

# **RICT versus standardbehandling vid AML hos äldre patienter**

## **”RICT-studien”**

Sammanfattning av nyheterna i Amendment #2:

1. *Donatorsökning*<sup>1</sup> får inte ske före registrering av patienten
2. *Registrering* av patienterna före CR1 är tillåten.
3. *Inklusion* i studien sker efter inskickad CRF #1.
4. *Allo-SCT* både från syskondonator och MUD<sup>2</sup> medges.

### **Inledning**

Detta dokument är avsett som en vägledning främst till registrering och inklusion av de AML-patienter som är aktuella för studien. Allt beskrivs mer utförligt i studieprotokollet. Registreringsblanketten med sin egen anvisning bifogas. Indikationer för allo-SCT defineras i AML-gruppens nationella riktlinjer (NRL 2012).

### **Bakgrund**

Mer än en tredjedel av allo-SCT för AML inom EBMT-området utgörs av RICT, dvs allo-transplantationer med reducerad konditionering. Det finns vetenskapligt stöd för detta i form av retrospektiva genomgångar, men prospektiva kontrollerade studier saknas. Tveklöst behövs sådana studier, inte minst mot bakgrund av att RICT hos äldre är behäftad med 15-20% mortalitet och risk för senkomplikationer i form av kronisk GvHD. Frågan om RICT har en roll hos äldre AML-patienter är fortfarande aktuell, och studiekonceptet saknar på intet sätt aktualitet.

Inom ramen för denna studie görs ett försök att slå fast om RICT ger större chans till överlevnad, och vilket pris i form av sänkt livskvalitet patienterna betalar.

### **Resultat och framtid**

Studien har sedan 2005 hittills inkluderat c:a 150 patienter, de flesta i Kanada och Sverige. En analys med fokus på säkerhet gjordes efter 100 enrollerade patienter och presenterades vid EBMT-mötet 2010. Det viktigaste resultatet var att non-relapse mortality var lägre än befarat.

Fortsatt medverkan från Kanada har säkrats genom att den kanadensiska BMT-gruppen tagit ett enhälligt beslut att stödja studien. Man har från stora centra som tidigare knappast enrollerat patienter (bl a Toronto, Vancouver), välkomnat möjligheten att nu kunna utnyttja MUD. Övriga centra i Finland, Norge, Tyskland och New Zealand har uttalat sitt stöd. Den svenska AML-gruppen har i sina nya riktlinjer markerat att RICT hos äldre AML-patienter bör utföras enbart inom ramen för studien. Alldeles nyligen har BMT gruppen inom ALLG (Australasian Leukaemia & Lymphoma Group) begärt att ALLG ”formally joins the Swedish/Canadian RIC in the Elderly study<sup>3</sup>”.

---

<sup>1</sup> Med ”donatorsökning” avses HLA-typning av syskon eller begäran om URD-sökning.

<sup>2</sup> Se under ”Kommentarer”.

<sup>3</sup> Beslutsprocessen pågår, men anslutning anges som mycket trolig.

Studien bedrivs med medel från Cancerfonden och ALF.

## Nyheter

Föreliggande Amendment #2 av studieprotokollet innehåller ett par viktiga förändringar men studiens grundläggande karaktär består. Det är en kontrollerad prospektiv studie som utnyttjar förekomst, eller icke-förekomst, av HLA-identiskt syskon eller välmatchad registerdonator (MUD) som vattendelare mellan RICT- och Control-grupp. I det följande anges viktiga karakteristika i protokollet.

