

CML-V: Deutsche Prüfplanzusammenfassung

Studientitel

Behandlungsoptimierung bei neu diagnostizierten Ph- und/oder BCR-ABL-positiven Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in chronischer Phase mit Nilotinib- vs. Nilotinib plus Interferon alpha-Induktion und Nilotinib- oder Interferon alpha-Erhaltungsphase. TIGER-Studie.

Ziele

Primäre Ziele

1. Bewertung der Rate der „guten molekularen Remission“ (Major Molecular Response, MMR) im Studienmonat 18 unter Nilotinib-Monotherapie im Vergleich zu der Kombinationstherapie mit Nilotinib und PEG-Interferon $\alpha 2b$.
2. Beurteilung des Anteils der Patienten in stabiler MMR nach Absetzen von Nilotinib und PEG-Interferon $\alpha 2b$.

Sekundäre Ziele

1. Komplette zytogenetische Ansprechrate (CCyR) und MMR nach 12, 18 und 24 Monaten
2. Dauer bis zum Erreichen von CCyR, MMR, MR⁴ und MR^{4,5}
3. Rate der MR⁴ und MR^{4,5} während der Erhaltungstherapie und nach Absetzen der Medikation
4. Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) und des Gesamt-Überlebens (Overall Survival, OS) zum Studienmonat 12, 24 und 60
5. Vergleich des Anteils der Patienten ohne Therapie für mindestens 6 Monate 60 Monate nach Therapiestart in beiden Therapiearmen
6. Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Nilotinib im Vergleich zu Nilotinib+PEG-IFN und PEG-IFN
7. Bewertung der Therapietreue der Patienten bei Nilotinib-basierten Therapien
8. Bewertung der Lebensqualität während der Induktionstherapie mit Nilotinib gegenüber der Induktion mit Nilotinib+PEG-IFN sowie während der Erhaltungstherapie mit Nilotinib im Vergleich zur Erhaltungstherapie mit PEG-IFN
9. Bewertung pharmakoökonomischer Aspekte der Behandlungsstrategien

Prüfdesign

Offene, multizentrische, randomisierte, Parallelgruppen-Studie mit neudiagnostizierten CML-Patienten in der chronischen Phase.

Pilotphase (max. 24 Patienten)

Die Studie startet mit einer sogenannten **Pilotphase**, um die **optimale Dosierung** der Kombination von Nilotinib mit Interferon zu finden. In die Pilotphase werden maximal 24 Patienten einbezogen. Anfänglich starten sechs Patienten nach 6-wöchiger Monotherapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren mit der Kombinationstherapie: 2 x 300 mg Nilotinib täglich in Kombination mit einer Injektion (30 μ g) pegyliertem Interferon alpha (PegIntron[®]) pro Woche. Sollte unter

dieser Dosierung bei 2 oder mehr Patienten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 auftreten, werden 6 weitere Patienten untersucht. Falls diese Kohorte gut vertragen wird, wird die PEG-IFN Dosis in einer zweiten Kohorte auf 50 µg/Woche gesteigert. Sollte die Dosierung der ersten Kohorte nicht vertragen werden, erfolgt bei 6 weiteren Patienten die Gabe von PEG-IFN in einer Dosierung von 30 µg alle 2 Wochen.

Hauptphase

Mindestens 628 erwachsene Patienten mit Ph und/oder BCR-ABL positiver CML in der chronischen Phase (CML-CP) sollen an 150 Zentren eingeschlossen werden. Eine Vorbehandlung mit Hydroxyurea und maximal sechswöchige Behandlung mit Imatinib oder Nilotinib ist zulässig. Patienten werden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Nilotinib und Nilotinib + IFN randomisiert und für die Studiendauer von bis zu 5 Jahren behandelt. Die Randomisierung wird anhand des EUTOS-Scores stratifiziert.

Nach bestätigter MMR, frühestens 24 Monate nach Behandlungsbeginn, wird die Erhaltungstherapie begonnen (Nilotinib-Monotherapie wird fortgeführt, bei der Kombinationstherapie wird Nilotinib abgesetzt). Die Patienten werden während der Erhaltungstherapie weiter beobachtet, um die Dauer der MMR und der MR⁴-Rate zu erfassen. Nach stabiler MR⁴ für mindestens 12 Monate (d.h. gesamte Behandlungsdauer mindestens 36 Monate) wird die Beendigung der medikamentösen Behandlung gestattet und die rückfallfreie Zeit (ohne Verlust der MMR) der Patienten ohne Behandlung wird untersucht.

