

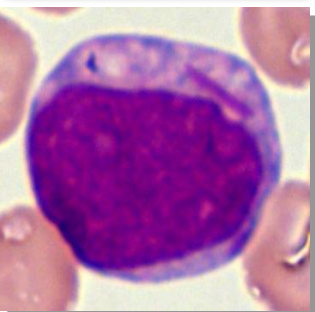
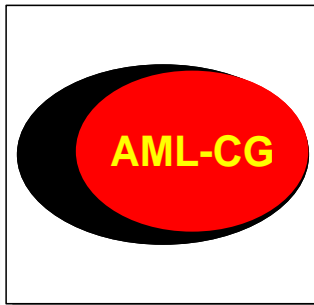
Studien der AML-CG

Hämatologie im Wandel

1. – 2. März 2013

Michael Fiegl

Medizinische Klinik III, KUM



Deutsche Kooperative AML Studiengruppe e.V. (AML-CG)



- Bestehend seit 1978
- >10 multizentrische, randomisierte Phase III Studien zur Primär- und Rezidivtherapie der AML
- >7000 Patienten mit AML rekrutiert & behandelt
- Derzeit >30 aktive Studienzentren



AML-CG: Bisherige Studien

AML-CG	n	Induktion	Postremission (PRT)		Bemerkung
1978	242	TAD(-TAD)	Postremissionstherapie vs. keine PRT		PRT besser
1982	334	TAD(-TAD)	TAD Konsol.	Erhaltung > keine Erhaltung	Erhaltung besser
1985	725	TAD-HAM vs. TAD-TAD	TAD Konsol.	Erhaltung	TAD-HAM besser
1992	832	TAD-HAM	TAD Konsol.	Erhaltung vs. S-HAM	Erhaltung besser
1999	1770	TAD-HAM vs. HAM-HAM	TAD Konsol.	Erhaltung vs. autologe Transplantation (BuCy)	TAD-HAM idem Erhaltung idem

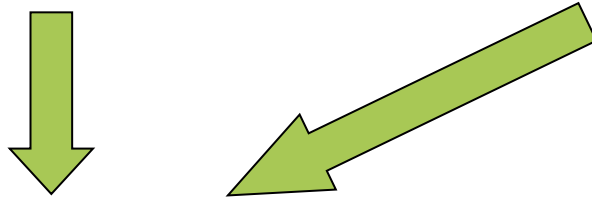
Büchner et al. 1985 JCO
 Büchner et al. 1999 Blood
 Büchner et al. 2003 JCO
 Büchner et al. 2006 JCO

AML-CG 2004

- Maximale antileukämische Effektivität durch AraC-Dosiserhöhung erreicht
- Dosisintensivierung durch Erhöhung der Dosisdichte?

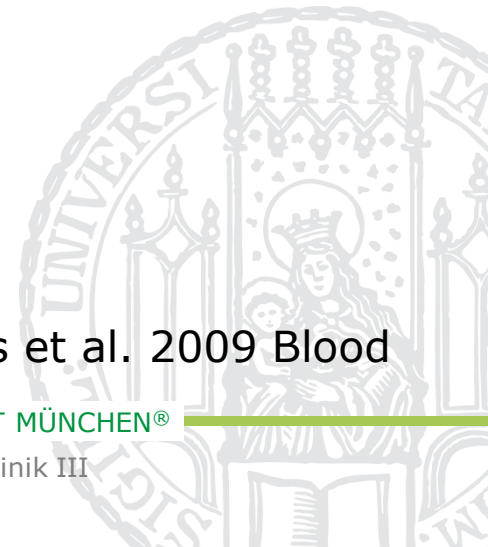
HAM – HAM double induction therapy

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8
AraC								Regeneration
Mitoxantrone	▲▲▲			▲▲▲				

S-HAM_{basic} (66%)

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5
AraC					Regeneration
Mitoxantrone	▲▲	▲▲			

