

Öffentlicher Titel	Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des Antikörpers FLYSYN bei erwachsenen Patienten mit MRD-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML)
Wissenschaftl. Titel	Erstanwendungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des Fc-optimierten FLT3-Antikörpers FLYSYN bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit minimaler Resterkrankung
Kurztitel	FLYSYN-101
Studiennummer KN/ELN	LN_NN_2017_613
Studiengruppe	NN
Studienart	multizentrisch, einarmig, prospektiv, offen
Studienphase	Phase I/II
Erkrankung	Akute myeloische Leukämie (AML) - AML alle außer FAB M3
Leukämienstadium	MRD positiv
Molekularer Marker	NPM1 FLT3
Ziele	<ul style="list-style-type: none"> - Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung der Sicherheit und der präliminären Wirksamkeit von FLYSYN als Monotherapie bei Erwachsenen mit NPM1 positiver AML, die nicht für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen und die sich im Stadium einer kompletten Remission (CR) mit molekularem Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) befinden.
Haupt- und Nebenzielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit und Grad unerwünschter Ereignisse (UE) gemäß CTCAE V 4.03 bis 28 Tage nach Behandlung (Hauptzielkriterium) - Häufigkeit und Grad unerwünschter Ereignisse (UE) gemäß CTCAE V 4.03 bis 180 Tage nach Behandlung - Pharmakokinetik und Pharmakodynamik - Immunogenität von FLYSYN; basierend auf einer absoluten (Anzahl und Prozentsatz von Patienten mit HAMA/HAHA) als auch semi-quantitativen (HAMA/HAHA-Konzentrationsbestimmung bei positiv bestätigten Proben) Feststellung der Immunogenität. - Absolute und prozentuale Abweichung vom Basiswert der B-, T- und NK-Zellpopulation und deren Aktivierung - Absolute Abweichungen vom Basiswert der Laborparameter - Abweichungen bei Zytokinen vom Basiswert - Ansprechrate, die als MRD-Negativität oder Reduktion von mindestens einer log-Stufe definiert ist - Absolute Abweichung vom Basiswert der allgemeinen Lebensqualität (Bewertung gemäß EORTC QLQ C-30) - Dauer des Ansprechens; Zeitraum bis zu einer MRD-Progression (logarithmische Stufen); Zeitspanne bis zum Rezidiv
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 18 Jahre, keine obere Altersbegrenzung - Diagnose einer AML mit NPM1-Mutation entsprechend der WHO-Kriterien - Bestätigte FLT3 Expression auf leukämischen Zellen - Bekannter Mutationsstatus von FLT3 (FLT3-ITD, FLT3-TKD, FLT3-Wildtyp) - Hämatologisch komplette Remission (ANC-Zahl $> 1000/\mu\text{L}$, Thrombozyten $> 100000/\mu\text{L}$), jedoch MRD-Positivität nach jeglicher Therapie mit Ausnahme einer allogenen Stammzelltransplantation - Lebenserwartung > 3 Monate - Performance Status ≤ 2 nach ECOG

- Einverständnis für den Erhalt von Bluttransfusionen
- Zustimmung zum Studienprotokoll; Fähigkeit, dem Studienablauf über die gesamte Studiendauer zu folgen
- Einverständnis zur Durchführung wiederholter Schwangerschaftstests (Serum oder Urin) bei Frauen im gebärfähigen Alter, Testergebnis negativ
- Zuverlässige Kontrazeption über den gesamten Studienzeitraum, sowie 6 Monate nach Beendigung der Studienbehandlung
- Sofern nicht ein vollständiger Verzicht auf sexuellen Geschlechtsverkehr praktiziert wird, müssen sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter adäquate Verhütungsmethoden anwenden
- Männer (inkl. nach Vasektomie): Sichere Verhütungsmethode (mechanische Barriere) während der gesamten Studiendauer und für weitere 6 Monate nach Antikörpergabe bei Geschlechtsverkehr mit Frauen im gebärfähigen Alter
- Alle Patienten müssen: (a) verstanden haben, dass das Prüfpräparat möglicherweise ein teratogenes Risiko trägt. (b) über eine Schwangerschaftsvorbeugung und dem Risiko einer Auswirkung auf den Fötus informiert worden sein. (c) in der Lage sein, allen Studien bedingten Vorgängen, der Prüfpräparategabe und den Untersuchungen nachzukommen

