

Jahrestreffen der Deutschen CML-Allianz mit CML-Studientreffen

20. – 21. April 2018
congress centrum neue weimarhalle
Seminargebäude
UNESCO-Platz 1
99423 Weimar

Protokoll

Einleitung

Herr Hochhaus begrüßt die Teilnehmer des Studientreffens und verweist auf die breite Einbeziehung aller an der CML Interessierten. Er dankt den Sponsoren für die finanzielle Unterstützung der Veranstaltung und begrüßt die Vertreter der Patientenselbsthilfe.

Aktuelle Studien der CML-Studiengruppe

TIGER (CML V)

Herr Hochhaus und Team geben einen kurzen Überblick über die Rekrutierung, den Dokumentationsstand sowie die Organisationsstruktur und das Qualitätsmanagement der Studie. Weiterhin werden das molekulare Monitoring, die translationalen Begleitprojekte und das Amendment des Prüfplans diskutiert.

Herr Hochhaus gibt den aktuellen Stand der Studienlandschaft in Deutschland wider und zeigt erste vorläufige Daten zur Molekularen Remission der TIGER-Studie, in deren bisherigem Verlauf das Molekulare Ansprechen die Ergebnisse anderer Nilotinib-Studien übertrifft.

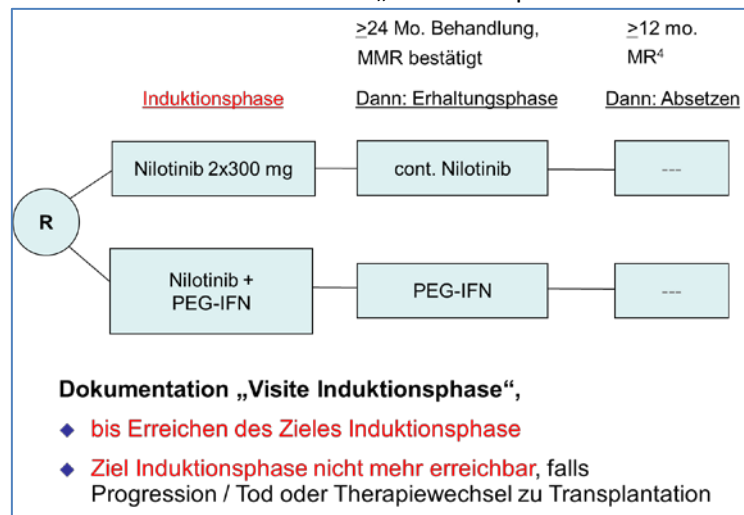
Herr Fabisch leitet zum aktuellen Stand der Studie über, in der nach dem Rekrutierungsstopp 717 Pat. eingeschlossen werden konnten. Das mediane Alter entspricht mit 53 Jahren eher den üblichen CML-Pat.. Die Rekrutierung spiegelt die Situation anderer Studien in D wider. Unter den Top-Rekrutierern sind neben den Universitätskliniken auch Krankenhäuser und Niedergelassene Ärzte. Dennoch gibt es Zentren ohne Rekrutierung, die nun im Verlauf geschlossen werden.

Momentan sind 109 Zentren in Deutschland, der Schweiz 10 Zentren und der Tschechischen Republik 1 Zentrum aktiv beteiligt. 41 Pat. haben die Studie vorzeitig abgeschlossen, wovon 16 verstorben sind. 10 Pat. hatten eine Progression; hiervon 3 sind verstorben und 6 wurden allogent transplantiert. Die CML-bedingten Todesfälle (4) sind aufgrund der Altersstruktur aber als selten einzuschätzen. Derzeit sind noch 344 Patienten in der Induktionsphase, während bereits 216 Pat. in die Erhaltungsphase überführt werden konnten und bereits 116 Pat. einen Absetzversuch starten konnten.

Laut Zwischenauswertung zeigen die ersten vorläufigen Ergebnisse ein bisher sehr gutes und schnelles Ansprechen auf die Therapien in beiden Behandlungsarmen. Damit wird für den ersten Endpunkt der Studie (MMR zu 18 Monaten) eine robuste statistische Auswertung möglich sein. Beide Behandlungsarme sind gut verträglich mit Hinblick auf Nebenwirkungen (Grad 1-4 sowie Grad 3-4). Hierbei verweist Herr Fabisch auf den vorläufigen Charakter der Daten und die Wichtigkeit der Qualität der weiteren Dokumentation.

