

Studiensynopse

Studie CALGB 10603 / CTSU C10603 / CPKC412A2301

Eine randomisierte, doppelt blinde Phase III Studie einer Induktions- (Daunorubicin/Cytosinarabinosid) und Konsolidierungs- (Hochdosis-Cytosinarabinosid) Therapie + Midostaurin (PKC412) oder Placebo in Patienten mit neu diagnostizierter FLT3 mutierter AML, die jünger als 60 Jahre sind

EUDRACT Nummer : 2006-006852-37

Einleitung

AML

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist charakterisiert durch eine deregulierte Proliferation myeloischer Zellen im Knochenmark sowie durch einen Differenzierungsblock myeloischer Zellen auf einer Vorläuferstufe. Daraus ergibt sich eine ineffektive Hämatopoese (Granulopenie, Thrombopenie und/oder Anämie).

Die jährliche Inzidenz der AML beträgt etwa 2,5 Fälle pro 100.000 Einwohner, nimmt mit zunehmendem Alter zu und erreicht ein Maximum nach dem 65. Lebensjahr mit 12,5 Fällen pro 100.000 Einwohner. Trotz Fortschritten in den therapeutischen Konzepten, beträgt die Überlebensrate bei Patienten unter 60 Jahren nur ca. 40%.

Rationale

Die Blasten von 35% aller AML Patienten weisen Mutationen im *FLT3* (FMS-like Tyrosinkinase 3) Gen auf Chromosom 13q12 auf. Sowohl ITD-Mutationen in der Juxtamembrandomäne als auch TKD-Mutationen in der Aktivierungsschleife der Zweiten Tyrosinkinasedomäne der FLT3 führen zu einer konstitutiven Aktivierung der FLT3-Kinase, die von pathophysiologischer Relevanz ist.

ITD Mutationen in FLT3 werden als prognostisch ungünstig eingestuft. So weisen Patienten unter 60 Jahren mit einer großen Anzahl an leukämischen Zellen mit ITD-Mutation trotz vergleichbarer kompletter Ansprechraten nach Standard Induktions- (Anthrazyklin + Cytarabin) und Konsolidierungstherapie (Hoch-Dosis Cytarabin, HiDAC), eine höhere Rückfallrate (relapse rate), ein schlechteres krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS), ein schlechteres ereignisfreies Überleben (event free survival, EFS) und ein schlechteres Gesamtüberleben (overall survival, OS) nach 5 Jahren auf.

Die zusätzliche Gabe einer zielgerichteten Substanz wie Midostaurin könnte bei Patienten, die eine mutante Variante der FLT3-Kinase exprimieren, von entscheidender therapeutischer Bedeutung sein. Es könnte dadurch gelingen, die besonders aggressiven leukämischen Klone zu eliminieren.

Midostaurin/PKC412

Midostaurin (PKC412) ist ein oral verabreichtes Staurosporin-Derivat, das in der Lage ist, verschiedene Tyrosinkinasen (z. B. FLT3, VEGFR-1, c-kit, H- und K-ras, MDR) zu hemmen.

Die Substanz wurde in über 400 Patienten mit soliden Tumoren oder malignen hämatologischen Erkrankungen untersucht. Zwei Studien wurden bereits innerhalb der Indikation AML durchgeführt (CPKC412A2104 und CPKC412A2106).

Sowohl in präklinischen *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen als auch in klinischen Studien war Midostaurin in der Lage mutante Varianten der FLT3 (FMS-like Tyrosinkinase) zu hemmen. Dabei lagen Interne Tandemduplikationen (ITDs) in der Juxtamembrandomäne oder Punktmutationen in der Tyrosinkinasedomäne (TKD) von FLT3 vor. Midostaurin ist aber auch in der Lage die wildtypische Form der FLT3 zu inhibieren.

Das Design der vorliegenden Studie 2301 basiert vor allem auf Erfahrungen aus der Phase IB-Studie CPKC412A2106. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Midostaurin eine akzeptable Verträglichkeit aufweist, wenn zweimal täglich davon 50 mg oral verabreicht werden. In den 40 evaluierten Patienten waren die häufigsten nicht-hämatologischen Grad 3-4 Toxizitäten: Transiente Glucoseerhöhung (16%), Erhöhung AST (16%), Erhöhung ALT (11%), Erhöhung Bilirubin (11%), erniedrigte Kalium- (21%), Phosphat- (11%) und Calciumkonzentrationen (11%). Übelkeit, Erbrechen oder Pleuralergüsse der Stärkegrade 3-4 traten nicht auf.

