

PROTOKOLL SYNOPSE

<i>Protokoll-Versions-Nr.</i>	<i>Versionsdatum</i>
Version 1.3	01.08.2019

STUDIENTITEL	Mit Ponatinib auf dem Weg zur therapiefreien Remission bei chronischer myeloischer Leukämie
KURZBEZEICHNUNG	Pontrack Studie (CML Studie XII)
PROTOKOLL-NUMMER	Pontrack01
EUDRACT NUMMER	2018-004564-59
INDIKATION	chronische myeloische Leukämie (ICD C92.1)
STUDIENZIELE	<p>Primäre Studienziele Charakterisierung der Patienten, die nach zweijähriger Behandlung mit Ponatinib MR⁴ erreichten.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Erfassung des molekularen Status (keine MMR, MMR, MR⁴ und MR^{4.5}) zu den im Studienprotokoll definierten Auswertezeiten ➤ Evaluation der Zeit vom Einschluss bis zum ersten Erreichen einer MR⁴ und einer ersten MR^{4.5} ➤ Beurteilung des Wirkstoffsicherheit, -verträglichkeit und unerwünschter Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Ponatinib ➤ Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Ponatinib-Behandlung ➤ Identifizierung klinischer und biologischer Faktoren, die mit dem Erreichen von MR⁴ oder besser unter Ponatinib in Zusammenhang stehen, z. B. Risikoscores (Sokal / Euro / EUTOS / ELTS), Geschlecht, Dauer der TKI-Behandlung, molekularer Status bei Studienbeginn ➤ Ermittlung der medizinisch-ökonomischen Auswirkungen der Ponatinib-Therapie im Hinblick auf eine therapiefreie Remission (TFR) ➤ Evaluation des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens
PHASE	Phase II
PRÜFPRÄPARAT	Ponatinib (Handelsname Iclusig®) 15 – 45 mg/d
STUDIENDESIGN	prospektive, interventionelle, offene, nicht kontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie

STUDIENPOPULATION	CML-Patienten, die nach ≥ 3 Jahren TKI-Behandlung keine tiefe molekulare Reaktion (DMR) unter Nilotinib, Dasatinib und / oder Bosutinib erreichen
EINSCHLUSSKRITERIEN	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Volljährige Frauen und Männer (≥ 18 Jahre) ➤ CML-Patienten in chronischen Phase (CP) ➤ BCR-ABL^{IS} zwischen 0,5-0,01, nachgewiesen durch die letzte PCR vor Studieneinschluss ➤ kein Erreichen einer MR⁴ (definiert als $\leq 0,01$ BCR-ABL^{IS}) oder einer stabilen MR⁴ (definiert als eine nicht andauernde MR⁴ während der letzten 12 Monate vor Einschluss) nach ≥ 3 Jahren Behandlung mit Nilotinib, Dasatinib und / oder Bosutinib in Erst- oder Zweitlinie ➤ Philadelphia-Chromosom und / oder BCR-ABL -Fusionsgen (b3a2 und / oder b2a2) positive CML ➤ Die Patienten müssen innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Behandlung eine Augenuntersuchung einschließlich Fundoskopie durch einen Augenarzt erhalten haben
AUSSCHLUSSKRITERIEN	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Jegliches TKI-Versagen zu jeglichem Zeitpunkt während der CML-Behandlung gemäß den aktuellen ELN-Kriterien, (einschließlich des Nachweis von Mutationen oder zusätzlicher zytogenetischer Aberrationen) ➤ Vorgeschichte einer akzelerierten Phase (AP) oder einer Blastenkrise (BK) ➤ Zuvor geplante oder durchgeführte allogene Stammzelltransplantation ➤ Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Ergebnisse des Screenings)) <ul style="list-style-type: none"> • Hohes Risiko für Herzerkrankungen gemäß ESC-Score ($\geq 10\%$) • klinisch signifikante Ruhe-Bradykardie (< 50 Schläge / Minute) • QTcF-Intervall im Baseline-Elektrokardiogramm (EKG), definiert als QTcF von > 450 ms bei Männern oder > 470 ms bei Frauen. • Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren oder mit Medikamenten, die bekannt sind, das QT-Intervall zu verlängern • unkontrollierte Hypertonie (diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg; systolisch > 140 mm Hg). Vor Studieneinschluss sollte der Blutdruck bei Patienten mit Hypertonie eingestellt sein • Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) von $< 0,9$ oder $> 1,4$ oder alternativ Anzeichen eines arteriellen Verschlusses bei der Duplexsonographie • Keine adäquate Leberfunktion (Gesamtserum-Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN, außer aufgrund des Gilbert-Syndroms; Alaninaminotransferase (ALAT) $> 2,5 \times$ ULN

oder $>5 \times \text{ULN}$, sofern eine leukämische Infiltration der Leber vorliegt; Aspartat-Aminotransferase (ASAT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ oder $> 5 \times \text{ULN}$, sofern eine leukämische Infiltration der Leber vorliegt

