

1. SYNOPSIS

Titel der Studie	Registerstudie zum biologischen Erkrankungsprofil und klinischen Verlauf bei der akuten myeloischen Leukämie und verwandten Vorläufer-Neoplasien und der akuten Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit: Das AMLSG Biology and Outcome (BiO)-Projekt
Therapeutisches Gebiet	Hämatologie / Onkologie
Indikation	Neu diagnostizierte akute myeloische Leukämien (und verwandte Neoplasien) und akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit (gemäß WHO 2008) (im Protokoll unter „AML“ zusammengefasst)
Protokoll Nummer	AMLSG BiO
Studienleiter	Prof. Dr. Richard F. Schlenk
Hintergrund und Ziel der klinischen Prüfung	<p>Das verbesserte Verständnis der molekularen Pathogenese der AML spiegelt sich in der aktuellen WHO Klassifikation wider, in die sieben balancierte Translokationen bzw. Inversionen als eigene Entitäten [t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(9;11), inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(1;22)] sowie zwei molekulargenetisch definierte vorläufige Entitäten (AML mit <i>NPM1</i> Mutation und AML mit <i>CEBPA</i> Mutation) aufgenommen wurden. Darüber hinaus ist eine weitere Subgruppe der AML über genetische Veränderungen definiert. Dabei handelt es sich um die AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen, die eine ganze Reihe von unbalancierten und balancierten Aberrationen umfasst. Insgesamt sind, basierend auf dieser Einteilung, mittlerweile über zwei Drittel der Patienten mit AML durch zytogenetische und molekulargenetische Charakteristika klassifizierbar.</p> <p>Diese neue Klassifikation bietet im Vergleich zu den vormals verwendeten morphologischen Kriterien der FAB-Klassifikation einen enormen Fortschritt bzgl. Reliabilität, Validität und Objektivität der Kategorisierung. Darüber hinaus werden zunehmend neue Therapiestrategien entwickelt, die diese zytogenetischen und molekularen Veränderungen gezielt adressieren, so genannte „targeted therapies“.</p> <p>Diesem enormen Fortschritt in Hinblick auf Klassifizierung und Therapie der AML steht allerdings gegenüber, dass nach wie vor nur eine Minderzahl von AML Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden. Aber gerade diese Studienpopulationen stellen die Basis der wissenschaftlichen Publikationen und somit letztendlich auch der WHO 2008 Klassifikation dar. Entsprechend den Registerdaten der <i>Surveillance Epidemiology and End Results</i> (SEER) der USA beträgt das mittlere Alter der AML Patienten bei Erstdiagnose 67 Jahre und etwa 70% der Patienten in den USA waren bei Erstdiagnose über 60 Jahre alt (Erfassungszeitraum 2001 bis 2005). Entsprechende Daten aus dem Schwedischen Leukämieregister zeigen ein medianes Erkrankungsalter von 72 Jahren und eine enorm hohe altersspezifische Inzidenzrate bei der Bevölkerung über 60 Jahre.</p> <p>Diese Daten stehen in krassem Gegensatz zu den Studienpopulationen, die ein deutlich niedrigeres medianes Alter aufweisen. Gründe für diese Unterschiede sind a) zunehmende Komorbidität und abnehmender Performance Status mit steigendem Alter, beides Ausschlussgründe für</p>