Die am häufigsten gemeldeten Unerwünschten Ereignisse, die mit der Einnahme von Midostaurin im Zusammenhang stehen könnten sind Durchfall, Erbrechen und Müdigkeit (Fatigue).

Schwere Unerwünschte Ereignisse, die mit der Einnahme von Midostaurin im Zusammenhang stehen könnten sind Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Anämie, Leukopenie, Erhöhung der Lebertransaminasen und Lungenödeme.

In der Studie 2106 erreichten 12/13 Patienten mit FLT3-Mutation (92%) und 20/26 Patienten ohne FLT3-Mutation (77%) ein vollständiges Ansprechen (complete response, CR).

Im menschlichen Körper wird Midostaurin durch CYP3A4 stark metabolisiert. Die zwei Hauptabbauprodukte sind CGP52421 und CGP62221. Der Großteil der Abbauprodukte wird über den Fäzes ausgeschieden. Medikamente, die als potente Inhibitoren von CYP3A4 wirken, könnten eine medikamentöse Interaktion mit Midostaurin zur Folge haben.

Studienziele

Primäres Studienziel

Untersuchung, ob das Hinzufügen von Midostaurin/PKC412 während einer Daunorubicin/Cytarabin Induktions-, einer Hochdosis Cytarabin Konsolidierungs- und einer Erhaltungstherapie das Gesamtüberleben (OS) in AML-Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD Mutation verbessert.

Sekundäre Studienziele

- Vergleich der CR-Rate zwischen den Behandlungsarmen (Midostaurin vs. Placebo)
- Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) zwischen den Behandlungsarmen
- Vergleich des DFS zwischen den Behandlungsarmen
- Vergleich des DFS ein Jahr nach der Beendigung der Erhaltungstherapie zwischen den Behandlungsarmen
- Untersuchung der Toxizität der experimentellen Kombinationstherapie (Standard-Chemotherapie + Midostaurin)
- Beschreibung der Zusammenhänge zwischen Behandlungsergebnis und patientenspezifischen Charakteristika wie z.B. Alter, Performancestatus, Anzahl weißer Blutkörperchen (WBC), Morphologie, Cytogenetik, molekularen und pharmakodynamischen Eigenschaften
- Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Midostaurin und seinen zwei bedeutendsten Metaboliten, CGP52421 und CGP62221. Der Zusammenhang zwischen der pharmakokinetischen Sättigung und dem FLT3 Status, dem OS, dem EFS und dem klinischen Ansprechen wird untersucht.