Patienten, die gemäß ELN-Kriterien als Therapieversager gelten und die klinische Prüfung abbrechen müssen, sollten mit Dasatinib behandelt oder entsprechend der aktuellen Empfehlungen für eine allogene Stammzell-Transplantation in Erwägung gezogen werden. Patienten mit Nilotinib-Unverträglichkeit sollten mit Imatinib behandelt werden.

Patienten, bei denen ein Therapieversagen während der IFN-Monotherapie auftritt (PCR-Anstieg >1% BCR-ABL), werden wieder mit der Kombinationstherapie Nilotinib+IFN behandelt.

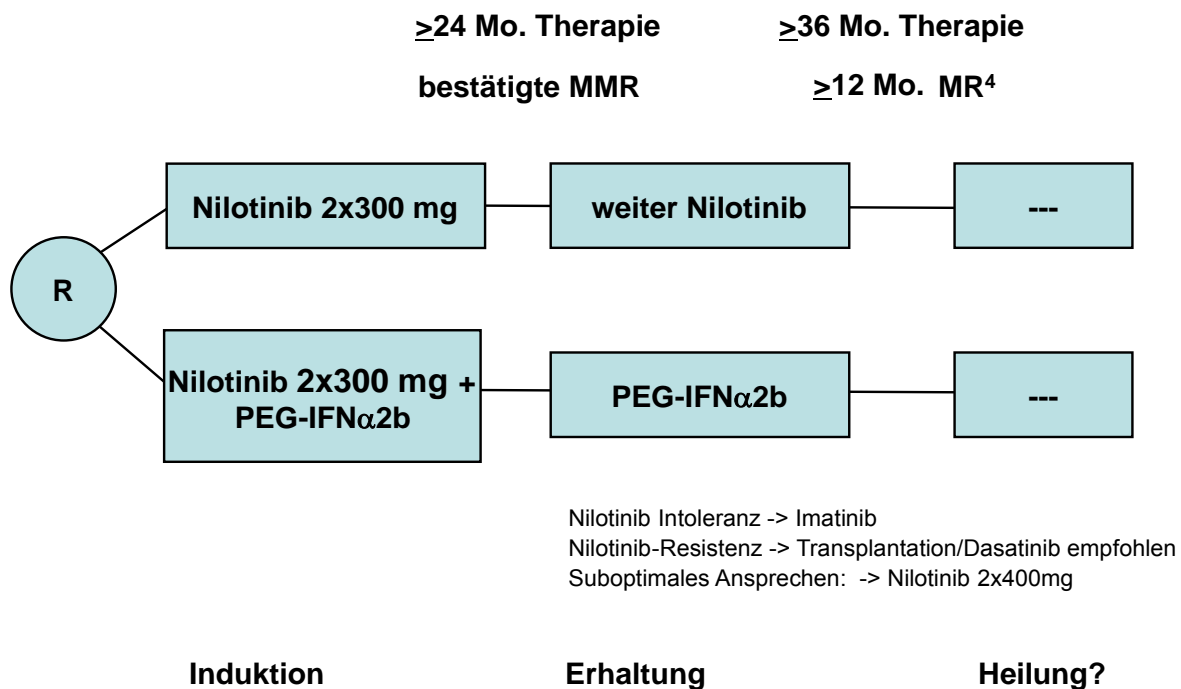


Abbildung 1: Prüfdesign

Population:

Die Prüfpopulation setzt sich aus erwachsenen männlichen und weiblichen Patienten mit neudiagnostizierter Ph und/oder BCR-ABL-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase zusammen. Die Diagnosestellung muss innerhalb der letzten 6 Monate erfolgt sein und die Patienten dürfen bisher keine Behandlung erhalten haben (außer 6 Monate Hydroxyurea und max. 6 Wochen Imatinib oder Nilotinib). Insgesamt sollen 628 Patienten rekrutiert werden.