Braess et al. 2009 Blood

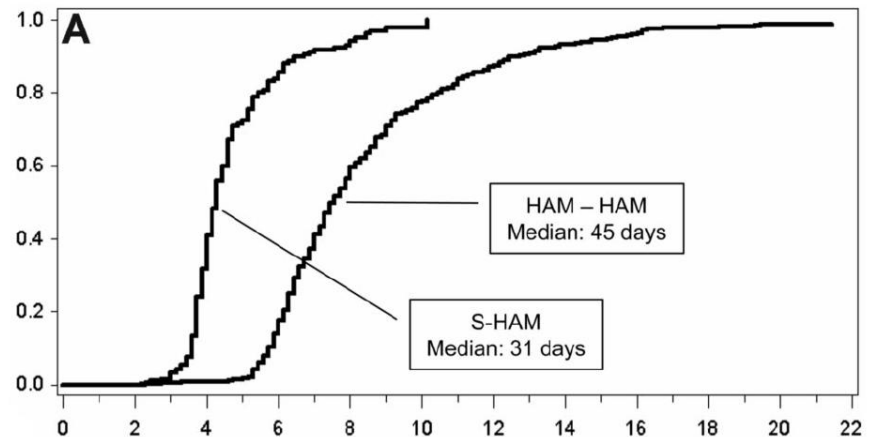


AML-CG 2004

Characteristic	Value
No. of patients	172 (100%)
Male	95 (55.2%)
Female	77 (44.8%)
Median age, y (range)	54 (18-83)
< 60 y	104 (60.5%)
≥ 60 y	68 (39.5%)
≥ 70 y	20 (11.6%)
Induction per protocol	168 (97.6%)
ECOG performance status (n = 141)	
0	50 (35%)
1	68 (48%)
2	21 (15%)
3	2 (1%)
Cytogenetic subgroup (n = 151)	
Favorable	14 (9%)
Intermediate	104 (69%)
Unfavorable	33 (22%)

	ORR, %		PL, %		ED, %	
	1999	2004	1999	2004	1999	2004
Age						
< 60 y	72	82	11	7	17	11
≥ 60 y	59	85	15	7	26	7
Cytogenetics						
Favorable	74	93	6	0	20	7
Intermediate	71	88	12	5	17	7
Unfavorable	45	70	25	18	30	12

ORR indicates overall response rate; PL, persistent leukemia; and ED, early death.

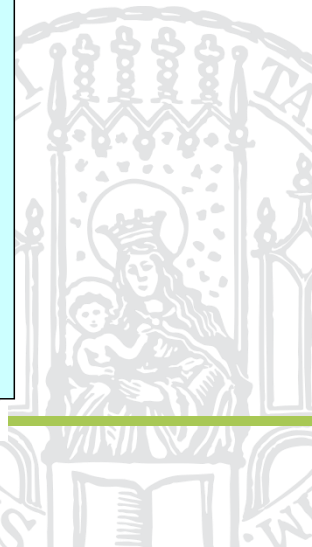
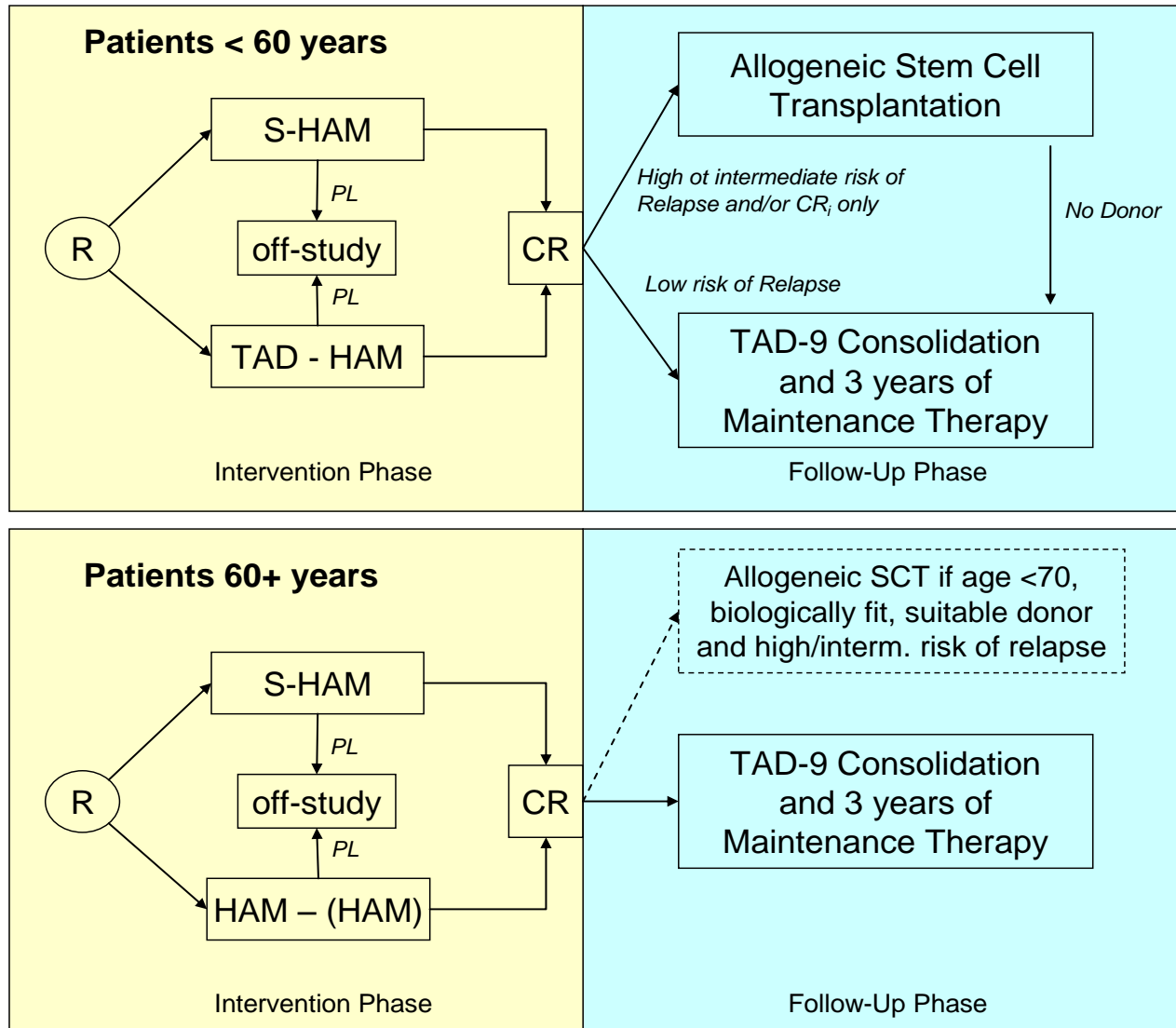