1. Primär mätvariabel (primary endpoint) är oförändrad, dvs överlevnad hos patienter (ej aktuella för MUD) med HLA-identisk syskondonator (RD) jämfört med patienter vars syskon inte är HLA-identiska. Innebörden av detta är att de (ca 150) patienter som tidigare inkluderats kommer att ingå i den primära analysen. Dessutom kommer centra som inte avser att utnyttja MUD-sökning att kunna fortsätta inkludera.
2. MUD tillåts för patienter som antingen saknar potentiella syskondonatorer eller vars syskon inte är HLA-identiska. Denna efterfrågade möjlighet kan nu realiseras sedan (i) data presenterats som anger jämbördiga resultat efter allo-SCT från RD och MUD; (ii) en studiedesign arbetats fram som möjliggör en statistisk rättvis resultatanalys. En av *secondary endpoints* i studien blir en *donor* versus *no donor* analys.
3. Det finns nu alltså inte som hindrar varje äldre AML-patient som kan bli aktuell för RICT registreras, antingen man planerar MUD-sökning eller begränsar sig till tänkbara syskondonatorer.
4. *Registrering* i studien är nu uppmuntrad och tillåten redan före uppnådd CR1. Detta är en enkel, men viktig och nödvändig, förändring för att kunna korta tiden mellan diagnos och transplantation. Vissa basala data krävs, informerat samtycke ska vara underskrivet och diagnostisk utredning ska ha visat att patienten inte har lågrisk-AML. *Observera...*
  - att studiens prospektiva karaktär *kräver* att varje ansats till donatorsökning – dvs HLA-typning av syskon, eller initiering av MUD-sökning – *måste* föregås av en insänd och bekräftad registreringsblankett.
  - att ifyllandet av registreringsblanketten innebär att man för patienter med potentiell syskondonator måste ta ställning till om man avser gå vidare med MUD-sökning om syskonet inte passar som donator.
5. Formell *inklusion* i studien sker när första CRF skickats in och kräver att patienten uppnått CR1. Inklusionsdatum är datum för start av donatorsökning, eller CR1-datum (om sökning startat före uppnådd CR1).

## Kommentarer

- *Matchen unrelated donor*. Här definieras MUD som  $\geq 7/8$  match, dvs HLA-identitet på allelnivå avseende HLA-A, -B, -C och -DRB1. Enda undantaget är att en C-allel mismatch accepteras. Avsikten är att förhindra hög non-relapse mortality.
- *Etik*. EPN har godkänt studien.

- *Statistik.* Ingen prospektiv studie har publicerats där resultat efter MUD jämförts med kemoterapi vid AML. Den statistiska analysen kan inte göras enbart på basen av intention-to-treat principen, dvs att jämföra gruppen med identifierad donator med gruppen där donator inte kunnat identifierats. En sådan analys gynnar RICT-gruppen eftersom patienter som återfaller under tiden för donatorsökning skulle belasta kontrollgruppen. Särskild statistik för denna är under utarbetande.

### **Sammanfattning**

Sammanfattningsvis kan studiedesignen te sig komplex, men följer egentligen vanlig klinisk beslutsgång. Indikationerna för allo-SCT är definierade i NRL, och registrering innebär inget åtagande utom att patienten kommer att följas för överlevnad. Viktigast för studiens genomförande är (i) att skicka registreringsblanketten så snart patientens riskgrupp är klarlagd, och (ii) att komma ihåg att registrering måste föregå donatorsökning.

### **Registrering och inklusion**

Inklusionsprocessen (som vi tänker oss den i VGR):

1. HLA-typning (eller DNA-frysning) görs på alla nya AML-patienter upp till 70 år om inte uppenbar kontraindikation mot allo-SCT föreligger (NRL, s 42).
2. Så snart den kliniska och prognostiska situationen klarnat informeras patienten och skriftligt samtycke inhämtas. Detta bör kunna ske inom 2-5 veckor efter diagnos. Registreringsblanketten tillsammans med remiss till BMT-teamet på SU skickas. Bedömning av indikation, komorbiditet och NRM-risk sker på vanligt sätt. I princip kommer RICT att genomföras enbart inom ramen för studien (NRL, s 41).
3. Om patienten accepteras för RICT, och därmed för studien, görs HLA-typning och medicinsk utredning av potentiella syskondonatorer. Om sådana saknas, eller inte är tillgängliga, går man vidare (eller inte!) till MUD-sökning i enlighet med tidigare fattat beslut som dokumenterats på registreringsblanketten. Hela proceduren beskrivs på s 16-17 i protokollet.
4. Den första CRF (#1) skickas från studiesekretariatet till den läkare som undertecknat registreringsblanketten, eller till den kollega som senare övertagit som PAL. Formell inklusion sker på basen av uppgifter i CRF #1. Den fortsatta rapporteringen beskrivs i protokollet, sid 21. Enbart dödsfall och oväntade SAEs behöver rapporteras.

**Bilagor:** 1. Studieprotokoll. 2. EPN-godkännande. 3. Blankett och information för patientens informerade samtycke. 4. Blankett och information för syskondonatorns informerade samtycke. 5. Registreringsblankett med förklaring.

**Frågor:** Inger Andersson 031 342 6823. Mats Brune 031 342 7349 eller 0736 254 810

/MB 120619