Einschlusskriterien:

Patienten müssen **alle** Einschlusskriterien innerhalb von 2 Wochen vor Baseline erfüllen. (Knochenmarkuntersuchungen können innerhalb von 12 Wochen vor Baseline durchgeführt werden.)

- Männliche oder weibliche Patienten mit diagnostizierter CML-CP und zytogenetischer Bestätigung des Ph-Chromosoms [t(9;22) Translokation]; CML-CP ist definiert als:
 - < 15 % Blasten im peripheren Blut und Knochenmark;
 - < 30 % Blasten plus Promyelozyten im peripheren Blut und Knochenmark;
 - < 20 % Basophile im peripheren Blut; ≥ 100 /nl Blutplättchen;
- ECOG-Leistungsstatus ≤ 2 .

- Kein Nachweis einer extramedullären leukämischen Infiltration, mit Ausnahme einer Hepatosplenomegalie.
- Ph-negative Patienten mit Translokationsvarianten, die in der Multiplex-PCR positiv für BCR-ABL sind, können ebenfalls eingeschlossen werden.
- Vorbehandlung mit Hydroxyurea bis zu 6 Monaten und Imatinib oder Nilotinib für max. 6 Wochen ist zulässig.
- Alter \geq 18 Jahre
- Kalium, Magnesium und Kalzium \geq LLN (lower limit of normal) im Serum; oder Korrektur in den Normbereich mittels oraler Medikation.
- ASAT und ALAT \leq 2,5x ULN (upper limit of normal) oder \leq 5,0x ULN, falls Leukämie bedingt.
- Alkalische Phosphatase \leq 2,5x ULN, außer Leukämie bedingt
- Gesamt-Bilirubin \leq 1,5x ULN, außer bei bekanntem Meulengracht-Syndrom
- Lipase und Amylase im Serum \leq 1,5x ULN
- Serum-Kreatinin \leq 2x ULN
- Unterschriebene Patienteninformation und Einwilligungserklärung vor Durchführung jeglicher studienbezogener Maßnahmen.

Ausschlusskriterien

Patienten, auf die **eines** der folgenden Kriterien zutrifft, können nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden:

- Bekannte Beeinträchtigung der Herzfunktion, einschließlich:
 - LVEF $<$ 45 %
 - kongenitales Long-QT-Syndrom
 - Vorgeschichte/Vorliegen einer signifikanten ventrikulären oder atrialen Tachyarrhythmie
- Klinisch signifikante Bradykardie (Ruhepuls $<$ 50 Schläge / Minute)
- QT_c $>$ 450 ms beim EKG im Screening. Falls vor der Gabe von Nilotinib QT_c $>$ 450 ms und Abweichung der Elektrolyte vom Normbereich, sollten zunächst die Elektrolyte korrigiert werden und dann eine erneute Überprüfung des QT_c-Kriteriums erfolgen.
- Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Prüfbehandlung.
- Andere klinisch signifikante Herzerkrankung (z.B. instabile Angina pectoris, Herzdekompensation, unkontrollierter Bluthochdruck).
- Vorgeschichte einer akuten (d.h. innerhalb eines Jahres vor Beginn der Prüfbehandlung) oder chronischen Pankreatitis.
- Andere derzeitige unkontrollierte Krankheiten (z.B. unkontrollierter Diabetes mellitus, aktive oder unkontrollierte Infektionen, akute oder chronische Leber- oder Nierenerkrankungen), die zu einem inakzeptablen Sicherheitsrisiko führen können oder eine Prüfplan-konforme Durchführung gefährden.
- Beeinträchtigte Magen-Darm-Funktion oder Erkrankung, die die Absorption der Prüfmedikation beeinträchtigt (z. B. Geschwür, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Malabsorptions-Syndrom, Dünndarm-Resektion oder Magen-Bypass).
- Einnahme von Medikamenten, die zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen können
- Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen zu einer starken Induktion oder Inhibition des CYP450-Isoenzym CYP3A4 führen.