	<p>Studien mit intensiven Therapieansätzen, und b) deutlich schlechtere Prognose der Patienten mit steigendem Alter und somit geringere Motivation der behandelnden Ärzte, diesen Patienten eine intensive Therapie im Rahmen klinischer Studien zu empfehlen. Dieses Vorgehen wird durch die aktuellen Therapieergebnisse mit intensiver Chemotherapie bestärkt, die zwar eine Verbesserung der Prognose der Patienten unter 60 Jahren mit einem Gesamtüberleben von 30-40% nach 5 Jahren aufzeigen, wogegen die Vergleichszahlen für Patienten über 60 Jahre, die fit für eine intensive Chemotherapie sind, jedoch nur bei 10-15% liegen. Das Überleben der Patienten im Alter über 60 Jahre, die nicht fit für eine intensive Chemotherapie sind, liegt bei ca. 15% nach einem Jahr, unter 5% nach 2 Jahren und unter 1% nach drei Jahren.</p> <p>Um der beschriebenen enormen Patientenselektion entgegen zu wirken, ist es das Ziel der AMLSG, an allen beteiligen Zentren der Studiengruppe in Deutschland und Österreich eine vollständige Registrierung aller an AML neu erkrankten Patienten durchzuführen. Ein weiterer wichtiger Schwerpunkt dabei ist die vollständige zyto- und molekulargenetische Charakterisierung der Erkrankungsfälle.</p>
Studienziele	<p><u>Primäre Ziele der Studie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Registrierung aller Patienten mit neu diagnostizierter AML in allen AMLSG Zentren • Zeitnahe zyto- und molekulargenetische Diagnostik von Klassifikations- (WHO 2008) und Therapie-relevanten genetischen Veränderungen • Erfassung der klinischen Charakteristika und des klinischen Verlaufes (ereignisfreies Überleben, kumulative Inzidenz an Rezidiven, kumulative Inzidenz an Todesfällen, Gesamtüberleben) • Darstellung der klinischen Verläufe entsprechend dem biologischen Profil der Erkrankung (prognostische und prädiktive Marker) • Asservierung von Knochenmark, peripherem Blut, Plasma und Keimbahnmaterial (z.B. aus Mundschleimhautproben, Spucke, Hautbiopsie, angereicherten T-Zellen, Remissionsmaterial) in der AMLSG Biobank • Erfassung des Lebensqualität
Studiendesign	<p>Registerstudie</p> <p>In das AMLSG Register sollen an allen Prüfzentren in Deutschland und Österreich (derzeit ca. 60 Zentren) alle an AML neu erkrankten Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) aufgenommen werden.</p> <p>Die Patientenproben werden von den Referenzlaboratorien der AMLSG zyto- und molekulargenetisch, immunphänotypisch und morphologisch untersucht.</p> <p>Die Phase der Beobachtung ist für den einzelnen Patienten mit maximal 10 Jahren vorgesehen.</p>
Datenschutzkonzept	<p>Das Vorhaben orientiert sich an empfohlenen Datenschutzkonzepten der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF e.V.) für Biobanken und klinische Forschungsregister. Klinische Daten und</p>

	<p>Biomaterial werden ausschließlich in pseudonymisierter Form getrennt von identifizierenden oder personenbeziehbaren Daten der Patienten erhoben, gespeichert und bearbeitet. Das verwendete Pseudonym für klinische Daten ist der AMLSG BiO Identifier. Für die asservierten Biomaterialproben wird ein zusätzlicher Pseudonymisierungsschritt durch Verwendung eines Lab-Identifiers durchgeführt. Die Zuordnung von AMLSG BiO Identifiern zu Lab-Identifier wird von den Referenzlaboren verwaltet.</p> <p>Es werden nur Patienten eingeschlossen, die freiwillig und ausdrücklich in schriftlicher Form ihr Einverständnis mit der Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten erteilen.</p> <p>Identifizierende und personenbeziehbare Daten der Patienten werden von einer unabhängigen Vertrauensstelle verwaltet.</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit neu diagnostizierter AML (oder verwandter Vorläufer-Neoplasien), oder akuter Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit gemäß WHO Klassifikation• Alter ≥ 18 Jahre; es besteht keine obere Altersgrenze• Unterschriebene Einverständniserklärung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Schwere neurologische oder psychiatrische Störung, die die Fähigkeit das Einverständnis zu geben beeinträchtigt• Kein Einverständnis für die Registrierung, Lagerung und Handhabung der personenbezogenen Krankheitsdaten und des Verlaufes sowie Information des Hausarztes über die Studienteilnahme• Kein Einverständnis für die Asservierung biologischer Proben