Braess et al. 2009 Blood

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

Medizinische Klinik und Poliklinik III

Aktuelle Studiengeneration: AML-CG 2008



Aktuelle Studiengeneration: AML-CG 2008

Ergebnisse

- Safety
- Neutropeniedauer
- Response Rate



Aktuelle Studiengeneration: AML-CG 2008

Ergebnisse

- ✓ Safety
- Neutropeniedauer
- Response Rate



Aktuelle Studiengeneration: AML-CG 2008

Ergebnisse

- ✓ Safety
- ✓ Neutropeniedauer
- Response Rate

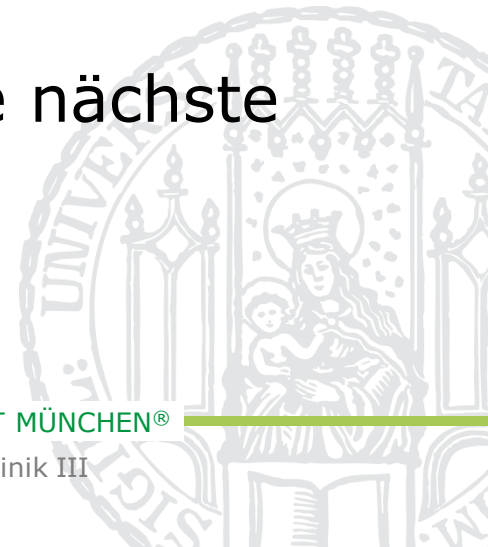


Aktuelle Studiengeneration: AML-CG 2008

Ergebnisse

- ✓ Safety
- ✓ Neutropeniedauer
- ✓ Response Rate

➔ S-HAM als neuer Standardarm für die nächste
AML-CG Studie



Prinzipielle Überlegungen für die nächste Studie

Erhöhte antileukämische Effektivität durch:

- Dosisintensivierung
 - Dosissteigerung
 - Dosisdichte
 - Chemomodulation
- Neue Substanzen
 - ?
- Optimierung der Postremissionstherapie
 - Verbesserung der Transplantationsstrategie



Konzeption AML-CG 2013

■ **Induktionstherapie**

- Standardarm: S-HAM

- Experimenteller Arm: Chemomoduliertes

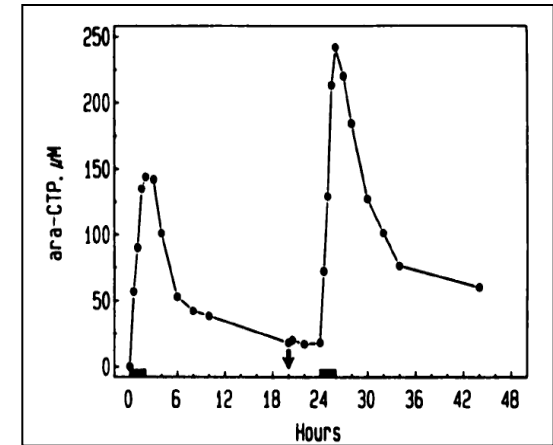
sequentielles Hochdosis-AraC + Anthrazyklin



