Studientreffen der Deutschen CML-Allianz

07. November, 13.00 – 18.00 Uhr

Universitätsmedizin Mannheim
Patientenhaus, Raum Weltblick
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Protokoll

Begrüßung der Teilnehmer durch Prof. Hofmann und Prof. Hochhaus. Einleitend wird darauf verwiesen, dass bei diesem Treffen ausschließlich IIT-Studien behandelt werden. Industriestudien werden wieder im Frühjahr in Weimar auf dem Programm stehen.

Update laufender Studien

TIGER (CML V) - Hochhaus

Herr Hochhaus gibt einen kurzen Überblick über Studienziele, Studienpatienten und erste Ergebnisse der Studie. 111 Zentren aus Deutschland, der Schweiz und der Tschechischen Republik sind momentan aktiv beteiligt.

Nach Rekrutierungsende befinden sich nun 717 Patienten in der Studie (medianes Follow-up 31 Monate). Von diesen Patienten sind 321 in der Induktionsphase, 258 in der Erhaltungsphase und 138 Patienten in der treatment-free remission (TFR)-Phase. 24 der Patienten in TFR hatten einen molekularen Rückfall.

46 Patienten haben die Studie vorzeitig beendet: 19 Patienten sind verstorben (5 Patienten CML related), 24 Patienten haben ihr Einverständnis zurückgezogen, 3 Patienten sind lost-to-follow-up. 12 Patienten hatten eine Progression (7 dieser Patienten wurden allogen transplantiert).

Die Baseline-Parameter der Patienten sind vergleichbar mit anderen Studien, mit 60% sind Männer etwas stärker vertreten. Atypische Transkripte sind selten (1,2%).

Nach den bisherigen Auswertungen des ersten Endpunkts der Studie zeigt sich ein sehr gutes Ansprechen der Therapie nach 18 Monaten in beiden Behandlungsarmen. 86% der Patienten haben zu diesem Zeitpunkt eine MMR erreicht, 60% MR^4. Damit werden die eher konservativen Schätzungen bezüglich Absetzen wohl überschritten. Median wurde MR^4 im Nilotinib-Arm nach median 14,4,

Monaten, im Kombinations-Arm nach 9,2 Monaten erreicht. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass eine Kombinationstherapie mit Interferon aufgrund guter Verträglichkeit und schnellem Ansprechen als sinnvolle Erhaltungstherapie angesehen werden kann. Für das Jahr 2019 ist die Vervollständigung und Auswertung der Daten des ersten Endpunkts (MMR 18 Monate) geplant. Die Ergebnisse bezüglich TFR sollen 2021 veröffentlicht werden.

Zum Ende seines Vortrags machte Herr Hochhaus auf die Problematik aufmerksam, dass Peg-IFN in naher Zukunft von der herstellenden Firma vom Markt genommen wird. Auch wenn die Ergebnisse der Studie den Nutzen der Interferontherapie belegen, steht das Präparat nach Veröffentlichung der Ergebnisse nicht mehr oder nur in kleinen Mengen zur Verfügung. Damit stellt sich die Frage, wie im Bereich der CML weiterhin mit Interferon gearbeitet werden kann.

DasaHIT (CML X) -Ernst

Herr Ernst stellt erste Ergebnisse der DasaHIT- Studie mit Schwerpunkt auf die Pharmakokinetik und Toxizität vor. Schon frühere Studien haben gezeigt, dass in der Therapie mit Dasatinib durch eine Wochenendpause der CTG-Grad bei Flüssigkeitsretention und hämatologischer Toxizität um durchschnittlich eine Stufe gesenkt werden kann.

Aktuell sind 55 Zentren initiiert, aus 36 Zentren erfolgt die Rekrutierung der Studienpatienten. 4 weitere Zentren sind in Planung. 139 Patienten sind in die Studie eingeschlossen, wovon 110 Erstlinien-Patienten sind. 67 der Patienten werden im Standardarm (7 Tage) therapiert, 72 Patienten im Studienarm (5 Tage).