Der weitere Fokus liegt nun auf der zeitnahen Dokumentation der Zentren sowie des Datenmonitorings durch die CML-Studienzentrale Jena und die Mitarbeiter des IBE.

Herr Pfirrmann wies zur Dokumentation und Protokoll-Compliance auf das Ziel der Induktionsphase hin, was erst bei **bestätigter MMR nach frühestens 24 Monaten** erreicht ist. Wird das Ziel nicht innerhalb von 24 Monaten erreicht, müssen im eCRF die Daten mittels „Induktionsphase – zusätzliche Visite“ erfasst werden.



Nach Erreichen des Zieles der Induktionsphase erfolgt die Dokumentation in der anschließenden Erhaltungphase mittels Datenblatt „Visite Erhaltungphase“. Mit dem Erreichen des Zieles der Erhaltungphase (bestätigte MR⁴ nach mindestens 12 Monaten in der Erhaltungphase) kann die Medikation abgesetzt und die Daten mittels „Visite nach Absetzen“ erfasst werden.

Allgemein betont Herr Pfirrmann die immense Wichtigkeit der weiteren Dokumentation (auch bei Wechsel des TKI) und der korrekten Zählweise der Monatsvisiten. Damit das Intention to treat Prinzip gewahrt bleibt müssen alle Patienten, auch bei Umstellung der Therapie oder suboptimalem Ansprechen, bis Tod oder Rückzug der EV weiterdokumentiert werden.

Herr Ernst erklärte die Logistik des Molekularen Monitorings. Es gibt 5 Labore, die für die molekulargenetischen Untersuchungen für die TIGER-Studie zugelassen sind: Jena, Mannheim, Leipzig, Brno und Bern.

Auf die Mitsendung eines Labor-Überweisungsscheins wird hingewiesen, hierbei werden die Befunde vom Zentrum für ambulante Medizin verschickt, nicht vom UKJ. Für Krankenhäuser ohne Möglichkeit der Kassen-Überweisung erfolgt die Untersuchung aus dem Studienbudget. Er verweist auf aktuelle Fragen zu Befunden (Einsendung, Laufzeiten, Mutationsanalysen etc.) und verweist darauf, dass „Labor-hopping“ sowie medizin. Fragen zu Therapien und Nebenwirkungen an das Laborpersonal vermieden werden sollten. Die Studienzentrale ist Ansprechpartner für alle logistischen und medizinischen Fragen.

Für zytogenetische Untersuchungen, welche bis zum Erreichen einer CCyR notwendig sind, wird die zentrale Durchführung im MLL München empfohlen.

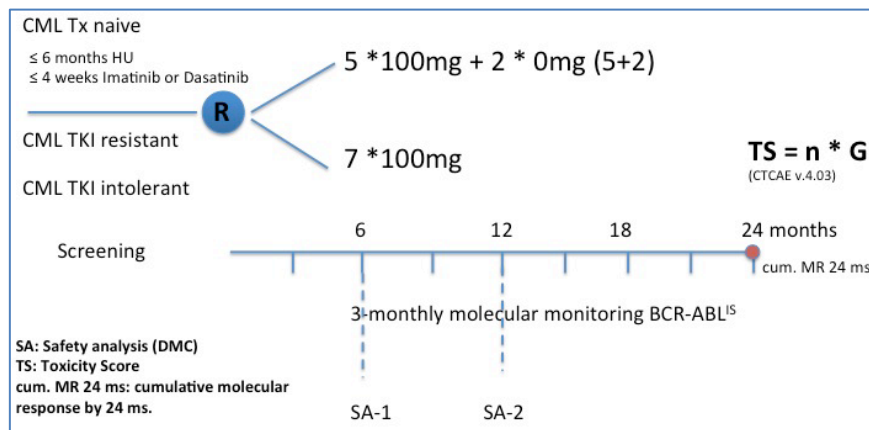
Frau Saußele zeigt die Auswertungen der ersten QoL-Bögen. Nur ein Drittel der Patienten empfinden die Belastung durch die Behandlung als „mäßig“ bis „sehr“ belastend. Insgesamt schätzen die meisten Patienten Ihren Gesundheitszustand und die Lebensqualität jedoch als mindestens „eher gut“ bis „ausgezeichnet“ ein. Die QoL-Bögen können weiterhin per portofreien Rückumschlag nach Mannheim geschickt werden. Die Umschläge können per E-Mail in Mannheim oder Jena angefordert werden. Die derzeitigen Rücklaufquoten sind sehr gut.