Ausschlusskriterien

- Patienten, bei denen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation vorgesehen ist (geeigneter Spender ist verfügbar; Einverständniserklärung des Patienten ist abgegeben)
- Schwangere oder stillende Frauen
- > 5% Blasten im Knochenmark oder extramedulläre Erkrankung
- Vorhergehende Behandlung mit monoklonalen Antikörpern innerhalb der letzten 3 Monate vor Behandlung mit FLYSYN oder andere bekannte Immunglobulin-Unverträglichkeiten.
- HIV, akute HBV, HCV oder Hepatitis A-Infektion
- Keine Einverständniserklärung zur Registrierung, Speicherung und Bearbeitung individueller Krankheitsmerkmale und –verläufe, sowie einer Information des Hausarztes und/oder anderer an der Behandlung beteiligter Ärzte über die Studienteilnahme
- Kein Einverständnis zur Lagerung biologischer Proben
- Medizinische/psychiatrische Auffälligkeiten oder Laborabnormalitäten, die der Einhaltung der Studienanforderungen entgegen stehen, das mit der Studienteilnahme verbundene oder bei Prüfpräparategabe vorhandene Risiko erhöhen oder die Auswertung der Studienergebnisse stören, sowie aufgrund der Beurteilung durch den Studienleiter, dass der Patient für die Studienteilnahme ungeeignet ist.
- Vorangegangene Krebserkrankungen -außer AML/Myelodysplasie (MDS)-; sofern der Patient (i) nicht ≥ 2 Jahre rezidivfrei gewesen ist; (ii) Ausnahmen: Basalzellkarzinome der Haut (Basaliome), Carcinoma in situ (Oberflächenkarzinom) des Gebärmutterhalses oder der Brust, histologischer Zufallsbefund des Prostatakrebs (TNM Stadium T1a oder T1b)
- Einnahme von "Prohibited Medications" innerhalb 14 Tage vor der ersten Gabe des Prüfpräparats
- Unkontrollierte Infektion, z.B. fortschreitende Infektion auch bei adäquater antimikrobieller/ antimykotischer/ antiviraler Behandlung
- Andauernde Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat oder Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 14 Tage vor dem Screening
- Behandlung mit einem immunsuppressiven Wirkstoff

- Systemische Erkrankungen (kardiovaskulär, renal, hepatisch etc.), die einer Studienteilnahme entgegen stehen (z.B. Kreatinin > 1,5 x über dem oberen Normalwert; Bilirubin, AST oder AP > 2,5 x über dem oberen Normalwert; Herzinsuffizienz NYHA III/IV; schwerwiegende obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung

Alter	>= 18 Jahre
Status	Aktiv
Beginn der Rekrutierung	15.02.2017
Fallzahl	28
Studienleiter/in	Salih, Prof. Dr. med., Helmut R. Klinische Kooperationsseinheit Translationale Immunologie Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Partnerstandort Tuebingen Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums Tübingen Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen Tel: +49 (0)7071 29-83275 Fax: +49 (0)7071 29-4391 E-Mail: helmut.salih@med.uni-tuebingen.de
Kontaktperson f. wissenschaftl. Anfragen (WHO)	Salih, Prof. Dr. med., Helmut R. Klinische Kooperationsseinheit Translationale Immunologie Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Partnerstandort Tuebingen Medizinische Klinik II des Universitätsklinikums Tübingen Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen Tel: +49 (0)7071 29-83275 Fax: +49 (0)7071 29-4391 E-Mail: helmut.salih@med.uni-tuebingen.de
Ansprechpartner	Studienleiter Salih, Prof. Dr. med., Helmut R. Tel: +49 (0)7071 29-83275 Fax: +49 (0)7071 29-4391 E-Mail: helmut.salih@med.uni-tuebingen.de Kontaktperson für wissenschaftliche Anfragen Organisatorische Anfragen Dörfel, Dr. med., Daniela Tel: +49 (0)7071 29-87305 Fax: +49 (0)7071 29-25108 E-Mail: daniela.doerfel@med.uni-tuebingen.de Biometrie Schlenk, Prof. Dr. med., Richard F. Tel: +49 (0)6221 566228 Fax: +49 (0)6221 565863 E-Mail: Richard.schlenk@nct-heidelberg.de
Studienzentrale	Universitätsklinikum Tübingen
Sponsoren	Synimmune GmbH
Förderer	Synimmune GmbH Alte Landstraße 42 72072 Tübingen
Registrierung in anderen Studienregistern	ClinicalTrials.gov NCT02789254 European Clinical Trials Database - EUDRACT2016-236-17 Deutsches Register Klinischer Studien DRKS00011887