

Studientitel	FRONTLINE ASCIMINIB COMBINATION IN CHRONIC PHASE CML
Kurztitel	FASCINATION
Sponsor	Friedrich-Schiller-Universität Jena
LKP	Apl. Prof. Dr. med. Thomas Ernst
Rationale und Hintergrund	<p>Die Entwicklung der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) hat die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) grundlegend verändert sowie die Aussicht einer langfristigen Remission eröffnet. Der erste TKI Imatinib (Glivec®, STI571) verbesserte bereits das Überleben bei CML-Patienten signifikant. Trotz des unbestrittenen Erfolgs erreichen nicht alle Patienten ein optimales Ansprechen auf die Therapie mit TKI. Darüber hinaus verlieren einige Patienten eine zuvor erhaltene Reaktion unter Imatinib, insbesondere in den Jahren 2 und 3 der Behandlung, und können in die fortgeschrittenen Phasen der CML (akzelerierte Phase und Blastenkrise) progressieren.</p> <p>Seit 2007 sind TKIs der zweiten Generation mit verbesserter Zielspezifität gegenüber Imatinib und höheren Ansprechraten bei gleichzeitig besseren Langzeitergebnissen erhältlich.</p> <p>Trotz der dramatischen Fortschritte, die in den letzten zehn Jahren mit TKIs bei der Behandlung von CML erzielt wurden, bleibt die allogene Stammzelltransplantation bis heute die einzige bewährte kurative Therapie. Um eine Heilung oder einen Nutzen aus behandlungsfreien Remissionen mit pharmakologisch basierten Therapien zu erzielen, wird geschätzt, dass die Patienten eine nachhaltige Reduktion der Tumorlast erreichen müssen, die einer tiefen molekularen Reaktion von mindestens 4 Logstufen (MR4) entspricht. Derzeit erreichen z.B. nur ca. 30% der Patienten nach 12 Monaten Behandlung unter Einzeltherapie mit Nilotinib ein tiefes molekulares Ansprechen.</p> <p>Die Ergebnisse vergangener klinischer Studien liefern jedoch Hinweise darauf, dass das Erreichen einer tiefen molekularen Remission ein wichtiges klinisches Ziel in der Therapie der CML ist. In aktuellen klinischen Studien wurde gezeigt, dass die tiefe molekulare Remission eine Voraussetzung für den Eintritt von Patienten in eine behandlungsfreie Remissionsphase (TFR) ist.</p> <p>Asciminib (ABL001) ist ein oral bioverfügbarer spezifischer BCR-ABL1-Inhibitor mit einem neuartigen Wirkmechanismus. Im Gegensatz zu Inhibitoren wie Imatinib, Nilotinib und Dasatinib, die innerhalb der ATP-Bindungsstelle der BCR-ABL-Kinase-Domäne binden, hemmt Asciminib die ABL-Tyrosinkinase-Aktivität durch Bindung an eine bestimmte allosterische Stelle der Kinase-Domäne, die nur an ABL1, ABL2 und BCR-ABL1 identifiziert wurde. Asciminib ist daher spezifisch für die letzten drei Enzyme. Asciminib hemmt die Proliferation von Zelllinien, die BCR-ABL1 exprimieren, wirksam und selektiv. Da Asciminib nicht mit der ATP-Bindungsstelle interagiert, behält das Medikament seine Aktivität gegen Zellen aufrecht, die klinisch beobachtete ATP-bindende TKI-Resistenzmutationen exprimieren.</p> <p>Asciminib zeigt eine starke Anti-Tumor-Aktivität in vivo mit einer klaren pharmakokinetischen (PK)/ pharmakodynamischen (PD)/Wirksamkeitsbeziehung.</p> <p>Bisherige Daten laufender klinischer Studien zeigen, dass Asciminib gegen Nilotinib-resistente Mutationen und Nilotinib gegen Asciminib-resistente Mutationen wirksam ist. Die Ergebnisse unterstützen daher die Entwicklung von Asciminib sowohl als Einzeltherapie als auch in Kombination mit TKIs zur Erstlinientherapie der CML.</p> <p>Das Sicherheits-, Verträglichkeits- und pharmakokinetische Profil von Asciminib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Nilotinib oder Imatinib oder Dasatinib wurde in einer Phase-I-Studie untersucht. In den hier gewählten Dosierungen wurden alle drei Kombinationsbehandlungen gut vertragen.</p>

