

# DasaHIT-Studie

(Dasatinib Holiday for Improved Tolerability)

Behandlungsoptimierung für Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) mit Behandlung der natürlichen Krankheit (1. Linie) und Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber alternativen Abl-Kinase Hemmern (≥2. Linie)

## SYNOPSIS

### Rationale und Hintergrund

Dasatinib ist in Europa zugelassen für:

- Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia Chromosom positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase
- Chronische, akzelerierte oder fortgeschrittene Phase der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber vorausgehender Therapie mit Imatinib
- Ph+ akute lymphatische Leukämie (ALL) und CML in Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber vorausgehenden Therapien

Verglichen mit Imatinib spricht Dasatinib bei CML schneller und besser an. Dasatinib ist bekannt für seine spezifischen Nebenwirkungen (Flüssigkeitsretention, Ödeme, Pleuraerguss und hämatologische Toxizität), daher sind Dosisverringerungen oder Behandlungspausen notwendig. Die genannten Nebenwirkungen treten besonders in den ersten zwei Jahren der Behandlung auf. Eine randomisierte Studie zur Dosisoptimierung zwischen QD Dosierung vs. BID Dosierung konnte keine Unterlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil nachweisen. In einer Pilotstudie, in der Nebenwirkungen von Patienten nach Dasatinib-Einnahme untersucht wurden, erlaubte eine festgelegte Dasatinib-Pausierung ein besseres Nebenwirkungsmanagement ohne Verminderung der Wirksamkeit der Behandlung. Bei Patienten die bisher kein akzeptables Ansprechen auf die Standardbehandlung zeigten, konnte durch die alternative Dasatinib-Pausierung das Ansprechen deutlich verbessert werden. Die biologische Erklärung für eine Dosierung mit Pausen ist, dass Dasatinib bereits nach kurzen Behandlungszeiten einen erhöhten Zelltod von CML-Zellen bewirkt. Dieser effektive Zelltod übertrifft die Abtötungsrate nach Behandlung mit Imatinib *in vitro*. Zusammenfassend weisen die berichteten präklinischen und klinischen Befunde darauf hin, dass die Wirksamkeit einen adäquaten Dasatinib Cmax erfordert, während ein niedriger Cmin (fünf Halbwertszeiten zwischen den Dosen) weder die Wirksamkeit beeinflussen noch eine Resistenz auslösen. Es ist zu erwarten, dass ein Absetzen an Wochenenden eine bessere Verträglichkeit und somit eine höhere Compliance der Patienten zu Folge hat. Wir vermuten, dass eine Dasatinib-Einnahme mit Absetzen an den Wochenenden (5x100mg+2x0mg pro Woche), verglichen mit der regulären Dosis (7x100mg pro Woche) die klinisch signifikanten Nebenwirkungen, die in den ersten zwei Jahren der Behandlung auftreten (z. B. Flüssigkeitsretention, hämatologische Toxizität, Skelettmuskelschmerzen), um 20% reduzieren kann. Wir nehmen weiter an, dass die Behandlung mit der Dasatinib-Pausierung (5x100mg+2x0mg) gegenüber der regulären Dasatinib Dosis (7x100mg pro Woche) in Bezug auf das Erreichen der empfohlenen Höhe des Ansprechens des Europäischen LeukemiaNet (ELN) innerhalb der ersten 24 Monate nicht unterlegen ist.

### Forschungsziele

Die zwei primären Ziele dieser Studie sind:

- Der kumulative Toxicity-Score nach zwei Jahren Dasatinib-Behandlung. Die Bestimmung der Toxizität erfolgt unter Berücksichtigung des Auftretens von AEs mit Grad 2-4 und die kumulative Gewichtung von AEs von speziellem Interesse (AESIs) Die folgenden AESI sind für den kumulativen Toxicity-Score von Interesse:
  - 1) Pleuraerguss
  - 2) Flüssigkeitsretention, andere (Ödeme, Perikarderguss, pulmonale arterielle Hypertension, kongestive Herzinsuffizienz, Lungenödeme)
  - 3) Hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie)
  - 4) Andere (Skelettmuskelschmerz, Hautausschlag, gastrointestinale Nebenwirkungen [Übelkeit, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Erbrechen])

- Rate des molekularen Ansprechens (major molecular response -MMR) anhand von BCR-ABL<sup>IS</sup>-Kontrolle nach 24 Monaten, um eine Unterlegenheit gegenüber der Testkohorte auszuschließen.