Chemomodulation von Cytarabin

- Cytarabin: Phosphorylierung zu AraCTP und Inkorporation in DNA führt zu Strangbrüchen
- Fludarabin interferiert mit dem AraC-Stoffwechsel

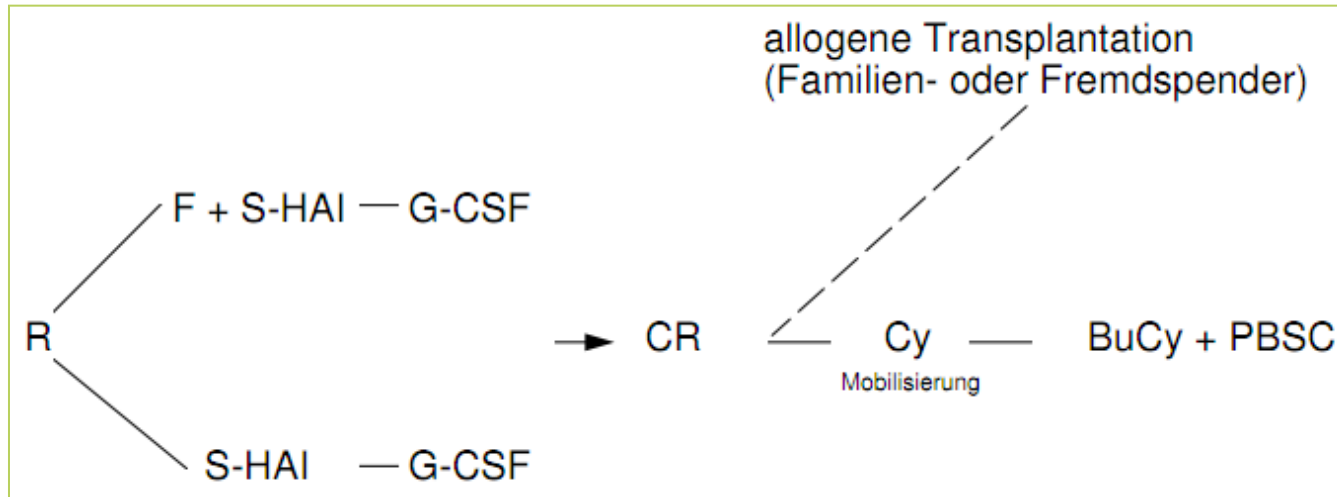
➔ Inkorporation von AraCTP in DNA nach Fludarabin-Exposition ↑



Gandhi et al., Cancer Res, 1992

Autor	Jahr	n (Alter)	Regime	CR-Rate	Bemerkung
Russo	2005	112 (49)	FLAI vs ADE	74% vs 51%	FLAI: Nicht-hämatalog. Toxizität ↓
Holowiecki	2012	652 (47)	DA vs DAC vs DAF	51% vs 62% vs 55%	Sign. Erhöhung des OS bei unfavorable durch DAF