- Positiver Hepatitis-B-Virus-Serologietest
- Kein adäquater Pankreasstatus (Serumlipase und Amylase $>1,5 \times \text{ULN}$)
- Keine adäquate Nierenfunktion [geschätzte Kreatinin-Clearance (eGRF) $< 50 \text{ ml/min}$, Cockcroft und Gault Formel]
- Andere schwere oder unkontrollierte Erkrankungen (z.B. wie Infektionen)
- Frauen, die schwanger sind oder stillen
- positiver Serum-Schwangerschaftstest (nur bei Gebärfähigkeit entsprechend der Definition im Protokoll).
- Gebärfähige Frauen, die nicht zustimmen, mit Ihren Sexualpartnern einer hochwirksamen Verhütungsmethode anzuwenden, oder fruchtbare Männer, die einer akzeptablen Verhütungsmethode (Definition siehe Anhang des Studienprotokolls) nicht zustimmen. Die Zustimmung bezieht sich auf die Dauer der gesamten Studienteilnahme und bis 90 Tage nach Studienende
- Keine Einschränkung der Rechtsfähigkeit
- Patienten, die nicht in der Lage sind, die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben.
- Patienten, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
- Patienten, die nicht eine orale Therapie einnehmen können
- Keine Bereitschaft oder Fähigkeit des Patienten zur Einhaltung der geplanten Studienterminen und Behandlungen sowie zur Durchführung der Labortests und anderer Untersuchungsverfahren innerhalb der Studie
- Teilnahme an anderen klinischen Studien

➤ **In der Anamnese**

- Myokardinfarkt (MI)
- klinisch signifikante (vom behandelnden Arzt festgestellte) Vorhoffarrhythmie oder ventrikuläre Arrhythmie
- koronare Herzerkrankungen
- kongenitales langes QT-Syndrom (oder in der Familienanamnese)
- Verwendung eines ventrikulären Schrittmachers
- andere klinisch signifikante Herzerkrankungen (z. B. instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz) oder beeinträchtigte Herzfunktion

	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperlipoproteinämie (HLP) • zerebrovaskuläre Ereignissen (z. B. Schlaganfall). oder transitorische ischämische Attacke (TIA) • Periphere Gefäßverschlüsse, einschließlich Verschluss von viszeralen Gefäßen oder andere Gefäßverschlussereignisse • Jegliche Maßnahme zur Revaskularisation (z.B. Stents, Bybässe) • Venöse Thromboembolien, einschließlich tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolien, innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn • retinale Venenverschlüsse • mittelschwere oder schwere akute oder chronische Lebererkrankungen • Alkoholmissbrauch. • schwere Hypertriglyceridämie • eine akute Pankreatitis im letzten Jahr vor Studieneinschluss oder eine chronische Pankreatitis • Nierenarterienstenose • mittelschwere, schwere oder chronische Nierenerkrankung im Endstadium, die nicht tumorbedingt sind • schwerer Diabetes mit Endorganschädigung (z. B. Mikroalbuminurie) oder nicht beherrschbarer Diabetes, definiert als HbA1c-Werte im Jahr vor Studieneinschluss von > 7,5% (59 mmol / mol) bei mehr als 3 Befunden. Patienten mit vorbestehendem, gut kontrolliertem Diabetes müssen nicht ausgeschlossen werden. • Blutungsereignisse (erhöhtes Risiko für schwere Blutungen) • alle anderen malignen Erkrankungen, es sei denn, sie sind weder klinisch signifikant noch erfordern einen aktiven Eingriff.
<p>ANZAHL STUDIEN- TEILNEHMER</p>	<p>60 Patienten</p> <p>Der primäre Endpunkt MR⁴ nach 24-monatiger Behandlung wird bestätigend getestet:</p> <p>Nullhypothese H0: Die MR⁴-Rate ist nach 24-monatiger Therapie kleiner oder gleich P = 0,20.</p> <p>Alternative Hypothese H1: Die MR⁴-Rate beträgt nach 24-monatiger Therapie mehr als P = 0,20.</p> <p>Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf der Annahme, dass ein einzelner Studienarm eingeschätzt wird, um die Nullhypothese zu testen. Die Nullhypothese wird zurückgewiesen, wenn 0,20 unter der Untergrenze des 95% -Konfidenzintervalls der Schätzung liegt. Basierend auf der Binomialverteilung sind 48</p>