DasaHit (CML X)

Herr La Rosée erläutert Hintergründe und Konzept der Studie mit Hinweis auf das bessere Ansprechen von Dasatinib gegenüber Imatinib und mit Hinblick auf den Pleuraerguss, der auch spät auftreten kann, sowie der weiteren Toxizitäten auf denen der Fokus der Studie liegt. Ziel ist die alternative Dosierung von Dasatinib mit Therapiepause am Wochenende zur besseren Verträglichkeit. Die Studie schließt Patienten in chronischer Phase ein, jedoch im Gegensatz zur TIGER-Studie auch Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit.

Frau Clauß berichtet über den aktuellen Stand. Bisher sind 50 Zentren initiiert und 6 weitere Zentren „in progress“. Derzeit sind 99 Patienten eingeschlossen, wovon 75 Erstlinien-Pat. sind. Die bisherige Verteilung der Patienten nach Behandlungslinien (80% First Line, 20% Second line) entspricht den Erwartungen bei Planung der Studie. Es wird auf die Substudie (CD62L) bei Erstlinienpatienten (Kooperation mit Innsbruck) und die QoL-Fragebögen hingewiesen, die nach Mannheim geschickt werden. Voraussichtlich im Mai ist der erste Punkt für eine Zwischenanalyse erreicht, die Daten werden dann vom DSMC geprüft und über den weiteren Verlauf der Studie berichtet.

Frau Clauß erläutert ebenfalls die Handhabung der Randomisierung und Dokumentierung, was vom Zentrum für Klinische Studien Jena organisiert wird. Die Logistik der Substudie und der QoL-Bögen wird neben der Versendung der PCR-Proben nach Jena erklärt.



Fascination (CML XI)

Herr Hochhaus beschreibt den bekannten Wirkmechanismus des ABL001 (Asciminib) und die ersten Erfahrungen aus Folge- (ABL001 nach TKI) und Kombinationstherapien (ABL001 + TKI).

Darauf basierend stellt er verschiedene Ansätze zu möglichen Behandlungsschemata vor, die in Studie umgesetzt werden könnten. Als am sinnvollsten erschien derzeit zunächst eine Kombinationstherapie mit Asciminib als optimierte „add-on“-Therapie zur üblichen TKI-Therapie, was durch die Kombinationswirkung zu einer schnelleren und tieferen Molekularen Remission führt und mehr Patienten eine TFR ermöglichen könnte. Die entsprechende Studie wird derzeit geplant und soll voraussichtlich im Dezember 2018 starten.

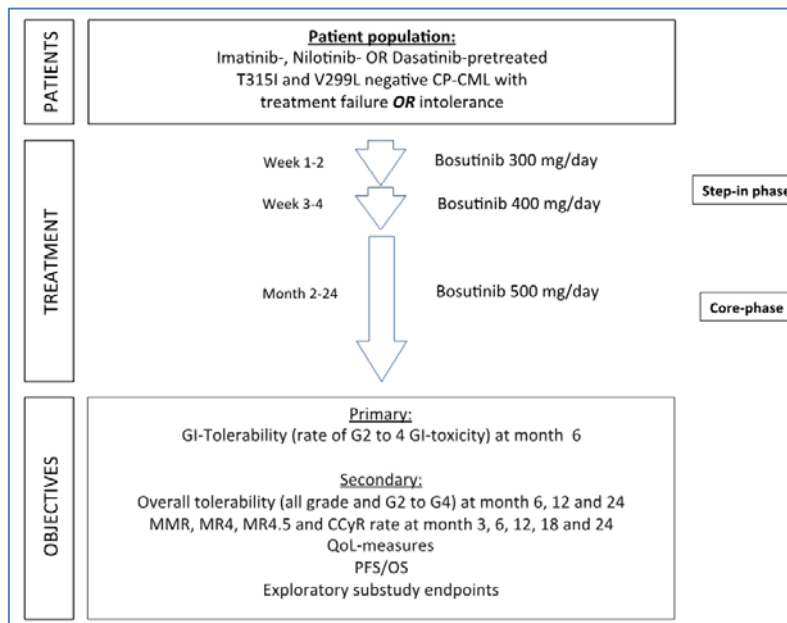
CML-PAED III

Herr Suttorp und Herr Metzler stellen gemeinsam ein neues Konzept für pädiatrische Patienten vor, welches den Übergang zur Erwachsenentherapie anstoßen soll. Insgesamt gibt es noch einige Unterschiede in den Therapien, weshalb der Fokus auf Langzeitbeobachtung und Erfassung von Toxizitäten liegen soll.

