

Protokoltitel	EVI-3 - Combining Active and Passive DNA Hypomethylation in the Treatment of Patients with Higher-Risk Myeloid Malignancies
Diagnose	Højere-risiko MDS (IPSS-R >3), CMML-2 (10-29% marvblaster), AML med 20-29 procent blaster
Protokolnummer	H-18040929
Danske centre	Rigshospitalet, Herlev Hospital, Sjællands Universitetshospital Roskilde, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital
Formål, design og resume	<p>Formål: Formålet med dette studie er at undersøge, om oral C-vitamin-tilskud til azacitidin kan øge den kliniske effekt af azacitidin hos patienter med højere-risiko MDS, CMML-2 og 'low-blast count' AML, som ikke er kandidater til allogene stamcelletransplantation. Således ønsker vi at afklare, om vi bør ændre retningslinjerne for behandling af disse patienter ved rutinemæssigt at tilføje oral C-vitamin.</p> <p>Design: Fase II internationalt, multicenter, randomiseret, parallel-gruppe, placebo-kontrolleret, dobbelt-blindet klinisk studie.</p>
Hvilke ptt.	Patienter med højere-risiko myeloide maligniteter (som specificeret under in- og eksklusionskriterier) planlagt til opstart af azacitidin. Patienterne må ikke tidligere være behandlet med hypometylerende midler.
Hvor mange ptt.	182 i alt. Forventeligt 20 på Rigshospitalet.
Hvordan	<p>Koordinerende forskningssygeplejerske, Astrid Østergaard Mortensen (Epi-/Genomlaboratoriet), kontaktes, hvis der er en kandidat til projektet. Astrid forestår informationssamtale, indhentelse af informeret samtykke samt den praktiske projektførelse og skal være til stede ved prøvetagning grundet behov for hurtig processering ved C-vitamin-analyse.</p> <p>Der foretages knoglemarvsundersøgelse (til PAI, kromosom-us., EVI-3-biobank samt evt. genpanel) samt blodprøver (inkl. til EVI-3-biobank) ved inklusion, efter én azacitidin-cyklus (kun aspirat til EVI-3) samt efter 6 azacitidin-cykler. Derudover tages der materiale fra til projektet, hvis den behandlende læge ordinerer yderligere knoglemarvsundersøgelser. Patienten opstarter studiemedicin (oral C-vitamin 1000 mg dgl. eller placebo) på dag 1 af azacitidin-cyklus 1 og fortsætter indtil evt. ophør af azacitidin eller studieafslutning (forventes marts 2023). Azacitidin-behandlingen forestås af patientens behandlende hæmatolog.</p> <p>OBS Hvis patienten inden for 28 dage før planlagt opstart af azacitidin har fået foretaget knoglemarvsundersøgelse, og der er gemt materiale i PTH-biobanken, kan patienten inkluderes uden forudgående fornyet knoglemarvsaspiration.</p>
Hvor længe	Så længe som den fulde varighed af azacitidin-behandlingen, dvs. fra dag 1 i cyklus 1 til evt. ophør med azacitidin eller end of study (forventet marts 2023).
Særlige dosismodifikationer	Azacitidin-behandlingen forestås af den behandlende hæmatolog og følger standard praksis.

Særlige in- eller eksklusions kriterier	<p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienter planlagt til opstart af azacitidin med en af følgende diagnoser ifølge WHO 2016:<ul style="list-style-type: none">○ MDS<ul style="list-style-type: none">▪ Højere-risiko MDS ifølge IPSS-R (Greenberg et al., 2012), dvs. intermediate- til very high-risk (IPSS-R >3)○ CMML<ul style="list-style-type: none">▪ CMML med 10-29% blaster i marv○ AML<ul style="list-style-type: none">▪ AML med 20-29% blaster i marv ('low-blast count' AML)• ≥ 18 år <p>OBS Patienter med relaps er kandidater, så længe de opfylder inklusionskriterierne. Patienter med terapi-relateret MDS er kandidater, hvis de ikke har fået kemoterapi eller strålebehandling inden for de seneste 6 måneder.</p> <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienter, som er kandidater til allogen stamcelletransplantation (ASCT)• Tidligere behandling med hypometylerende midler (azacitidin, decitabin, guadecitabin)• Et hvilket som helst forhold, der udgør et eksklusionskriterium for behandling med azacitidin• Patienter, som modtager anden aktiv kræftbehandling inklusive forsøgslægemidler med undtagelse af hydroxyurea for kontrol af hvide blodlegemer, G-CSF og permanent lav-dosis steroid (≤25 mg oral prednisolon dagligt) mod inflammatorisk sygdom• Kemoterapi eller strålebehandling inden for de seneste 6 måneder• Allergi over for C-vitamin• Sten i nyrerne eller urinvejene inden for det seneste år• Manglende evne til at forstå informationen eller manglende vilje til at underskrive samtykkeerklæringen• Manglende vilje til at imødekomme obligatoriske elementer i protokollen• Manglende vilje til at ophøre med en hvilken som helst brug af C-vitamin-tilskud eller -medicin inklusive multivitamin mindst 3 dage inden opstart af studiemedicin
--	--

	<ul style="list-style-type: none">• Azacitidin-behandling efter ASCT
Randomisering hvordan:	Patienterne vil blive tilfældigt allokeret til C-vitamin (+ azacitidin) eller placebo (+ azacitidin) i forholdet 1:1. Randomiseringen er stratificeret efter klinisk center. Randomiseringslisten er genereret via www.randomisation.com af Glostrup Apotek, som fremstiller og leverer studiemedicinen. Patienterne randomiseres til C-vitamin eller placebo efter deres studie-ID/-nummer, dvs. efter den kronologiske rækkefølge, de inkluderes i, da medicinbøtterne er mærket med studie-ID på forhånd.
Forsøgsansvarlig læge	Navn: International PI Kirsten Grønbæk; Forsøgsansvarlige læger Stine Ulrik Mikkelsen og Amalie Bach Nielsen Tlf. nr. 35456080 / 35456060