Ziele der Studie sind ein Vergleich des Ansprechens (MMR nach 24 Monaten) sowie der kumulativen Toxizität zum gleichen Zeitpunkt. Sekundäre Ziele sind das molekulare Ansprechen nach 6 und 12 Monaten und der Vergleich der Lebensqualität der Patienten in beiden Armen zu definierten Zeitpunkten. Eine Zwischenanalyse belegt, dass etwa 80% der Patienten im Standardarm eine MR^2 nach 6 Monaten erreicht haben. Patienten in 2.-Linie scheinen häufiger eine MR^2 nach 6 Monaten zu erreichen.

CML-V (TIGER): T-Zell-Erschöpfung - Michel

Herr Michel stellt kurz einige Ergebnisse vor, die die T-Zell-Erschöpfung bei Patienten der TIGER-Studie näher beleuchten. Ausgehend von der Annahme, dass sich die pathologische Alteration der Immunzellen bei Erstdiagnose einer CML-Erkrankung im Laufe der Therapie normalisiert, untersuchte die Gruppe die Alterung von T-Zellen bei Patienten der EURO-SKI kurz vor dem Absetzen und legte für Studienteilnehmer der TIGER- und der ENDURE-Studie T-Zell-Panels an. Ziel der Untersuchung ist das Transmembranprotein PD-1. Entgegen früherer Ergebnisse an kleineren Populationen wurde keine signifikante Abnahme von PD-1 unter Therapie beobachtet. Die PD-1 Marker von T- Lymphozyten scheinen bei CML-Patienten auch unter Therapie weiterhin erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden. Ungeklärt ist, ob PD-1 und eine anhaltende TFR in Korrelation stehen und ob sich PD-1 als Prädiktor für eine Absetzprognose eignet. Weiterhin stellt sich die Frage, welchen Einfluss eine Interferontherapie in diesem Zusammenhang hat.

ENDURE (CML IX) - Burchert

Herr Burchert erläutert das Absetzkonzept des Interferon-Bridging bei mind. 3-jähriger TKI-Vortherapie und bestätigter MR^4. Die Studienmedikation ist gut verträglich, die Anwendung mittels eines AOP-Fertigpen, vergleichbar mit einem Insulin-Pen, sehr einfach und so auch für ältere Patienten leicht zu verwenden. Die Rekrutierung verläuft gut. Insgesamt 120 Patienten konnten bisher in die Studie eingeschlossen werden. Nach einem Amendment unterstützen auch einige französischen Zentren die Studie. Das Ende der Rekrutierung ist für 2019 geplant. Herr Burchert ist überzeugt, dass Interferon in Zukunft eine wesentliche Rolle in der Behandlung der CML spielen wird.

PONS – Saußele

Frau Saußele stellt in Vertretung von Herr Le Coutre die PONS-Studie vor, die 2nd-line Ponatinibtherapie bei CML-Patienten in chronischer Phase untersucht. Ponatinib wird nach Ergebnissen der PACE-Studie initial in einer täglichen Dosierung von 45mg empfohlen. In der PACE Studie wurden jedoch gehäuft Nebenwirkungen, insbesondere an Magen, Haut und Kopf sowie insbesondere eine erhöhte Anzahl von Gefäßverschlüssen beobachtet. In der Pons-Studie wird daher zu Beginn der Therapie nur 30 mg täglich gegeben, die Dosierung wird im Verlauf der Studie gemäß dem Ansprechen, sofern notwendig, adaptiert. Primärer Endpunkt ist die Bestimmung der MMR-Rate nach 12 Monaten. Rationale der Studie ist die Evaluation des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Ponatinib in einer Tagesdosis von 30 mg als zweite Therapielinie bei Patienten mit CP-CML. Mit 54 Patienten aus 10 Zentren ist die PONS-Studie eine eher kleine Studie. Frau Saußele wies darauf hin, dass die für den Einschluss notwendige Augenuntersuchung auch von niedergelassenen Kollegen durchgeführt werden kann.