Therapieoptimierung

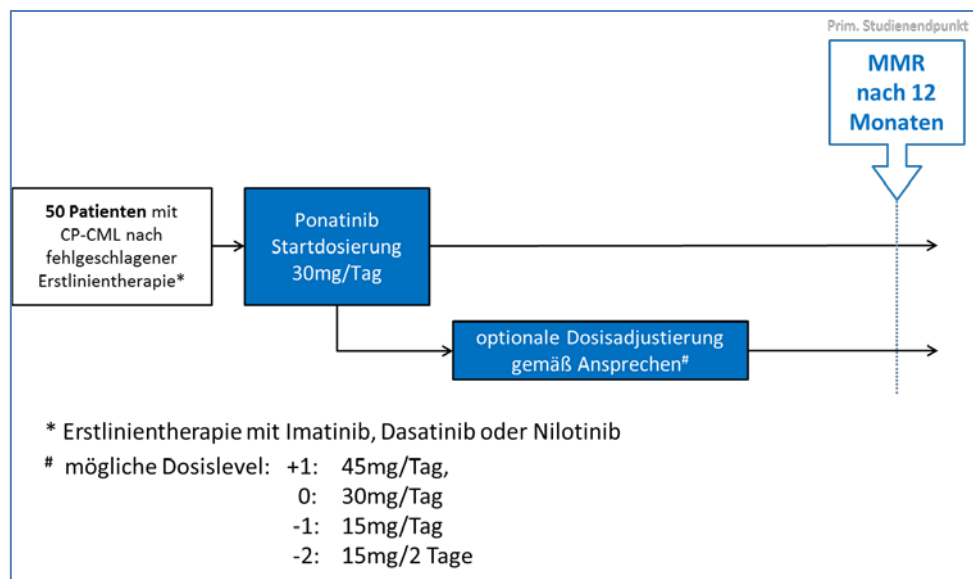
BODO (CML VII)

Herr Wolf erklärt das Step-in Dosierungskonzept der BODO-Studie (Phase II, Bosutinib-Dosisoptimierung nach Intoleranz oder Resistenz gegenüber Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib). Ziel ist ein optimiertes Applikationsschema zur Toxizitätsreduzierung vor allem hinsichtlich der GI-Unverträglichkeit in den ersten 6 Monaten. Weiterhin die Pat.-Rekrutierung ein Problem (aktuell 31 Pat. gescreent, 27 Pat. eingeschlossen, geplant sind 127 Pat.). Als Lösung wird mit dem 3. Amendment die Rekrutierung für die 3.-Linien-Patienten geöffnet, die Definition der Intoleranz wird vereinfacht sowie die Rekrutierungsdauer um ein Jahr verlängert.



Pons

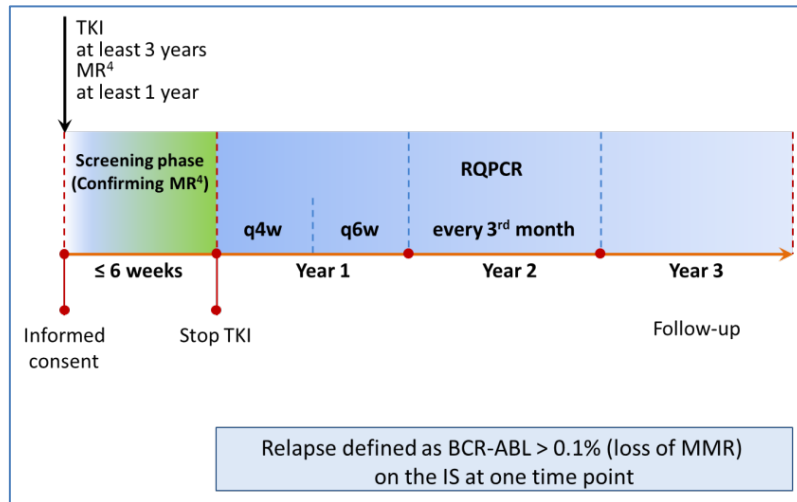
Herr Le Coutre stellt das Konzept als Nachfolgeprojekt der OPTIC-Studien vor. Diese soll ebenfalls bisherige Risikopatienten nach Erstlinien-Therapie einschließen. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Bestimmung der MMR-Rate nach 12 Monaten 2nd-line Ponatinibtherapie sowie die Erhebung von Sicherheitsdaten zu den bekannten kardiovaskulären Ereignissen unter Ponatinib. Im 3. Quartal 2018 soll die Studie die ersten von geplanten 51 Patienten rekrutieren.