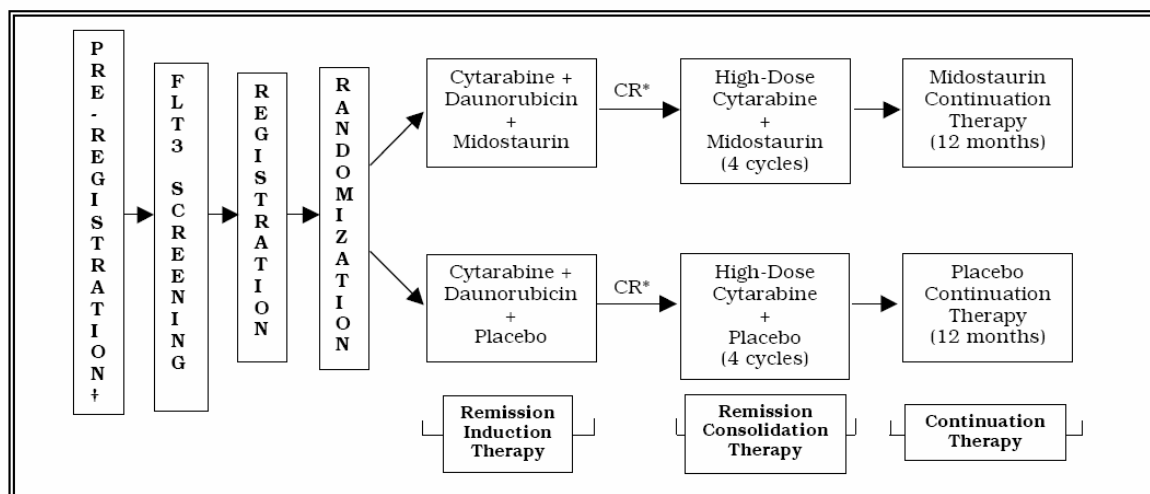
Studiendesign

Die Randomisierung der Patienten in einen der beiden Behandlungsarme, Midostaurin/PKC412 oder Placebo, findet nach der Bestätigung der FLT3-Mutation (innerhalb von 48h) und der erfolgten Registrierung des Patienten, aber vor dem Beginn der chemotherapeutischen Behandlung statt.

Die einmal erfolgte Randomisierung in die Gruppen Midostaurin/PKC412 oder Placebo wird während der gesamten Studiendauer aufrecht erhalten.

Das Studiendesign beinhaltet eine Induktions-Phase (1-2 Zyklen), eine Konsolidierungs-Phase (4 Zyklen) und eine Erhaltungsphase (so lange die CR anhält, maximal jedoch 12 Zyklen; siehe Abb. 1).

Abbildung 1. Studiendesign



† Screening for FLT3 mutation and ITD allelic ratio for stratification will be performed with a 48-hour turn around. North American patients will be screened at The Ohio State University Medical Center. Screening for European and Brazilian sites will be performed by centralized laboratories in each region. Pending results of FLT3 mutation status, patients may receive hydroxyurea for as long as 5 days prior to registration/randomization. Only patients with FLT3 TKD and ITD mutations will be registered and randomized to treatment on CALGB 10603. FLT3^{WT} patients will not be eligible for enrollment on this study.

* If CR is not achieved, a second remission induction cycle of therapy may be administered (see Section 8.3).

Während der Induktionsphase (1-2 Zyklen) werden Daunorubicin (60 mg/m²/Tag IV; an den Tagen 1-3), Cytarabin (200 mg/m²/Tag IV; an den Tagen 1-7 [168 Stunden Infusion]) und Midostaurin/PKC412 bzw. Placebo (jeweils 2x 50 mg/Tag oral; an den Tagen 8-21) verabreicht.

Patienten mit CR nach dem ersten oder zweiten Induktionszyklus treten in die Konsolidierungsphase ein, Patienten ohne CR treten aus der Protokollbehandlung aus, das Überleben wird aber weiter verfolgt.

Während der Konsolidierungs-Phase (4 Zyklen) werden Hochdosis-Cytarabin (3000 mg/m²/Tag IV über 3 Stunden alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5) und Midostaurin/PKC412 bzw. Placebo (jeweils 2x 50 mg/Tag oral; an den Tagen 8-21) verabreicht.

Patienten, die nach der Konsolidierungsphase noch eine CR aufweisen, treten in die Erhaltungsphase (12 Monate bzw. bis zum Auftreten eines Relapse) ein.

Vor dem Beginn der Midostaurin/Placebo-Erhaltungstherapie, sollten alle signifikanten akuten Toxizitäten, die auf der Konsolidierungstherapie basieren, auf < Grad 2 abgeklungen sein. Der Mindestabstand zwischen der letzten Midostaurin/Placebo-Gabe der Konsolidierungsphase und dem Beginn der Erhaltungstherapie beträgt 14 Tage.

Während der Erhaltungsphase werden an den Tagen 1-14 der 28-tägigen Zyklen jeweils 2x 50 mg Midostaurin/PKC412 oder Placebo oral verabreicht.

Einschlusskriterien

- Eindeutige Diagnose einer AML (> 20% Blasten im Knochenmark laut WHO Klassifikation)
- Dokumentierte FLT3 Mutation (ITD oder Punktmutation), die von einem der im Protokoll genannten validierten FLT3 Screening-Labore bestätigt wurde
- Alter: ≥ 18 und < 60 Jahre
- Patientinnen, die die Menarche erreicht haben und sexuell aktiv sind, müssen eine Doppel-Barrieren-Kontrazeption anwenden oder sich einer klinisch dokumentierten Hysterektomie und/oder Ovariectomie oder Tubenligation unterzogen haben oder für mindestens 24 Monate postmenopausal sein. Orale Verhütungsmethoden werden in dieser Studie als nicht effektiv eingestuft, da die Möglichkeit einer Medikamenteninteraktion mit Midostaurin/PKC412 besteht. Sexuell aktive und zeugungsfähige Männer müssen Kondome während der gesamten Studienzeit und für weitere 12 Wochen nach Beendigung der Studie zur Verhütung verwenden.
- Patienten mit MDS-Vorgeschichte dürfen in diese Studie eingeschlossen werden, so lange sie nicht mit zytotoxischen Therapien (z.B. Azacytidin oder Decitabine) behandelt wurden.
- Schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärungsgespräch.