Studienziele	<p><u>Primär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erreichen der tiefen molekularen Remission (MR⁴) in neudiagnostizierten CML-Patienten nach 12 Monaten, d.h. nach 9 Monaten Asciminib-Kombinationstherapie ○ ○ Sekundär: ○ Erreichen der molekularen Remission (MMR, MR^{4.5}) unter der Kombination verschiedener First-Line TKI mit Asciminib in neudiagnostizierten CML-Patienten zu Monat 6, 12, 18 und 24 ○ Verträglichkeit unter der Kombinationsbehandlung verschiedener TKI mit Asciminib im First-Line Setting, Nebenwirkungen Grad 1-5 ○ Lebensqualität unter Kombinationstherapie mit Asciminib, Erfassung zu baseline und den Monaten 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 ○ Rate von Patienten mit MR^{4.5} oder besser an Monat 36 ○ Erhaltung von MR^{4.5} während der Asciminib Monotherapie in den Monaten 24 bis 36 ○ Erreichen und Erhaltung von TFR in den Monaten 37 bis 60
Geplante Patienten / Prüfzentrenl	125 Patienten (30 Patienten je Kohorte, plus 5 mögliche Patienten mit atypischen Transkripten) / 25 Prüfzentren
Studiendesign	<p>prospektiv, nicht-randomisiert, Phase II, Kohortenstudie</p> <p>Geeignete Patienten mit de novo BCR-ABL positiver CML in chronischer Phase werden mit einem First-Line TKI nach Wahl des behandelnden Arztes anbehandelt. Dabei sind vor TKI-Behandlung maximal 4 Wochen Behandlung mit Hydroxyurea erlaubt.</p> <p>Patienten, die für <6 Wochen mit Nilotinib 300 mg BID, Imatinib 400 mg QD oder Dasatinib 100 mg QD behandelt werden, sind geeignet für den Studieneinschluss und werden der jeweiligen Kohorte (je maximal 30 Patienten) zugeordnet.</p> <p>Die Asciminib-Therapie wird 12 Wochen nach Beginn von Nilotinib, Imatinib oder Dasatinib und nach Wiederherstellung der normalen Hämatopoese begonnen.</p> <p>Bei Intoleranz gegenüber der TKI-Initialtherapie vor Start von Asciminib sollten Studienpatienten die TKI-Therapie wechseln. Diese Patienten werden dann jedoch nicht mit Asciminib behandelt und verbleiben nicht in der Studie. Diese Patienten werden nicht in die Zählung der Kohorten aufgenommen.</p> <p>Bei Wechsel des TKI unter Kombinationstherapie mit Asciminib wird die Asciminib-Therapie gestoppt und der Patient wird im Follow-Up bis zum Ende der Studie weiter beobachtet.</p> <p>Nach 24 Monaten Therapie werden die Patienten auf der Grundlage ihres molekularen Ansprechens in Monat 24 drei Behandlungsarmen zugeteilt. Alle Patienten setzen die aktuelle Behandlung fort, bis die zugewiesene Therapie in Monat 25 begonnen wird.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die in Monat 24 keine MR⁴ erreicht haben, beenden Asciminib in Monat 25, verlassen die Studie und werden mit einem zugelassenen ATP-konkurrierenden TKI als Monotherapie nach dem Ermessen des Prüfarztes behandelt. Diese Patienten werden nur hinsichtlich des Überlebens weiterverfolgt. 2. Patienten mit MR⁴ in Monat 24 setzen die bisherige Kombinationstherapie mit dem ATP-konkurrierenden TKI und Asciminib für ein weiteres Jahr (Monat 25 bis 36) fort. 3. Bei Patienten mit MR^{4.5} oder besser in Monat 24 wird die Asciminib-Monotherapie mit 80 mg BID QD für ein weiteres Jahr (Monate 25 bis 36) verabreicht. <p>Nach Monat 36 wird die Asciminib-Behandlung für alle Patienten beendet. Die weitere Behandlung hängt von der Aufrechterhaltung einer tiefen molekularen Remission (MR⁴ oder besser) ab: Patienten mit MR⁴ oder besser für mindestens ein Jahr werden die Behandlung</p>

beenden und in eine TFR-Phase eintreten. Das PCR-Follow-up wird gemäß den aktuellen Empfehlungen durchgeführt. Patienten, die eine MR⁴ verloren haben, werden nach Ermessen des Prüfarztes mit dem ATP-konkurrierenden TKI weiterbehandelt und nur hinsichtlich des Überlebens weiterverfolgt.