AML-CG 1996-R

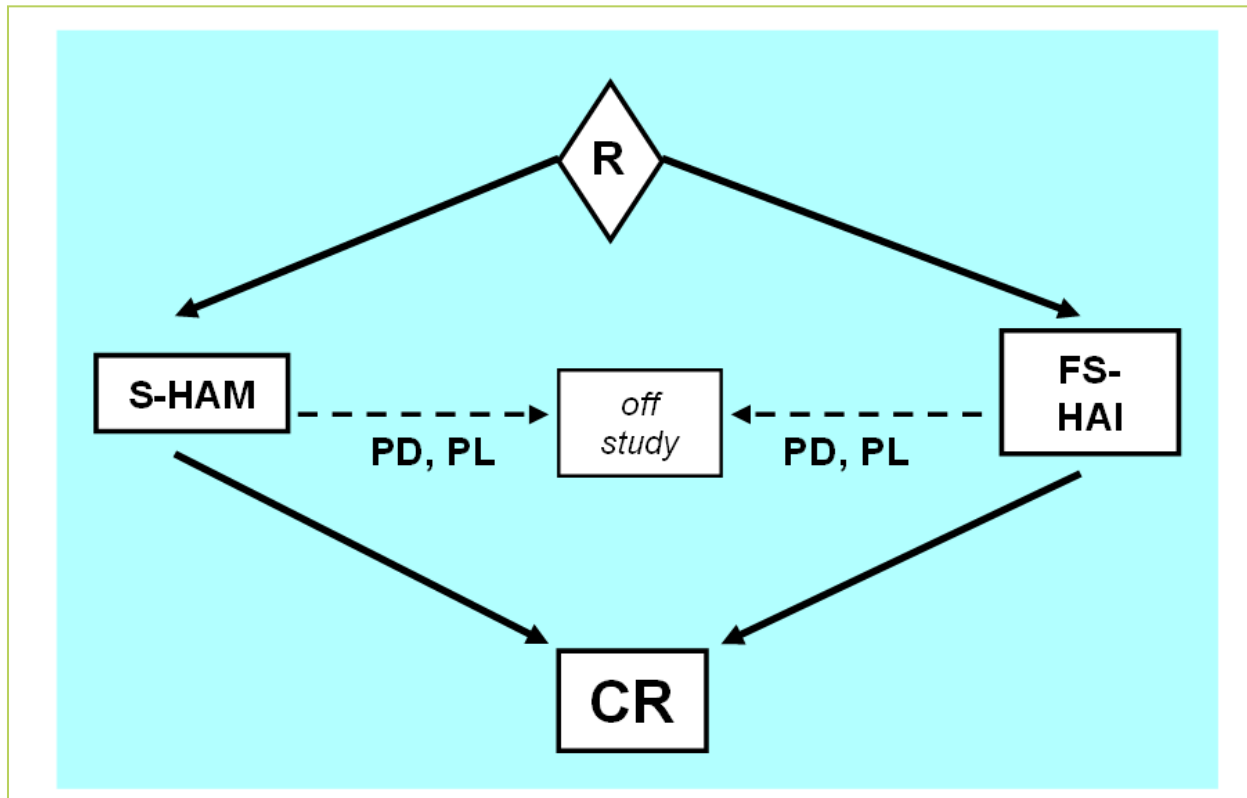


- n = 326 Patienten
- Toxizität: Neutropenie 4 Tage ↑, keine Erhöhung der ED Rate
- Ergebnis:
 - unfavorable + intermediate ORR 11% ↑
(S-HAI: 43% FS-HAI 54 %, p=0,02)
 - Signifikante Verlängerung TTF um 6 Wochen