	<p>Patienten erforderlich, um die Nullhypothese mit einer Stärke von mindestens 80% ablehnen zu können, wenn die tatsächliche MR⁴-Rate bei der Behandlung mit Ponatinib P = 0,40 beträgt. Es wird von einer Ausfallrate von 20% der Patienten ausgegangen, die die den Endpunkt nach 2 Jahren Beobachtungszeit nicht erreichen. Dementsprechend müssen ungefähr 60 Patienten für die Studie rekrutiert werden.</p>																								
TRIAL DURATION	<table> <tr> <td>Gesamtdauer:</td> <td>4 Jahre (+2 PSFU)</td> </tr> <tr> <td>Dauer der klinischen Phase</td> <td>2 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Post-Studien follow-up (PSFU)</td> <td>2 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Beginn der Vorbereitungsphase</td> <td>Q4/2017</td> </tr> <tr> <td>FPI (first patient in):</td> <td>Q4/2019</td> </tr> <tr> <td>LPI (last patient in):</td> <td>Q4/2021</td> </tr> <tr> <td>LPO (last patient out):</td> <td>Q4/2023</td> </tr> <tr> <td>Abschluss statistische Analyse:</td> <td>Q3/2024</td> </tr> <tr> <td>Abschluss Studienbericht:</td> <td>Q4/2024</td> </tr> <tr> <td>PSFU Abschluss:</td> <td>Q4/2025</td> </tr> <tr> <td>DBL (database lock):</td> <td>Q1/2026</td> </tr> <tr> <td>Beschreibende FU Analyse</td> <td>Q2/2026</td> </tr> </table>	Gesamtdauer:	4 Jahre (+2 PSFU)	Dauer der klinischen Phase	2 Jahre	Post-Studien follow-up (PSFU)	2 Jahre	Beginn der Vorbereitungsphase	Q4/2017	FPI (first patient in):	Q4/2019	LPI (last patient in):	Q4/2021	LPO (last patient out):	Q4/2023	Abschluss statistische Analyse:	Q3/2024	Abschluss Studienbericht:	Q4/2024	PSFU Abschluss:	Q4/2025	DBL (database lock):	Q1/2026	Beschreibende FU Analyse	Q2/2026
Gesamtdauer:	4 Jahre (+2 PSFU)																								
Dauer der klinischen Phase	2 Jahre																								
Post-Studien follow-up (PSFU)	2 Jahre																								
Beginn der Vorbereitungsphase	Q4/2017																								
FPI (first patient in):	Q4/2019																								
LPI (last patient in):	Q4/2021																								
LPO (last patient out):	Q4/2023																								
Abschluss statistische Analyse:	Q3/2024																								
Abschluss Studienbericht:	Q4/2024																								
PSFU Abschluss:	Q4/2025																								
DBL (database lock):	Q1/2026																								
Beschreibende FU Analyse	Q2/2026																								
FOLLOW-UP NACH STUDIENENDE (PSFU)	<p>Die Einwilligung zum Einschluss in das deutsche TFR-Register wird nach Etablierung des Registers abgefragt.</p>																								
STATISTISCHE AUSWERTUNG	<p>48 Patienten des vollständigen Analysesets sollten hinsichtlich des primären Endpunkts auswertbar sein. Wenn mindestens 16 von 48 Patienten nach 24-monatiger Therapie eine MR⁴ erreichen, wird die Nullhypothese einer MR⁴-Rate von weniger oder gleich P = 0,20 bei einem Signifikanzniveau von 0,025 verworfen. Ein zweiseitiger CI von 95% um ein beobachtetes p = 16/48 = 0,33 ist das erste Intervall mit 0,20 unter der unteren Konfidenzgrenze: [0,22; 0,47]. Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn die untere Grenze des 95% - Konfidenzintervalls das beobachtete p > 0,20 ist. Bei einer Ausfallrate von 20% ist der Studieneinschluss von 60 Patienten erforderlich.</p> <p>Primärer Endpunkt: MR⁴ nach 24-monatiger Ponatinib-Behandlung</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Molekularer Status (keine MMR, MMR, MR⁴ und MR^{4.5}) zu den im Visitenplan definierten Zeitpunkten ➤ Zeit vom Einschluss bis zum ersten Erreichen von MR⁴ und von MR^{4.5} 																								

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sicherheitsprofil, Verträglichkeit und Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Ponatinib ➤ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) unter Ponatinib-Therapie ➤ Identifizierung klinischer und biologischer Faktoren, die mit dem Erreichen von MR⁴ oder besser unter Ponatinib in Zusammenhang stehen (z. B. Risikoeinstufungen (Sokal / Euro / EUTOS / ELTS), Geschlecht, Dauer der TKI-Behandlung, molekulares Level bei Studieneinschluss ➤ Bewertung der medizinisch-ökonomischen Auswirkungen der Ponatinib-Therapie mit der Aussicht auf eine TFR ➤ Bewertung des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens
ZAHL DER TEILNEHMENDEN ZENTREN	Ca. 15 Zentren in Deutschland
FINANZIERUNG	kommerziell (Incyte)