Es sind folgende 4 Kohorten geplant:

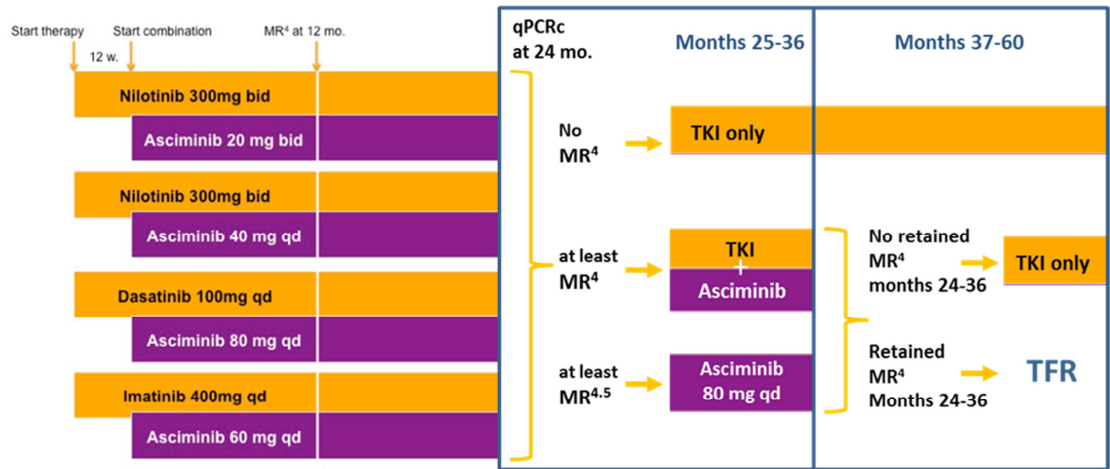


Abb. 1: Studiendesign

<p>Studien-medikation</p>	<p>Asciminib (ABL001) wird vom Hersteller (Novartis) in Form von 20 mg und 40 mg Tabletten zur Verfügung gestellt Die Versorgung erfolgt direkt über den Hersteller.</p>
<p>Population</p>	<p>Die Prüfpopulation setzt sich aus erwachsenen männlichen und weiblichen Patienten mit neudiagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) und/oder BCR-ABL positiver CML zusammen. Geeignete Patienten können bis 3 Monate nach Diagnosestellung in die Studie eingeschlossen werden. Die Vorbehandlung mit Hydroxyurea <4 Wochen ist möglich. Patienten, welche für <6 Wochen mit Nilotinib 300 mg BID, Imatinib 400 mg QD oder Dasatinib 100 mg QD behandelt werden können für die Studie rekrutiert werden und den entsprechend vorhandenen Kohorten zugeteilt werden. Die Zuordnung zu den Kohorten erfolgt kompetitiv, es gibt keine Randomisierung.</p>
<p>Einschluss-kriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit der Diagnose CML in chronischer Phase mit zytogenetischer Bestätigung des Ph+-Chromosoms [t(9;22)(q34;q11)] und/oder molekulargenetischem BCR-ABL-Nachweis. - Ph-negative Fälle oder Patienten mit atypischen Translokationen mit BCR-ABL positiver Multiplex-PCR - ECOG status ≤2 - Mindestalter 18 Jahre (kein oberes Limit) - Serum Level an Kalium, Magnesium, total Calcium innerhalb Normwerte (≥LLN [unteres Limit von Normal] und ≤ULN [oberes Limit von Normal]). Die Korrektur der Elektrolytlevel durch Supplemente ist erlaubt, wenn dadurch die Kriterien erfüllt werden. - AST und ALT ≤2.5 x ULN oder 5.0 x ULN wenn durch zugrundeliegende leukämische Erkrankung begründet - Alkalische Phosphatase ≤2.5 x ULN, außer durch zugrundeliegende leukämische Erkrankung begründet - Total Bilirubin ≤1.5 x ULN, außer bekanntem Morbus Gilbert - Serum Kreatinin ≤2 x ULN - Serum Lipase ≤1.5 x ULN - Schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme vor jeglichen Studienmaßnahmen