Studien zur Therapiefreien Remission (TFR)

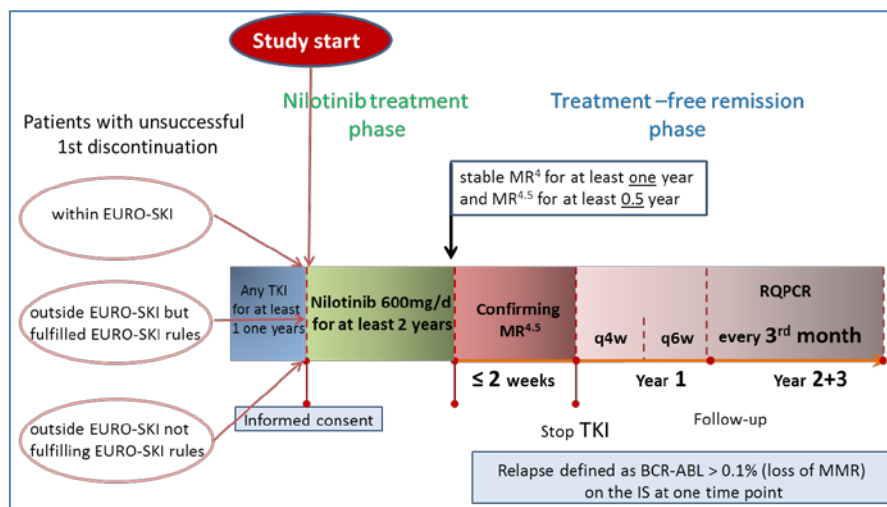
EURO-SKI

Frau Saußele und Herr Pffirmann stellen ein Update zur EURO-SKI-Studie mit 750 auswertbaren Patienten vor. Auch die neue Auswertung zeigt, dass die Dauer der MR⁴ und die Dauer der TKI-Gabe robuste prognostische Faktoren auf das molekulare rückfallfreie Überleben in den ersten 6 Monaten sind. Die Auswertung zeigt, dass besonders die Zeit in MR⁴ vor Therapiestopp große Bedeutung hat: je länger die MR⁴ besteht, umso höher wird die Wahrscheinlichkeit lange therapiefrei zu bleiben (pro Jahr in MR⁴ etwa 3% höhere Wahrscheinlichkeit). Beide betonen die Wichtigkeit der vollständigen Dokumentation der verbleibenden Daten, diese tragen zur stabilen Statistik bei und sind ebenfalls für die Auswertung der kommenden FU-Betrachtungen und die Implementierung von Therapiestopp-Kriterien von Bedeutung.



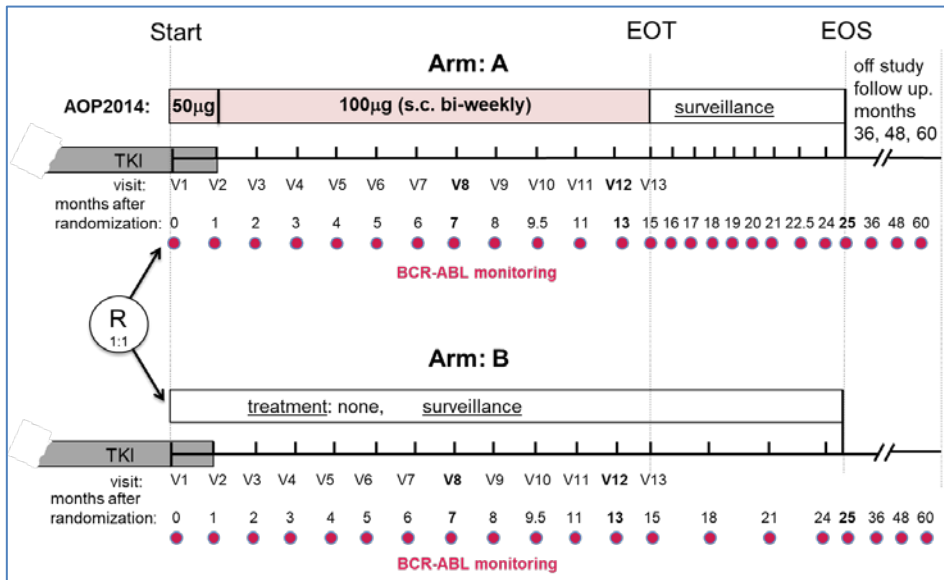
NAUT (CML VIII)