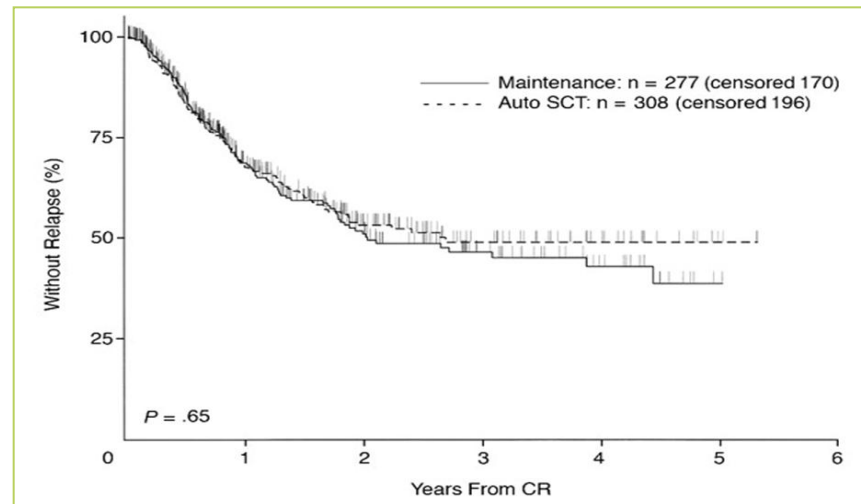
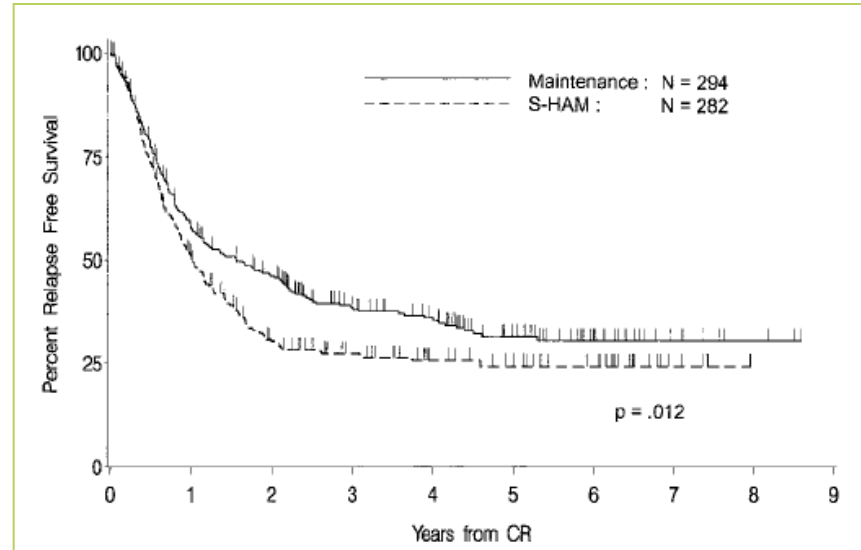
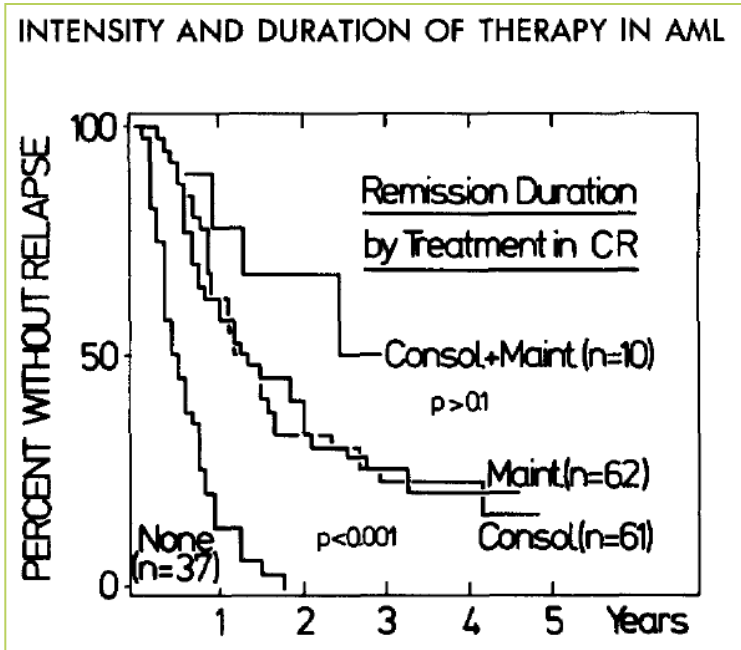