Ausschlusskriterien

- M3 (Akute Promyelozyten- Leukämie)
- Vorhergehende Chemotherapie zur Behandlung von Leukämien und Myelodysplasien mit folgenden Ausnahmen:
 - Leukopherese im Notfall
 - Notfallbehandlung ≤ 5 Tage mit Hydroxyharnstoff aufgrund einer Hyperleukocytose
 - Kraniale Radiotherapie zur Behandlung einer ZNS Leukostase (nur eine Dosis erlaubt)
 - Behandlung mit Wachstumsfaktoren/Cytokinen
- Patienten, die eine Therapie-bedingte AML aufgrund einer vorhergehenden Radiotherapie oder aufgrund einer Chemotherapie gegen eine andere Krebsart entwickelt haben
- Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz
- Bilirubin $< 2,5 \times$ ULN
- Schwangerschaft und Stillzeit

Prüfmedikation

Die Studienmedikation Midostaurin/PKC412 und Placebo werden als 25 mg Weichgelatine kapseln zur Verfügung gestellt. Jeweils 8 dieser Kapseln sind in einem Blister kindersicher verpackt. Jedes Medikationspäckchen (194 mm x 122 mm x 65 mm) enthält 8 dieser Blister und somit 64 Kapseln. Die Päckchen für Midostaurin bzw. Placebo sind identisch.

Die Prüfmedikation sollte gekühlt ($2^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$) und lichtgeschützt aufbewahrt werden. Bei der Öffnung der Blister kann es zur Entwicklung eines stechenden Geruchs kommen. Dieser ist auf die Bildung von Ethyl-Thioglycolat zurückzuführen, das durch

eine Reaktion des Ethanol der Kapseln mit dem Temperaturstabilisator in der Verpackungsfolie entstehen kann. Durch diese Reaktion wird die Aktivität der Kapseln nicht beeinträchtigt und der Geruch sollte mit der Zeit abnehmen.

Behandlungsdosis

Midostaurin bzw. Placebo wird zweimal täglich (morgens und abends) oral verabreicht. Die Dosis/Einnahme beträgt 50 mg. Die Einnahme sollte zeitgleich mit dem Verzehr einer Mahlzeit und der Flüssigkeitsaufnahme von einem Glas Wasser (ca. 240 ml) erfolgen.

Somit beträgt die tägliche Gesamtdosis 100 mg Midostaurin bzw. Placebo, was insgesamt 4 Kapseln (2 pro Einnahmezeitpunkt) entspricht.

Die täglichen Medikamenteneinnahmen sollten möglichst immer zur selben Tageszeit erfolgen. Zwischen der morgendlichen und abendlichen Einnahme sollte ein Zeitraum von ca. 12 Stunden liegen.

Visitschema

Pre-Study Testing Intervals

To be completed within 16 DAYS before registration:

- All bloodwork
- History and physical
- Chest X-ray

To be completed within 42 DAYS before registration:

- Any baseline exams used for screening, i.e., EKG, LVEF, or MUGA

Tests & Observations	Prior to Study	During Induction Therapy	Prior to Each Consol. Cycle	During Consol. Therapy	Prior to Each Contin. Cycle	During Contin. Therapy	Post-Treatment Follow-up*
History and Progress Notes	X	A	X	A	X	Monthly	X
Physical Examination	X	A	X	A	X	Monthly	X
Height	X						
Weight/Body Surface Area**	X		X		X		
Performance Status	X		X	A	X	Monthly	
Drug Toxicity Assessment		A	X	Weekly	X	Monthly	X
Laboratory Studies							
CBC, Differential, Platelets	X	A	X	A	X	A	X
BUN, Creatinine, Electrolytes	X	B	X	B	X	Monthly	PRN
ALT/AST, Alk. Phos.	X	B	X	B	X	Monthly	PRN
Bilirubin	X	F	X	F	X	Monthly	PRN
Uric acid, Ca ⁺⁺ , Glucose, Mg	X	B		B		Monthly	PRN
Total Protein, Albumin	X	B				Monthly	PRN
PT (INR), PTT, Fibrinogen	X	B					PRN
Urinalysis	X						PRN
Thyroid Function Tests (T4 & TSH)	X,I						
EKG (QTc interval)	X	J		J		J	
LVEF (MUGA or ECHO)	X						
U-HCG or serum HCG	H	H					
Staging							
Chest x-ray, PA & Lateral	X						
Bone Marrow Asp†	X	Day 21	G		C	D	E
Cytogenetics†	X		†				†
Central Morphology Review			G				

-
- * At least every 2 months for years 1 and 2, then q 3 months for years 3 and 4, then yearly for a maximum of ten years from study entry, or at relapse, whichever occurs first.
 - ** Chemotherapy doses need not be changed unless the calculated dose changes by $\geq 10\%$.
 - † A bone marrow biopsy is required for response assessment in the event of a dry tap or an aspiration that is inadequate for interpretation.
 - ‡ **Prior to initiation of therapy, at time of achievement of CR (if diagnostic specimen is abnormal), and at time of relapse.** See Section 6.3 for cooperative group cytogenetic submission requirements.
 - A At least twice weekly during remission induction therapy, once weekly during consolidation therapy, and every other week during post-consolidation midostaurin monotherapy.
 - B At least weekly during induction and consolidation therapy.
 - C Prior to first continuation therapy only.
 - D Q 4 months
 - E Q 4 months x 2 years, then when clinically appropriate, and at relapse. In consenting patients, ancillary samples will be obtained from patients for DNA sequencing.
 - F Daily during daunorubicin administration; dose to be adjusted according to bilirubin level as per Section 9.2.
 - G Prior to first consolidation to establish complete remission.
 - H Women of childbearing potential must have a negative serum or urine pregnancy test with a sensitivity of at least 50 mIU/mL within 16 days prior to registration.
 - I To be obtained at baseline, one month from registration, six months from registration, twelve months from registration, 30 days post-completion of midostaurin/placebo continuation, 30 days post-withdrawal from treatment study, or PRN
 - J Days 1, 3, and 14 of midostaurin/placebo during each cycle of induction and consolidation (i.e., days 8, 10, and 21 of induction and consolidation), and days 1, 3, and 14 of midostaurin/placebo in every other cycle during continuation therapy.

Abbreviations:

LVEF = left ventricular ejection fraction by multigated (MUGA) scan or echocardiogram (ECHO)

U-HCG = urinary human chorionic gonadotropin

Primäre Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben (overall survival, OS) in der AML-Patientenpopulation mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD Mutation. Die OS Zeit ist der Zeitraum von der Registrierung eines Patienten in der Studie bis zum Zeitpunkt seines Todes, unabhängig davon, wodurch dieser Tod herbeigeführt wird.

Kriterien, die das Ansprechen auf die Therapie, das Fortschreiten der Krankheit und den Relapse definieren

Diese Kriterien finden Sie im Originalprotokoll der Studie CALGB10603/CTSU C10603/CPKC412A2301 unter Punkt 12.0 auf Seite 63 ff..

Patientenzahl und statistische Power

Es wird erwartet, dass weltweit pro Jahr etwa 300 AML-Patienten mit FLT3 Mutation in die Studie eingeschlossen werden. Basierend auf der vorhandenen Datenlage wird erwartet, dass das mediane Gesamtüberleben (OS) im Placebo-Arm 15 Monate und im Midostaurin/PKC412-Arm 21 Monate betragen wird.

Unter diesen Umständen und unter Berücksichtigung einer Rekrutierungsperiode von 1,7 Jahren (20,5 Monate) und einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren (24 Monate) wird bei einer intent-to-treat (ITT) Analyse ($\alpha = 0.025$, einseitig) des primären Endpunktes OS eine Power von 0.9 erreicht.

Das Studiendesign sieht insgesamt den Einschluss von 514 AML-Patienten mit FLT3-ITD oder FLT3-TKD Mutation vor, so dass 374 OS Ereignisse erzielt werden sollten.