Frau Saußele stellt nochmals das Konzept für die Absetzstudie NAUT vor, bei der Patienten, die schon einmal erfolglos abgesetzt haben, eingeschlossen werden. Die Studie ist an die EURO-SKI angelehnt. Hypothese ist, dass Pat. nach Imatinib mit Nilotinib ein tieferes Ansprechen erreichen und dann nochmals mit mehr Erfolgschancen einen Absetzversuch unternehmen können. Studienstart war September 2016 und bisher sind 36 Patienten eingeschlossen. Sie weist darauf hin, dass nur in 7 von bisher 15 Zentren rekrutiert wurde. Weitere Zentren werden zeitnah initiiert, seit kurzem ist auch die Medizinische Universitätsklinik der Vrije Universiteit Amsterdam an der Studie beteiligt. Unter den Anwesenden wird nochmals deutlich hervorgehoben, dass die Daten zum 2. Absetzen von großem Interesse sind, da bisher hierzu kaum Daten verfügbar sind, diese jedoch für spätere Therapien wichtig sind.



ENDURE (CML IX)

Herr Burchert erläutert das Absetzkonzept des Interferon-Bridging, bei mind. 3-jähriger TKI-Vortherapie und bestätigter MR⁴, bei dem langjährig TKI-therapierte Patienten ebenfalls der Zugang zur an wissenschaftlicher Bedeutung gewinnenden Behandlung mit Interferon alpha (AOP) und den aktuellen Absetzkonzepten ermöglicht werden soll. Das IFN ist von den Patienten 2x pro Monat selbst zu applizieren. Die Patienten können es selbst applizieren, die Anwendung ist sehr einfach. Die geplanten 214 Pat. werden gleichverteilt auf den Studienarm und den Standardarm, bei dem keine Medikation verabreicht wird. Die Einschlusskriterien sind zur EURO-SKI-Studie identisch und es ist jegliche Vortherapie möglich. Herr Burchert zeigt den derzeit sehr positiven Verlauf der Rekrutierung, es sind bisher bereits 79 Patienten eingeschlossen. Das verwendete RopegIFN ist für die Patienten sehr gut verträglich und für die Patienten ist die Absetzwahrscheinlichkeit mit IFN sehr viel höher.