- Patienten die sich innerhalb von ≤ 2 Wochen vor Beginn der Prüfmedikation einer größeren Operation unterzogen haben, oder die sich von den Auswirkungen einer solchen Operation noch nicht erholt haben.
- Patientinnen die schwanger sind oder stillen, oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine effektive Methode der Empfängnisverhütung anwenden. (Für Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Prüfbehandlung vorliegen). Bei post-menopausalen Frauen muss Amenorrhoe seit mindestens 12 Monaten vorliegen, damit Sie als nicht gebärfähig gelten. Männliche und weibliche Patienten müssen für die gesamte Dauer der Einnahme und bis 3 Monate nach Absetzen der Prüfmedikation damit einverstanden sein, eine effektive Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden.
- Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).
- Aktive Autoimmunerkrankung, einschliesslich Autoimmunhepatitis
- Patienten mit einer Vorgeschichte einer anderen primären malignen Erkrankung, die zur Zeit klinisch signifikant ist oder zur Zeit eine Behandlung erfordert.
- Patienten, die nicht bereit oder nicht in der Lage sind, den Anforderungen des Prüfplans Folge zu leisten

Der Prüfarzt sollte sicherstellen, dass nur Patienten, die alle Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien aufweisen, eine Teilnahme an der klinischen Prüfung angeboten wird.

Studien- und Referenztherapie:

Referenztherapie: Nilotinib (300 mg zweimal täglich)

Studientherapie: PEG-Interferon alpha (parallel und als aufeinanderfolgende Kombinationstherapie)

Primäre Endpunkte:

1. MMR nach Monat 18 (Nilotinib gegenüber Nilotinib + PEG-IFN).
2. Anteil kontinuierlicher MMR 12 und 24 Monate nach Absetzen von Nilotinib und PEG-Interferon („Heilung“).

Sekundäre Endpunkte:

1. Zytogenetische Ansprechrate (CCyR) und MMR nach 12, 18 und 24 Monaten.
2. Dauer bis zum Erreichen von CCyR, MMR, MR⁴ und MR^{4,5}.
3. Rate der MR⁴ und MR^{4,5} während der Erhaltungstherapie und nach Absetzen der Medikation.
4. Progressionsfreies- und Gesamtüberleben nach 12, 24 und 60 Monaten.
5. Anteil der Patienten ohne Therapie für mindestens 6 Monate nach 60 Monaten nach Therapiestart.
6. Verträglichkeit und Sicherheit von Nilotinib im Vergleich mit Nilotinib+PEG-IFN und PEG-IFN.
7. Compliance der Patienten bezüglich der Nilotinib-basierten Therapien.
8. Beurteilung der Lebensqualität während der verschiedenen Behandlungen.
9. Pharmakoökonomie der Therapiestrategien.

Visiten- und Behandlungsschema

Die geplanten Visiten und Untersuchungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Eine komplette Visite zum Studienende muss für jeden Patienten durchgeführt werden, der mit oder früher als 2 Jahre nach Studienstart abbricht.

Alle Daten, die durch die in Tabelle 1 aufgeführten Untersuchungen gewonnen werden, müssen als Quelldaten in die Patientenakte eingetragen werden.

Tabelle 1 Visiten- und Behandlungsschema

| | Screening- Periode bis Baseline (Tag -14 bis 0) | Tag 1 | Ende Monat 1 und 2 ⁽¹⁾ | Ende Monat 3 | Ende Monat 6 | Ende Monat 9, 15, 21 | Ende Monat 12, 18, 24 | Während Erhaltungs- therapie | Nach Ab- setzen |
|--|--|------------------------------|---|--------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Einwilligungserklärung | X | | | | | | | | |
| Ein-/Ausschlusskriterien, relevante medizini- sche Vorgeschichte, frühere Erkrankungen, Demografie, frühere Behandlungen, ECOG- Leistungsstatus | X | | | | | | | | |
| Sokal-, Euro- (Hasford) und EUTOS-Score zur Diagnose | X | | | | | | | | |
| Serum-Schwangerschaftstest, falls zutreffend | X | | | | X | | X | | |
| Vitalparameter, körperliche Untersuchung, extramedulläre Blutbildung, Gewicht ^(10,11) | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| EKG ⁽²⁾ | X | | X | X | X | | X | | X |
| Hämatologie ⁽¹²⁾ , Blutchemie ⁽³⁾ | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Beurteilung des Knochenmarks / Zytogene- tik ^(4,7) | X ⁽⁷⁾ | | | X | X | | X | | X |
| Analyse des peripheren Bluts mittels BCR-ABL qRT-PCR ^(5, 7) und Mutationsanalysen ^(6, 7) | X | | | X | X | X | X | X | X |
| Nilotinib-Konzentration im Blutplasma | | (X) +Tag 2 ⁽⁸⁾ | X | | X | | X | | X |
| Überprüfung der Therapietreue ⁽⁹⁾ | | | X | X | X | X | X | X | X |
| Fragebogen zur Lebensqualität | X | | | X | X | | X | | X |
| Unerwünschte Ereignisse/ Begleitmedikation | | | | | | fortlaufend | | | |