AML-CG 2013

■ Induktionstherapie



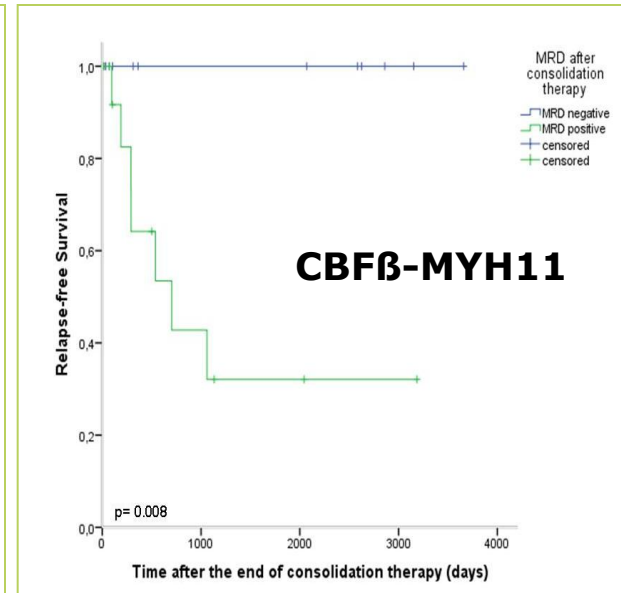
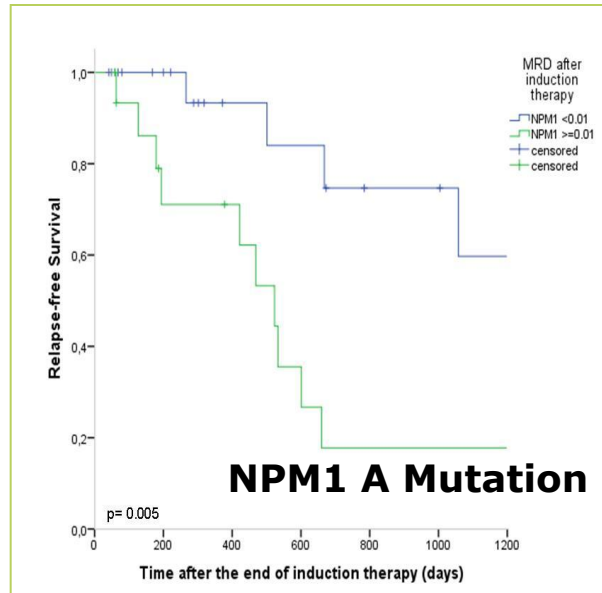
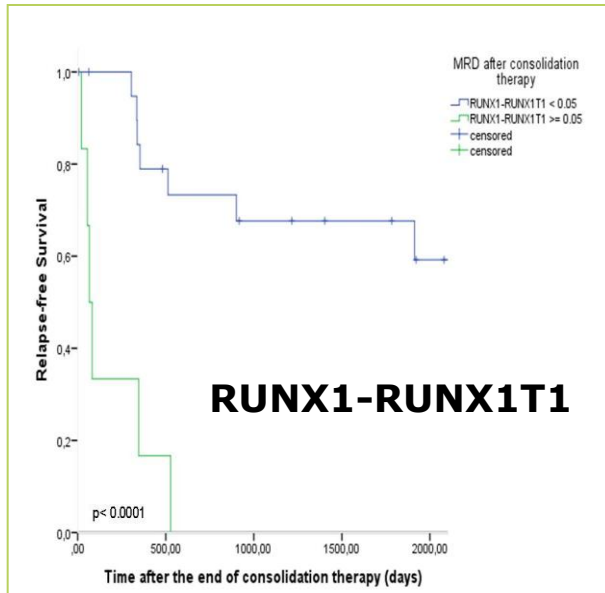
AML-CG: Postremission



Büchner et al. 1985 JCO
Büchner et al. 2003 JCO
Büchner et al. 2006 JCO

AML-CG 2013

■ AML und MRD: AML-CG Daten



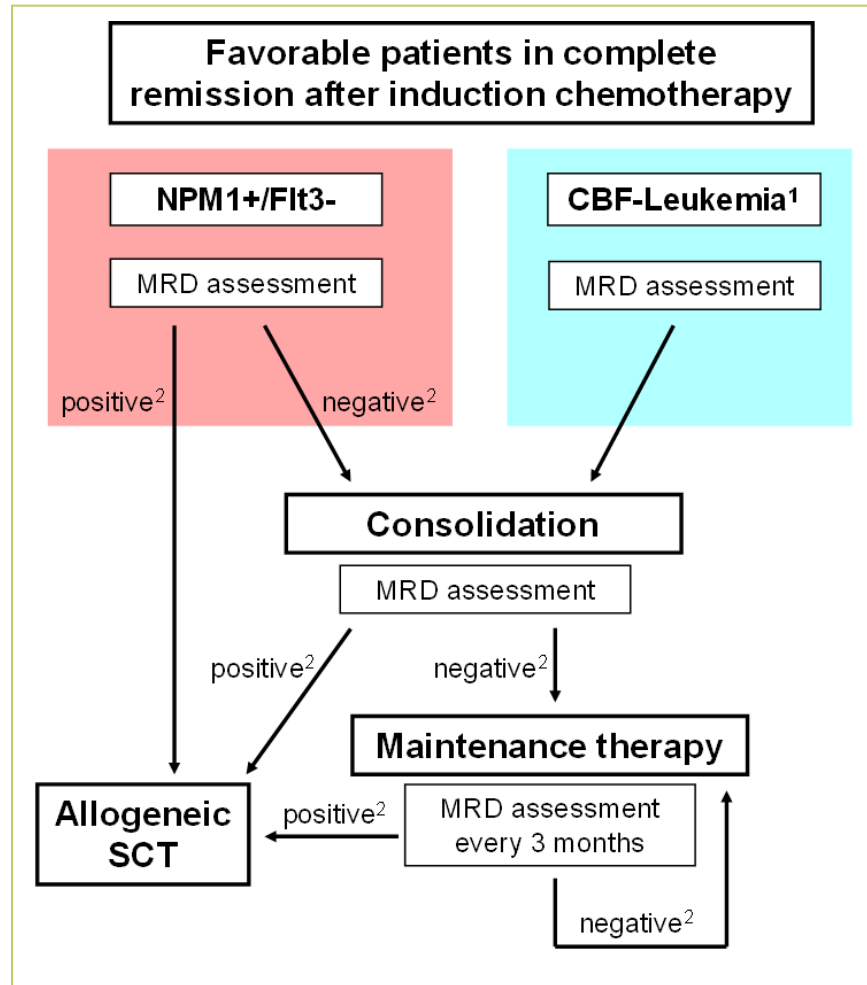
- MRD Negativität nicht prädiktiv für dauerhafte Remission (unter Erhaltungstherapie!)
- MRD Positivität prädiktiv für hämatologisches Rezidiv