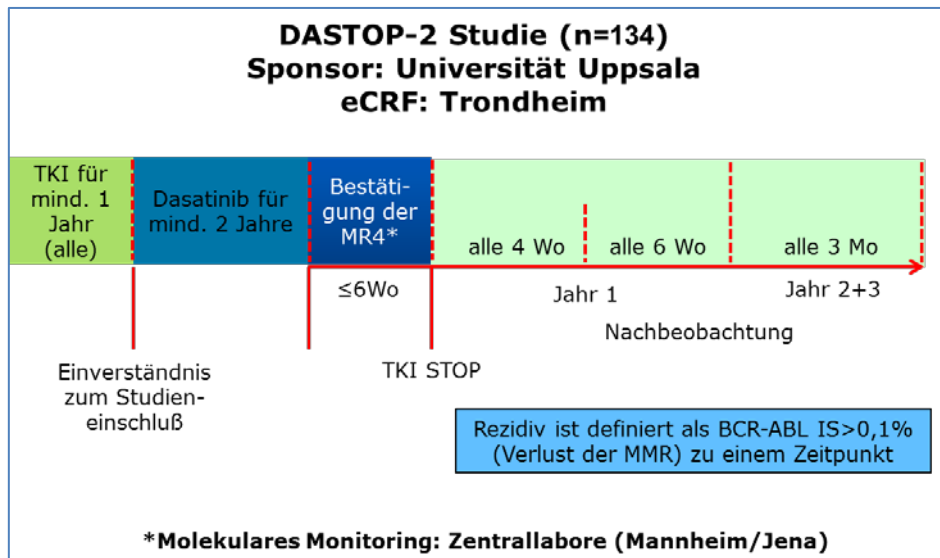


INCEPTION

Herr Burchert erklärt das Konzept der Phase II-Studie mit anschließendem Follow up zur Erfassung der Surveillance. Getestet werden eine Ipilimumab- und Nivolumab-Gabe (Nivolumab wird dabei 7 Mal injiziert) in den ersten 20 Wochen nach TKI-Stopp mit anschließendem Absetzen gegen einen therapiefreien Kontrollarm nach dem TKI-Stopp. Ziel ist die Erfassung des RFS (relapse-free survival) nach 7 Monaten. Die Studie soll insgesamt 2 Jahre dauern. Im Mai/Juni 2018 ist die Einreichung bei BfArM und der Ethik geplant. Bisher sind 12 Zentren an der kommenden Studie beteiligt.

DASTOP-2

Herr Wolf erläutert das Konzept der europäischen Studie. Hier soll Patienten nach einem ersten erfolglosen Absetzversuch durch die Gabe eines Zweit-Generations-TKI (Dasatinib) ein zweiter Absetzversuch ermöglicht werden. Der erste Patient wurde in Bonn Mitte April eingeschlossen.



Register

CML-Studie VI (Studienzentrale Mannheim)

Frau Kohlbrenner stellt einen ausführlichen Zwischenbericht der derzeitigen Daten vor. Das Register läuft seit nunmehr 5 Jahren und die Registrierung wird bis zum 31.12.2019 verlängert. Follow-Up-Dokumentationen

sind bis zum 31.12.2021 möglich. In Deutschland sind 365 Patienten aus 80 Zentren registriert. Medianes Alter ist 61 Jahre (20-100) und damit deutlich höher als in CML IV oder CML V. Zu beachten ist, dass auch die Therapie unter Generika erfasst wird.

Europäisches Blastenregister

Herr Lauseker und Frau Brioli stellen ein Konzept für ein kommendes Blastenregister vor. Bisher werden Blastenkrisen noch nicht systematisch erfasst. Eine systematische Erfassung kann jedoch Daten zu Risikofaktoren, zur Diagnose sowie zukünftiger optimierter Behandlung bringen. Das geplante Register soll ebenfalls die retrospektive Erfassung ermöglichen. Ein europäisches Gesamtregister ist zukünftig anzustreben.

Ponderosa (Studienzentrale Jena)

Herr Fabisch erläutert den derzeitigen Stand der Beobachtungsstudie, welche die mit Ponatinib behandelten Patienten in Deutschland in einem Register erfassen soll. Ziel ist es, mehr Daten über die Therapie mit Ponatinib im klinischen Alltag zu sammeln, um effektiver Strategien gegen Nebenwirkungen entwickeln zu können. Hierbei können auch prospektiv Patienten ab Behandlungsbeginn nach 02. Februar 2015 erfasst werden. Die Beobachtungsstudie ist bereits im Sommer 2015 gestartet, es werden jedoch weiterhin Zentren mit Patienten gesucht. Derzeit nehmen 34 Zentren teil, welche bereits 29 der benötigten 100 Patienten rekrutieren konnten.

Deutsche CML-Allianz

Von den Vertretern der CML-Allianz wurden laufende und geplante Projekte vorgestellt. Die Rückblicke auf das vergangene Jahr zeigen die weitere Bedeutung und die intensive Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Patienten.

Regionale Netzwerke

Herr Tesch stellt die weiteren Entwicklungen im Netzwerk Rhein-Main vor, welches neu eine Onko-Coach Fortbildung für Klinik- und Praxispersonal anbietet. Nach dem Vorbild der CML-Allianz wurde eine Myelom-Allianz im Gebiet Rhein-Main gegründet.