NAUT – Saußele (CML VIII)

Frau Saußele berichtet über den Hintergrund, den Studienablauf und die Rekrutierung der NAUT-Studie, einer Studie zum 2. Absetzen nach der Therapie mit Nilotinib. Hintergrund der Studie ist, dass bei circa 50% der Patienten nach Absetzen die Wiederaufnahme der Therapie notwendig ist. Die meisten dieser Patienten wurden vor dem 1. Absetzversuch mit Imatinib therapiert. Es wird angenommen, dass durch die Gabe von Nilotinib bei diesen Patienten eine noch tiefere molekulare Remission (DMR) erreicht werden kann als beispielsweise unter Imatinib. Nach ersten Ergebnissen der EURO-SKI-Studie ist für den Erfolg des Absetzens die Dauer und Tiefe der DMR prognostisch bedeutsamer als die Gesamtdauer der TKI-Therapie. Inzwischen wurden 21 Zentren initiiert, 5 weitere sind in Vorbereitung. Seit Studienstart im September 2016 konnten 47 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, von denen die meisten (13 Patienten) aus der Universitätsklinik Amsterdam stammen. Die Studienlaufzeit beträgt 5 Jahre für die Patienten. Die Rekrutierungsphase war bis September 2018 vorgesehen. Ein Amendement zur Verlängerung der Rekrutierungszeit ist in Vorbereitung.

CML Registerstudie (CML VI) – Kohlbrenner

Frau Kohlbrenner gibt einen Überblick über Ziele und Verlauf der Registerstudie, für die eine Rekrutierung noch bis 31.12.2019 möglich ist. Nach einem 2-jährigen Follow-Up wird die Studie am

31.12.2021 enden. Vergleichbar zu den Vorjahren konnten auch 2018 bisher 86 neue Patienten eingeschlossen und 8 neue aktive Zentren hinzugewonnen werden. 13% der Studienpatienten werden in Universitätskliniken behandelt, 29% in Krankenhäusern und 58% in Onkologischen Praxen. Von 415 registrierten Patienten mussten 17 ausgeschlossen werden, 8 sind verstorben, so dass 390 Patienten innerhalb der Studie beobachtet werden. In Erstlinie wurden 45% der Patienten mit Imatinib behandelt, 28% mit Nilotinib und 25% mit Dasatinib. 32% der Patienten wechselten die Therapie im Verlauf der Erkrankung mindestens einmal. Ein Patient wurde nach einer Blastenkrise transplantiert. Vier Patienten konnten einen Absetzversuch starten.

BODO (CML VII) – Hochhaus

Herr Hochhaus erklärt das Step-in Dosierungskonzept der BODO-Studie (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. Die Rekrutierung verläuft weiterhin schleppend. Von 127 geplanten Studienpatienten sind aktuell 45 eingeschlossen, daher wird die Rekrutierungsphase von 2 auf 4 Jahre verlängert. Zudem wurde in Amendment 3 die Öffnung der Studie für 3.-Linien Patienten und die Vereinfachung der Definition der Intoleranz festgelegt.

<u>Neue Studien</u>

FAsciNation (CML Studie XI) – Hochhaus

Herr Hochhaus beschreibt den Wirkmechanismus von ABL001 (Asciminib) und die ersten Erfahrungen aus Folge- (ABL001 nach TKI) und Kombinationstherapien (ABL001 + TKI). Aus den daraus gewonnenen Erkenntnissen wurde das Studienschema der Fascination-Studie (First-line Studie, Phase II) entwickelt. Eingeschlossen werden neu diagnostizierte erwachsene CML-Patienten in CP, die je nach Arm mit Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib und nach Normalisierung der Hämatopoese in einer Kombinationstherapie dieser TKI mit Asciminib behandelt werden. Primäre Endpunkte sind Arzneimittelsicherheit und die MR^4-Rate nach 12 Monaten. Ziel der Studie ist, mehr Patienten in eine schnellere und tiefere Remission zu führen und damit mehr Patienten eine TFR zu ermöglichen. Geplant ist die Initiierung von 25 bis 30 Zentren für 120 Patienten. Die Studie läuft über 24 Monate und startet im Frühjahr.