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Allogene Stammzelltransplantation - Bekannte Beeinträchtigung der Herzfunktion, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> o kongenitales Long-QT-Syndrom o Vorgeschichte/Vorliegen einer signifikanten ventrikulären oder atrialen Tachyarrhythmie o Myokardinfarkt innerhalb 12 Monate vor Therapiestart o QTc >450 msec im Screening EKG o Vorliegen einer klinisch signifikanten oder symptomatischen Bradykardie o Familiengeschichte von plötzlichem idiopathischen Tod o Patienten mit Ruhe-QTcF ≥450 msec (männlich) oder ≥460 msec (weiblich) in der Vortherapie, oder unbestimmbaren QTcF Intervall - Patienten mit unkorrigierter Hypokaliämie oder Hypomagnesämie - Andere klinisch signifikante Herzerkrankung (z.B. instabile Angina pectoris, Herzdekompensation, unkontrollierter Bluthochdruck). - Akute oder chronische virale Hepatitis mit moderater oder schwerer hepatischer Beeinträchtigung (Child-Pugh scores >6), auch wenn kontrolliert - Andere derzeitige unkontrollierte Krankheiten (z.B. aktive oder unkontrollierte Infektionen, akute oder chronische Leber- oder Nierenerkrankungen), die zu einem inakzeptablen Sicherheitsrisiko führen können oder eine prüfplankonforme Durchführung gefährden - Beeinträchtigte Magen-Darm-Funktion oder Erkrankungen, die die Absorption der Prüfmedikation beeinträchtigen können (z. B. Geschwür, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Malabsorptions-Syndrom, Dünndarm-Resektion oder Magen-Bypass). - Bekannte akute oder chronische Pankreatitis - Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen zu einer starken Induktion oder Inhibition des CYP450-Isoenzym CYP3A4 führen. - Patienten mit Operation ≤ 2 Wochen vor Start der Studienmedikation, oder ausstehender Erholung von Nachwirkungen einer solchen Operation - Schwangere, stillende oder potentiell gebärfähige Patienten ohne Nutzung effektiver Verhütungsmethoden. Potentiell gebärfähige Patienten benötigen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 14 Tagen nach Studienstart. Postmenopausale Patienten müssen bereits für mindestens 12 Monate amenorrhöisch sein um als nicht gebärfähig zu gelten. Alle Patienten müssen einer effektiven Verhütungsmethode während, sowie mind. 2 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation, zustimmen. Es ist nötig, dass sexuell aktive Männer beim Geschlechtsverkehr während und bis 2 Wochen nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation Kondome verwenden und in diesem Zeitraum kein Kind zeugen. Ein Kondom muss ebenfalls von vasktomierten Männern verwendet werden, um den Übergang des Medikaments über die Samenflüssigkeit zu verhindern. Weiblichen Partnern von männlichen Patienten wird empfohlen, hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung zu verwenden.) - Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV). Die Testung ist nicht verpflichtend. - Bekannte ernsthafte Hypersensitivität gegenüber Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib - Patienten mit einer malignen Erkrankung, die zurzeit klinisch signifikant ist oder zurzeit eine aktive Behandlung erfordert. - Patienten, die nicht bereit oder nicht in der Lage sind, den Anforderungen des Prüfplans Folge zu leisten 						
Geplante Studiendauer	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Studienstart (First Patient First Visit):</td> <td style="width: 50%;">August 2019</td> </tr> <tr> <td>Rekrutierungsende (Last Patient First Visit):</td> <td>Dezember 2021</td> </tr> <tr> <td>Studienende (Last Patient Last Visit):</td> <td>Dezember 2026</td> </tr> </table>	Studienstart (First Patient First Visit):	August 2019	Rekrutierungsende (Last Patient First Visit):	Dezember 2021	Studienende (Last Patient Last Visit):	Dezember 2026
Studienstart (First Patient First Visit):	August 2019						
Rekrutierungsende (Last Patient First Visit):	Dezember 2021						
Studienende (Last Patient Last Visit):	Dezember 2026						