Sekundäre Ziele dieser Studie sind:

- Rate des molekularen Ansprechens (MMR) anhand von BCR-ABL<sup>IS</sup> nach 6 und 12 Monaten. Speziell wird die Rate von Patienten mit < 1% BCR-ABL<sup>IS</sup> nach 6 Monaten, und die MMR-Rate nach 12 Monaten untersucht.
- Bewertung der Lebensqualität (EORTC Fragebogen zur Lebensqualität (QLQ C30) Version 3, CML-Modul (QLQ-CML24), Krebsbezogenes Ermüdungsmodul (QLQ-FA13))

## Studiendesign

Dies ist eine multizentrische, prospektive, unverblindete Phase III-Studie von CML-Patienten in der chronischen Phase, die mit 2 verschiedenen Einnahmeplänen von Dasatinib behandelt werden. Die Studie wird in Deutschland durchgeführt.

Patienten werden nach dem Studienprotokoll nach einer Randomisierung nach folgendem Schema behandelt:

- Standardarm: 100mg Dasatinib, tägliche Dosis (QD) (7x100)
- Studienarm: 100mg Dasatinib (QD) nur wochentags(1-5) (5x100+2x0)

Die Randomisierung erfolgt bei Einschluss in die Studie. Die Patienten werden eingeteilt nach der Behandlungslinie (1. Linie oder  $\geq 2$ . Linie), um eine ausgeglichene Behandlungsverteilung zu gewährleisten. Etwa 306 Patienten werden an der Studie teilnehmen.

## Population

Etwa 60 hämatologische Behandlungszentren in Deutschland welche erwachsene CML-Patienten behandeln, werden für die Teilnahme an dieser Studie ausgewählt. Die zu erwartende Patientenzahl, die den primären Endpunkt der Studie erreichen soll, ist 306. Diese Zahl enthält eine Abbruchquote von 10%.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit CML in der chronischen Phase, entweder neu diagnostiziert oder intolerant oder resistent gegenüber vorausgehenden Therapien mit weiteren TKI (ausgenommen Dasatinib).

CML Patienten, die eine Behandlung mit Dasatinib beginnen, werden prospektiv identifiziert und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Sie sollten folgende Kriterien erfüllen:

### Einschlusskriterien:

- Männliche oder weibliche Patienten mit der Diagnose CP-CML mit zytogenetischer Bestätigung von Ph+ Chromosom [t(9;22)(q34;q11)].
- Ph negative Fälle oder Patienten mit verschiedenen Translokationen, die BCR-ABL positiv in multiplex PCR<sup>4</sup> sind, werden auch als geeignet angesehen.
- ECOG Performance Status  $\leq 2$ .
- Alter  $\geq 18$  Jahre (keine Altersbegrenzung nach oben)
- Serumgehalt von Kalium, totaler Kalziumgehalt innerhalb der normalen Grenzen ( $\geq$ LLN [lower limit of normal] und  $\leq$ ULN [upper limit of normal]). Korrektur der Elektrolyte mit Supplementen ist erlaubt, um die Einschlusskriterien zu erfüllen.
- AST und ALT  $\leq 2.5 \times$  ULN oder  $5.0 \times$  ULN, wenn die Leukämie in Betracht gezogen wird
- Alkaline Phosphatase  $\leq 2.5 \times$  ULN (abgesehen von abweichenden Werten aufgrund der Leukämie)
- Total Bilirubin  $\leq 1.5 \times$  ULN, außer bei bekanntem Gilbert Syndrom
- Serum Kreatinin  $\leq 2 \times$  ULN
- Schriftliche Einverständniserklärung zu allen die Studie betreffenden Abläufen/Maßnahmen

### Für Patienten in 1. Behandlung

- Vorbehandlung mit Hydroxyurea für <6 Monate und Imatinib oder Dasatinib bis zu einer Dauer von bis zu 4 Wochen ist erlaubt

### Für Patienten $\geq 2$ . Linie

- Patienten, deren Behandlung nach 2013 ELN Kriterien erfolglos blieb oder bei denen eine Intoleranz nach vorheriger Behandlung mit anderen TKI's als Dasatinib (Imatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib) festgestellt wurde.