PONTrack (CML Studie XII) – Saußele

Bei 20 -30% aller CML-Patienten liegt mit einem stabilen Ansprechen von > 0,1% $BCR\text{-}ABL^{IS}$ nach ELN Kriterien kein Therapieversagen vor, sie erreichen jedoch auch nach mehrjähriger TKI-Therapie keine tiefe molekulare Remission (DMR, $BCR\text{-}ABL^{IS} \leq 0{,}01$). Um auch diese Patienten in DMR zu bringen und damit die Chancen auf ein erfolgreiches TKI-Absetzen zu erhöhen, wurde die PONTrack Studie konzipiert. Eingeschlossen werden können Patienten, die nach ≥ 3 Jahren Therapie mit Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib ein Ansprechen zwischen 0,5-0,01 $BCR\text{-}ABL^{IS,}$ ohne Failure nach ELN-Kriterien erreicht haben. Die Initialdosis beträgt 30 mg Ponatinib, bei Erreichen von MR^4 kann die Dosierung auf 15 mg gesenkt, bei Nichterreichen einer DMR nach 12 Monaten auf 45 mg erhöht werden. Ziel ist ein Erreichen von ≥ MR^4 nach 2 Jahre unter Ponatinib. Zusätzlich wird die Sicherheit und Tolerabilität unter

Ponatinib, die Lebensqualität und der med.-ökonom. Nutzen einer Ponatinib-Therapie in Bezug auf Therapiefreiheit untersucht. Der Studienstart ist für das 1. Quartal 2019 geplant. Die Rekrutierungs- und Beobachtungszeit beträgt jeweils 2 Jahre. Aus 10-15 Zentren sollen 60 Patienten eingeschlossen werden.

TKI-Absetzregister (Nachfolge EURO-SKI und CMLIV) - Saußele

Frau Saußele gibt einen kurzen Überblick über die Daten der Patienten, die TKI innerhalb von Studien abgesetzt haben. Allerdings existieren nur wenige Daten über den Verlauf nach mehr als 3 Jahren. In einem TKI-Absetzregister sollen daher Studienteilnehmer der EURO-SKI-Studie, Studienpatienten der CML IV-Studie (potentielle Absetzer) sowie Patienten, die außerhalb klinischer Studien die TKI-Therapie absetzen, beobachtet werden. Studienziel ist die Dokumentation und die Analyse der Langzeitverläufe. Geplanter Studienstart ist im 2. Quartal 2019. Die Rekrutierungsphase beträgt 3 Jahre, es folgt eine 4-jährige Beobachtungszeit.

Blastenkrisenregister – Lauseker

Herr Lauseker verdeutlicht, dass die Erkenntnisse von Biologie und Prognose der Blastenkrise (BK) überholt seien. Diese stammen beispielsweise fast ausschließlich aus der Prä-TKI Ära und beziehen sich auf die frühere Definition einer BK (30% Blasten). Aufgrund der niedrigen Inzidenz der BK ist für die Gewinnung von prospektiven Daten die Einrichtung eines Europäischen BK-Registers sinnvoll. Ziel ist es, einen Überblick über Biologie, Prognose und Therapie von BK in der TKI-Ära zu erhalten und prognostische Faktoren zu identifizieren. Nach der Zustimmung der Ethikkommission wird das Register 2018 in Deutschland starten. Die Rekrutierungsdauer beträgt 3 Jahre, zusätzlich können Patienten mit BK auch retrospektiv, rückwirkend für 3 Jahre, eingeschlossen werden. Anschließend erfolgt eine 2-jährige Beobachtungszeit.