⁽¹⁾ Ein Monat entspricht einem Kalendermonat. Patientenvisiten innerhalb des ersten Monats der klinischen Prüfung sollten am vorbestimmten Tag (mit einem „Visitenfenster“ von 2 Tagen) oder so nah wie möglich daran komplett abgeschlossen werden. Dies trifft für alle nachfolgenden Patientenvisiten ebenfalls zu (zulässiges „Visitenfenster“ 14d).

⁽²⁾ Nach manuell gelesener EKG-Beurteilung: keine Prüfmedikamente für Patienten mit im Durchschnitt QTcF > 480 ms.

⁽³⁾ Detaillierte Parameter der Blutuntersuchungen sind im Prüfprotokoll (8.8.6, 8.8.7, 8.8.8) zu finden.

⁽⁴⁾ Zytogenetische Standarduntersuchung des Knochenmarks (nicht FISH) muss innerhalb von 8 Wochen vor dem Einschluss abgeschlossen sein.

Knochenmarkaspirationen und/oder -Biopsien für die zytogenetischen Analysen werden zur Baseline, nach 3 Monaten und dann alle 6 Monate durchgeführt, **bis eine MMR erreicht wird.**

⁽⁵⁾ Screening-Periode: Abnahme von 10 ml peripherem Blut für PCR. Anschließend alle 3 Monate bis zu 2 Jahre nach Studienstart: Abnahme von 20 ml peripherem Blut. Falls ein ≥ 5 -facher Anstieg der BCR-ABL-Transkripte vorliegt (bezogen auf den geringsten Wert in der Studie) werden die Ergebnisse durch eine Wiederholung bestätigt: zweite Analyse der gleichen Probe und einer weiteren Probe innerhalb von 4 – 6 Wochen (ungeplante Visite)

⁽⁶⁾ Mutationsanalysen im peripheren Blut (Prüfprotokoll 8.7.2). Eine Probe für Mutationsanalysen wird zur Baseline entnommen und nur bei Patienten analysiert, die im weiteren Verlauf kein oder ein abnehmendes Ansprechen zeigen. Falls Patienten kein oder ein abnehmendes Ansprechen zeigen, werden die Mutationsanalysen mit einer Probe durchgeführt, die zu diesem Zeitpunkt entnommen worden ist. Kontinuierliche Mutationsanalysen können nach einem Rückfall bei Bedarf alle 3 Monate durchgeführt werden.

⁽⁷⁾ Im Falle eines verlorenen Ansprechens muss eine Studienvisite innerhalb von 4 – 6 Wochen durchgeführt werden. Falls nötig wird eine ungeplante Visite durchgeführt. Eine körperliche Untersuchung einschließlich der Beurteilung extramedullärer Blutbildung, Gewicht, Vitalparameter (einschließlich Puls, Blutdruck und Körpertemperatur) und Blutuntersuchungen werden durchgeführt. Blutproben für PCR, Mutationsanalysen werden ebenfalls genommen. Falls erforderlich, findet auch eine Knochenmarkentnahme zur Bestätigung der zytogenetischen Remission statt.

⁽⁸⁾ Nicht verpflichtend

⁽⁹⁾ Der Überlebensstatus jedes Patienten wird nach Studienabbruch alle 3 Monate dokumentiert.

⁽¹⁰⁾ Neuropsychiatrische Symptome müssen während der ersten 8 Therapiewochen mit PEG-IFN 3-wöchentlich kontrolliert werden.