## Ausschlusskriterien

- Frühere allogene Stammzelltransplantation (AlloSCT)
- Bekannte Beeinträchtigungen der Herzfunktion, wie eine der aufgeführten:
  - Angeborenes langes QT Syndrome
  - Vorgeschichte oder gegenwärtige Präsenz von klinisch signifikanten ventrikulärer Tachyarrhythmie oder Vorhofflimmern
  - QTc >450 msec nach EKG-Auswertung
  - Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Therapiebeginn
- Andere klinisch signifikante Herzerkrankungen (z.B. instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz)
- Akute oder chronische virale Hepatitis mit moderater oder schwerer hepatischer Schwäche/ Beeinträchtigung (Child-Pugh Score >6), auch unter Kontrolle
- Andere gleichzeitige, unkontrollierte medizinische Gegebenheiten (z.B., aktive oder unkontrollierte Infektionen, akute oder chronische Leber- und Nierenerkrankungen), die ein unzulässiges Sicherheitsrisiko hervorrufen könnten oder die Compliance mit dem Protokoll gefährden
- Beeinträchtigte gastrointestinale Funktion oder eine Erkrankung, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen (z.B. Erkrankung der Schleimhäute, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Malabsorptionssyndrom, Dünndarmresektion oder Magenbypass-Operation)
- Begleitmedikationen, die bekannt sind, starke Induzierer oder Hemmer des CYP450 Isoenzym CYP3A4 zu sein
- Patienten, die sich großen Operationen innerhalb der letzten ≤2 Wochen vor Studienbeginn unterzogen haben oder die sich noch nicht von Nebenwirkungen solcher Therapien erholt haben
- Schwangere oder stillende Patientinnen, oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichende Verhütungsmethode. Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist, müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung von Dasatinib nachweisen. Frauen in der Postmenopause müssen ihre letzte Regelblutung vor ≥ 12 Monaten gehabt haben, um eine Schwangerschaft ausschließen zu können. Männliche und weibliche Patienten müssen sich einverstanden erklären, eine wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Studienteilnahme sowie bis zu 3 Monaten nach Absetzen der Studienmedikation anzuwenden.
- Bekannte HIV-Diagnose (HIV-Tests sind nicht vorgeschrieben)
- Aktive Autoimmun-Erkrankungen, inklusive Autoimmunhepatitis
- Bekannte, schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen auf Dasatinib
- Patienten mit Geschichte einer anderen primären malignen Krankheit, die aktuell klinisch signifikant oder aktuell einen aktiven Eingriff erfordert
- Patienten, die das Protokoll nicht einhalten wollen oder können.

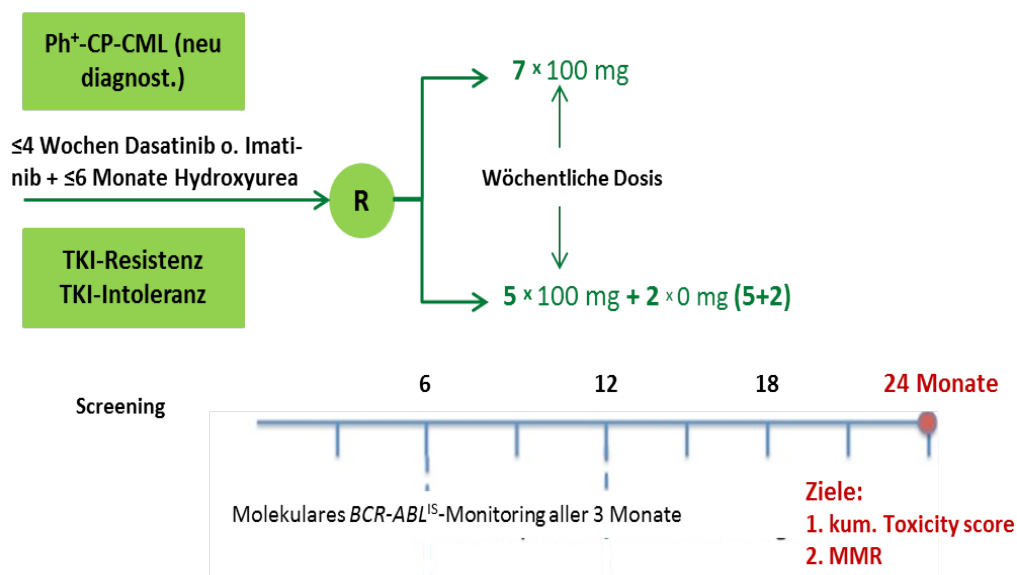


Abb. 1: Studiendesign