<u>Diagnostik</u>

Vergleich der diagnostischen Wertigkeit zweier qRT-PCR-Systeme des *BCR-ABL1* Monitoring im Hinblick auf CML-Absetzstudien - Spiess

In der Diagnostik verläuft die Detektion von *BCR-ABL1* Transkripten über qRT-PCR Analysen auf cDNA Ebene. Es wurden zwei RealTime PCR Systeme vorgestellt, mit denen diese Analysen möglich sind, das LightCycler System von Roche (Zweisonden-System) und das TaqMan System von Applied Biosystems/Thermo Fisher Scientific (5‘-Nucleaseassay, Einsondensystem). Im Wissenschaftlichen Labor der III. Med. Klinik in Mannheim wird die LightCycler Technologie für die Detektion seltener Transkripte mit entsprechender Plasmidstandardreihe und Primer/Sondenkombinationen eingesetzt. Für den Nachweis der Transkripte b2a2, b3a2 und e19a2 wurde die Techologie auf ein in-house Protokoll im TaqMan System umgestellt. LightCycler und TaqMan Befundung nach Einteilung der Patienten in MR Logstufen nach IS wurden im Rahmen der Methodenetablierung verglichen. Es zeigte sich beim Vergleich von 92 Patientenproben aus dem Routinediagnostikbetrieb eine erhöhte Sensitivität des TaqMan Systems durch andere Primer/Sondenkombinationen und andere PCR Kinetiken. 63 % der Proben wurden gleich befundet, bei den restlichen Proben kam es zu einer Verschiebung der Logstufe meist von MR^{5} zu $MR^{4.5}$ durch Detektion von minimalen *BCR-ABL1*

Transkriptmengen in Proben, die zuvor negativ waren. Von 128 vergleichend analysierten EURO-SKI Patientenproben gab es bei 14 unterschiedliche Einteilung der MR bei LightCycler und TaqMan. Zwei Patienten hätten im TaqMan MR^4 und damit ihr Einschlusskriterium verloren. Beide Patienten waren aus der Relapse-Gruppe. Conclusion war, dass die molekulare Diagnostik einen Mehrstufenprozess darstellt, bei dem jeder einzelne Schritt prinzipiell die Methodensensitivität beeinflussen könnte. Die klinische Relevanz der sensitiveren Detektion minimaler *BCR-ABL1* Transkriptmengen bleibt zunächst unklar und muss durch weitere Analysen fortführend untersucht werden.

Genomische PCR – Möbius

Frau Möbius berichtet über Molekulares Monitoring auf DNA-Ebene mit dem Ziel, TKI-resistente, nicht BCR-ABL-produzierende Leukämiestammzellen im Knochenmark zu erkennen und damit den Erfolg eines Therapie-Absetzens abschätzen zu können. Über das Poolen genomischer DNA verschiedener Proben eines Patienten ist das Design eines patientenspezifischen Assays für das Monitoring auf genomischer Ebene möglich. Preis und Aufwand dieses Verfahrens lassen zur Zeit jedoch leider noch keine Routinediagnostik zu.

BCR-ABL unabhängige Mutationen – Ernst

Herr Ernst stellt die Ergebnisse einer Untersuchung der Prävalenz von Zusatzmutationen zum Diagnosezeitpunkt und im Therapieverlauf dar, vor dem Hintergrund der Frage, welchen Einfluss diese auf das klinische Ansprechen haben. In einer Kohorte von 100 Patienten der TIGER-Studie wurden die vorliegenden Mutationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie 12, 24 und 36 Monate nach Therapiebeginn bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass bei circa 1/3 der CML-Patienten Zusatzmutationen vorliegen, jedoch meistens nicht mehr als eine Mutation. Sowohl Eradikation als auch Persistenz und Neuauftreten ist zu finden. Eine Assoziation mit therapeutischem Ansprechen ist möglich, konnte jedoch anhand der Ergebnisse nicht belegt werden.

Weitere Information zu den CML-Studien sowie Termine finden Sie unter www.cml-allianz.de.

Mannheim, 10. Dezember 2018

Dr. Katharina Kohlbrenner