Perspektiven auf therapiefreie Remission

Neben den medizinisch-wissenschaftlichen Studien wurde das Thema therapiefreien Remission (TFR) bei CML durch zwei Umfragen, jeweils mit unterschiedlichen Ansatz, abgerundet. Zum einen befragten Herr Hoppe mit Prof. Dr. Kiani (Bayreuth) behandelnden Hämatologen in Deutschland nach der aktuellen klinischen Praxis der TFR. Es wurde gezeigt, dass ein Bewusstsein für Mindestanforderungen vorhanden ist, aber ebenso gewisse Unsicherheiten bzgl. der Patientenselektion und des BCR-ABL-Monitorings nach dem Absetzen.

Daten zur Patientensicht auf TFR werden z.Z. ebenfalls durch eine Umfrage vom CML Advocates Network, ein weltweites Netzwerk von CML-Patientenorganisationen, erfasst und analysiert. Ziel dieser Befragung ist es, die Ergebnisse in die Erstellung von Informationsangebote einfließen zu lassen, um Patienten und Ärzte über Bedenken, Überlegungen und Bedürfnisse der CML-Patienten in allen Phasen der CML-Behandlung besser aufzuklären. Das Online-Fragebogen ist noch bis Juli 2018 verfügbar (<http://www.myonlinesurvey.co.uk/TFR4CML/>).

Patienteninformation zur Diagnostik bei CML

Demnächst erscheint eine von Patientenvertretern erstellte Broschüre zu den diagnostischen Verfahren bei CML und ihren Aussagen.

MR^{4,5}-Laborstandardisierung

Laborstandardisierung in Deutschland erfolgt im Rahmen des EUTOS 2016 Programms, das Standardisierungsprojekte zur quantitativen PCR, zur digitalen PCR, und zum Next-Generation-Sequencing

(NGS) umfasst. Europaweit werden für die 48 EUTOS-Labore und 15 deutsche CML-Labore die Konversionsfaktoren zur Standardisierung ermittelt.

Grundlagenforschung

Aus der Grundlagenforschung wurde von Dr. Frietsch eine Untersuchung des Signalproteins LASP1, ein bei der CML hochreguliertes Substrat der BCR-ABL-Kinase, und deren Interaktionen mit weiteren Proteinen vorgestellt. Die neu gewonnenen Erkenntnisse könnten möglicherweise zum einen eine Rolle bei der Identifizierung von Patienten spielen, die einer intensiveren Behandlung bedürfen – gegebenenfalls mit einem TKI mit dualem LYN /BCR-ABL-Wirkmechanismus – und zum anderen Wege aufzeigen, die an der Vermittlung der Stammzellpersistenz beteiligt sind.

ELN Recommendations, ESMO Guidelines, Onkopedia

Die kommende Aktualisierung der Behandlungsleitlinien ist noch in Arbeit, da sich durch aktuelle Erkenntnisse neue Aspekte ergeben. Prof. Hochhaus weist hierbei beispielhaft auf die Unterschiede zwischen WHO und ELN bei der Definition der Akzelerierten Phase und Blastenkrise hin.

Bei der Festlegung der zukünftigen Leitlinien müssen ebenfalls die verschiedenen Ziele für die Patienten berücksichtigt werden – Für welchen Patienten ist eine sichere Langzeittherapie sinnvoller bzw. welche Patienten sollten schnell zum Absetzversuch gebracht werden. Hier wird deutlich, dass die Wahl der Erstlinientherapie eher flexibel nach individuellem Therapieziel und den Begleiterkrankungen getroffen werden sollte.

In die Betrachtung müssen auch Generika mit einbezogen werden, da diese in Zukunft einen Teil der regulären Therapie darstellen werden, auch wenn deren langfristige Qualität in der Behandlung noch unklar ist.

Nach derzeitigem Stand sind Therapieabbrüche außerhalb von Studien bei Einhaltung kritischer Parameter bereits möglich. Dazu gehört eine TKI-Therapie von etwa 5 Jahren mit sehr gutem, konsolidiertem guten Ansprechen (MR⁴ über mind. 2 Jahre) sowie die enge molekulare Überwachung in standardisierten Laboren. Weniger stringente Kriterien werden zukünftig möglich sein, müssen jedoch durch klinische Studien experimentell gesichert werden und in die Behandlungsempfehlungen einfließen können.

Weitere Information zu den CML-Studien, ausführlichere Zusammenfassungen der CML-Allianz-Beiträge, sowie Termine finden Sie unter www.cml-allianz.de.

Jena, 24.05.2018



Prof. Dr. med. A. Hochhaus