cytarabin sind zugelassene Arzneimittel und werden nicht von Bristol Myers Squibb bereitgestellt.</p>
Statistische Methoden	<p>Ereignis-freies Überleben (EFS) ist der primäre Endpunkt der Studie. Die Fallzahlkalkulation basiert auf unserer historischen Kontrollgruppe von 325 Patienten, die in vorherigen Studien der AMLSG zwischen 1993 und 2008 behandelt worden waren. Das Ereignis-freie Überleben dieser Kohorte nach 4 Jahren betrug 47% (95%-CI, 41-53%). Eine Verbesserung von 15% von 47% auf 62% wird als klinisch relevant betrachtet. Die Fallzahl wird so berechnet, dass dieser klinisch relevante Unterschied mit einer Power von mindestens 80% nachgewiesen wird. Das zweiseitige Signifikanzlevel ist auf 5% festgesetzt. Die benötigte Fallzahl wurde mittels Lachin und Foulkes auf n=277 Patienten berechnet.</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Core-Binding-factor (CBF) AML mit molekularer Diagnose des <i>RUNX1-RUNX1T1</i> Fusionstranskripts resultierend aus der t(8;21)(q22;q22) (oder einer Varianten) oder des <i>CBFB-MYH11</i> Fusionstranskripts resultierend aus der inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22), festgestellt in einem der zentralen AMLSG Referenzlaboratorien</li> <li>• Alter <math>\geq</math>18 Jahre; es besteht keine obere Altersgrenze</li> <li>• Keine vorangehende, die Leukämie betreffende Chemotherapie; ausgeschlossen Hydroxyurea bis zu 5 Tage vor Therapiestart (während der diagnostischen Screening Phase)</li> <li>• Keine schwangere und keine stillende Patienten: Auf Grund des unbekanntem teratogenen Potentials von Dasatinib bei Menschen dürfen schwangere oder stillende Patienten in die Studie nicht eingeschlossen werden. Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter müssen entweder auf heterosexuellen Verkehr verzichten oder beginnen, ZWEI effektive Verhütungsmethoden zur gleichen Zeit, mindestens vier Wochen vor Start der Dasatinib-Therapie <b>bis mindestens 3 Monate nach letzter Dasatinib-Verabreichung</b>, anzuwenden – eine sehr sichere Verhütungsmethode (z.B. Spirale, hormonelle Kontrolle, Eileiterdurchtrennung oder Vasektomie des Partners), und eine effektive Methode zusätzlich (z.B. Kondom, Diaphragma oder Portiokappe). „Frau im fortpflanzungsfähigen Alter“ ist jede geschlechtsreife Frau ohne Hysterektomie oder mit Regelblutungen irgendwann während der letzten 24 Monate.</li> <li>• Männer müssen ihr Einverständnis geben, dass Sie keine Nachkommen zeugen und müssen bei Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Dasatinib und bis zu 3 Monate nach Ende der Behandlung ein Kondom benutzen, selbst wenn eine erfolgreiche Samenleiterdurchtrennung stattgefunden hat.</li> <li>• Unterschriebene Informed Consent Form.</li> </ul>
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeinzustand WHO <math>&gt;</math> 2</li> <li>• Lungenödem und/oder Pleura/Perikarderguss innerhalb der letzten 14 Tage vor Tag 1. Wenn sich das Ödem/Erguss zu CTC-Grad <math>\leq</math>1 rückgebildet hat, kann der Patient mit Dasatinib behandelt werden.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Ejektionsfraktion &lt;50% nachgewiesen durch Echokardiographie oder MUGA (innerhalb der letzten 14 Tage vor Tag 1)</li> <li>• Organinsuffizienz (Kreatinin &gt;1.5x obere Norm im Serum; Bilirubin, AST oder AP &gt;2.5x obere Norm im Serum; Herzinsuffizienz NYHA III/IV; schwere obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung)</li> <li>• Unkontrollierte Infektion</li> <li>• Patienten mit aktiver maligner Vorerkrankung, außer Hauttumoren mit Ausnahme des Melanoms. Die maligne Vorerkrankung wird nicht als „aktiv“ betrachtet, wenn die Patienten die Therapie beendet haben und das Rezidivrisiko der malignen Erkrankung auf weniger als 30% eingeschätzt wird.</li> <li>• Schwere neurologische oder psychiatrische Störung interferierend mit der Fähigkeit einen Informed Consent zu geben</li> <li>• Bekannte HIV Infektion, aktive HAV, HBV oder HCV Infektion</li> <li>• Blutungsstörung unabhängig von der Leukämie</li> <li>• Kein Einverständnis für die Registrierung, Lagerung und Handhabung der personenbezogenen Krankheitsdaten und des Verlaufes sowie Information des Hausarztes über die Studienteilnahme</li> <li>• Kein Einverständnis zum Biobanking.</li> </ul>
--	---