AML-CG 1999 – AML-CG 2008, nicht publiziert

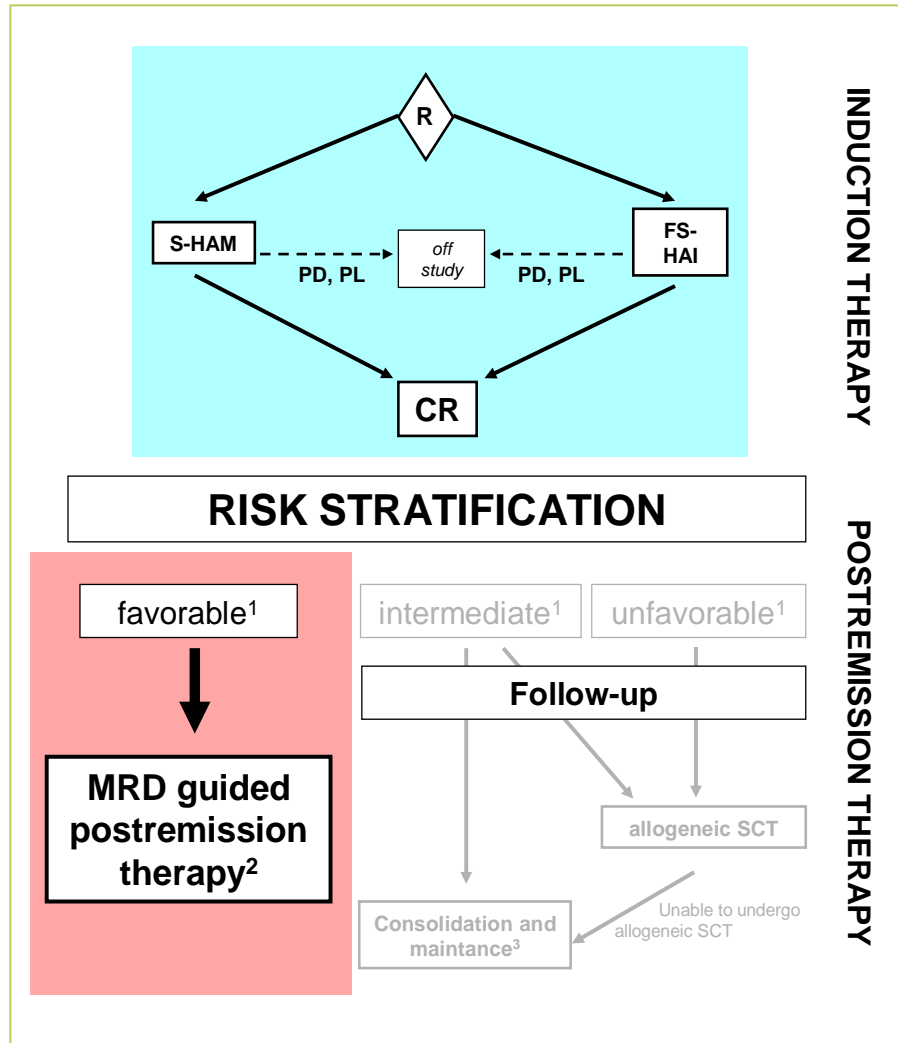


AML-CG 2013

■ MRD-basierte Postremissionstherapie



AML-CG 2013: Risk- and MRD-guided postremission therapy after S-HAM or FS-HAI



- Geplanter Start der Rekrutierung: 12/2013



AML-CG: weitere Aktivitäten

- **AML-CG APL Studie**
- **AML-CG Register** (in Kooperation mit SAL)
- **ETAL-1** (Kooperative Studie mit SAL und OSHO)
- **Nicht-Interventionelle Studien**



VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

PD Dr. med. Michael Fiegl
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München

Telefon: 089 / 7095 -3151
e-mail: Michael.Fiegl@med.uni-muenchen.de
Internet: www.klinikum.uni-muenchen.de