⁽¹¹⁾ Bei Patienten mit präexistenter Retinopathie soll zum Studienstart oder bei Visusänderungen eine Augenuntersuchung durchgeführt werden.

⁽¹²⁾ In den ersten 2 Monaten der Therapie sollte alle 14 Tage, danach monatlich bzw. nach klinischer Notwendigkeit eines kleinen Blutbild mit Hämoglobin, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl angefertigt werden.

Datenanalyse:

Die Berechnung der notwendigen Patientenzahl stützt sich auf die Annahme, dass sich die beiden Behandlungsgruppen bezüglich der primären Variable MMR an Monat 18 um 12 % unterscheiden (Nilotinib 60% vs. Nilotinib+IFN 72%). Um diesen Unterschied auf einem Signifikanzniveau von 0,025 und mit einer Teststärke von 80 % detektieren zu können (unkorrigierter zweiseitiger Chi-Quadrat-Test), benötigt man in beiden Gruppen 295 Patienten. Aus Daten der CML-IV-Studie geht hervor, dass frühe allogene Stammzell-Transplantationen bei 3–4% der Patienten durchgeführt werden. Ausgehend von einem Patientenanteil von 4 % ohne Verlaufskontrolle und von 2% mit atypischen BCR-ABL-Transkripten ist eine Randomisierung von insgesamt 628 Patienten ausreichend. Wenn man eine Rekrutierungsrate von 200 Patienten / Jahr ausgeht, wird ein Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren benötigt.

Es besteht die Annahme, dass letztendlich 80% aller Patienten nach 18-monatiger oder längerer Behandlung eine MMR erreichen. Nach Erreichen dieses Remissionsstatus wird im Nilotinib-Monotherapiearm die Erhaltungstherapie fortgeführt, während im Kombinationsarm die Erhaltungstherapie nur noch aus IFN besteht (Nilotinib wird abgesetzt). Die molekularen Rückfallraten (>1% BCR-ABL) werden im Nilotinib-Monotherapiearm auf 5% und im IFN-Monotherapiearm auf 15 % geschätzt. Es wird erwartet, dass etwa 30% aller Patienten mit einer MMR zumindest über 1 Jahr eine bestätigte MR⁴ haben und dass diese Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen etwa gleich verteilt sind.

Diese 30% aller Patienten mit MMR sind für den zweiten primären Endpunkt geeignet: die stabile Remissionsrate nach Absetzen jeglicher Therapie. Bei mindestens 590 auswertbaren Patienten für das erste Ziel und 472 Patienten mit MMR stehen etwa 150 Patienten für die Analyse des zweiten Ziels zur Verfügung, 75 Patienten pro Arm. Es wird im früheren Nilotinib-Monotherapiearm eine molekulare Rückfallrate von 30% angenommen. Damit ist es möglich, einen statistisch signifikanten Unterschied ($\alpha = 0,025$, unkorrigierter zweiseitiger Chi-Quadrat-Test) mit einer Teststärke von 80% im Hinblick auf den früheren IFN-Monotherapiearm zu detektieren, wenn die molekularen Rückfälle später zwischen $\leq 10\%$ und $\geq 54\%$ liegen. Alle Analysen sind „Intent-to-treat“-Analysen.

Ethische Betrachtungen:

Patienten werden erst nach einer schriftlichen Einverständniserklärung rekrutiert. Das Prüfprotokoll wird durch die verantwortliche Ethik-Kommission des Sponsors im Benehmen mit den Kommissionen aller teilnehmenden Institutionen beurteilt. Das Studiendesign zeigt einen hohen ethischen Anspruch – es wird eine funktionelle Heilung von CML-Patienten nach einer Nilotinib- und IFN-Therapie angestrebt. Das Risiko der Studienteilnahme ist minimal. Jeder bevorstehende molekulare Rückfall nach Behandlungsunterbrechung wird durch regelmäßige RT-PCR-Analysen entdeckt und es wird ein Neustart der Nilotinib-Therapie durchgeführt, was in praktisch allen Fällen zu einem Ansprechen führt (Mahon et al., 2010; Burchert et al., 2010).