

<b>Studientitel</b>	Erstanwendungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des Fc-optimierten FLT3-Antikörpers FLYSN bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit minimaler Resterkrankung
<b>Indikation</b>	Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Patienten, 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.
<b>Sponsor</b>	Synimmune GmbH Alte Landstraße 42, 72072 Tübingen Telefon: +49-7071-7708381 FAX: +49-7071-7708383 Email: info@synimmune.de
<b>Leiter klinische Prüfung</b>	Prof. Dr. H.R. Salih Universitätsklinikum Tübingen Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen Telefon: +49-7071-83275 Email: kketi@med.uni-tuebingen.de
<b>Clinical Trials.gov</b>	NCT02789254
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre, keine obere Altersbegrenzung</li> <li>• Diagnose einer AML entsprechend der WHO-Kriterien</li> <li>• Bestätigte FLT3 Expression auf leukämischen Zellen</li> <li>• Bekannter Mutationsstatus von FLT3 (FLT3-ITD, FLT3-TKD, FLT3-Wildtyp)</li> <li>• Hämatologisch komplette Remission (ANC-Zahl <math>&gt;1000/\mu\text{L}</math>, Thrombozyten <math>&gt;100000/\mu\text{L}</math>), jedoch MRD-Positivität (w o möglich, festgestellt durch NGS und NPM1 RT-PCR) nach jeglicher Therapie mit Ausnahme einer allogenen Stammzelltransplantation</li> <li>• Lebenserwartung <math>&gt; 3</math> Monate</li> <li>• Performance Status <math>\leq 2</math> nach ECOG</li> <li>• Einverständnis für den Erhalt von Bluttransfusionen</li> <li>• Zustimmung zum Studienprotokoll; Fähigkeit, dem Studienablauf über die gesamte Studiendauer zu folgen</li> <li>• Einverständnis zur Durchführung wiederholter Schwangerschaftstests (Serum oder Urin) bei Frauen im gebärfähigen Alter, Testergebnis negativ</li> <li>• Zuverlässige Kontrazeption über den gesamten Studienzeitraum, sowie 6 Monate nach Beendigung der Studienbehandlung</li> <li>• Sofern nicht ein vollständiger Verzicht auf sexuellen Geschlechtsverkehr praktiziert wird, müssen sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter adäquate Verhütungsmethoden anwenden</li> <li>• 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</li> <li>• Alle Patienten müssen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ verstanden haben, dass das Prüfpräparat möglicherweise ein teratogenes Risiko trägt.</li> <li>○ über eine Schwangerschaftsvorbeugung und dem Risiko einer Auswirkung auf den Fötus informiert worden sein.</li> <li>○ in der Lage sein, allen Studien bedingten Vorgängen, der Prüfpräparatgabe und den Untersuchungen nachzukommen</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	Das Vorliegen eines der folgenden Kriterien führt zum Ausschluss des Patienten von der Studienaufnahme: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation vorgesehen ist (geeigneter Spender ist verfügbar; Einverständniserklärung des Patienten ist abgegeben)</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• <math>&gt; 5\%</math> Blasten im Knochenmark oder extramedulläre Erkrankung</li> <li>• Vorhergehende Behandlung mit monoklonalen Antikörpern innerhalb der letzten 3 Monate vor Behandlung mit FLYSN oder andere bekannte Immunglobulin-Unverträglichkeiten</li> <li>• HIV, akute HBV, HCV oder Hepatitis A-Infektion positiv</li> <li>• 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</li> </ul>

	<p>Studienteilnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein Einverständnis zur Lagerung biologischer Proben</li> <li>Medizinische/psychiatrische Auffälligkeiten oder Laborabnormalitäten, die der Einhaltung der Studienanforderungen entgegen stehen, das mit der Studienteilnahme verbundene oder bei Prüfpräparatgabe vorhandene Risiko erhöhen oder die Auswertung der Studienergebnisse stören, sowie aufgrund der Beurteilung durch den Studienleiter, dass der Patient für die Studienteilnahme ungeeignet ist.</li> <li>Vorangegangene Krebserkrankungen -außer AML/Myelodysplasie (MDS)-; sofern der Patient (i) nicht <math>\geq 2</math> Jahre rezidivfrei gewesen ist; (ii) Ausnahmen: Basalzellkarzinome der Haut (Basiliome), Carcinoma in situ (Oberflächenkarzinom) des Gebärmutterhalses oder der Brust, histologischer Befund des Prostatakrebs mit Stadium TNM T1</li> <li>Einnahme von im Appendix IV "Prohibited Medications" gelisteten Medikamente (innerhalb 14 Tage vor der ersten Gabe des Prüfpräparats)</li> <li>Unkontrollierte Infektion, z.B. fortschreitende Infektion auch bei adäquater antimikrobieller/ antimykotischer/ antiviraler Behandlung</li> <li>Andauernde Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat oder Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 14 Tage vor dem Screening</li> <li>Behandlung mit einem immunsuppressiven Wirkstoff</li> <li>Systemische Erkrankungen (kardiovaskulär, renal, hepatisch etc.), die einer Studienteilnahme entgegen stehen (z.B. Kreatinin <math>&gt; 1,5</math> x über dem oberen Normalwert; Bilirubin, AST oder AP <math>&gt; 2,5</math> x über dem oberen Normalwert; Herzinsuffizienz NYHA III/IV; schwerwiegende obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Häufigkeit und Grad unerwünschter Ereignisse (UE) gemäß CTCAE V 4.03 bis 28 Tage nach Behandlung (Visite 7, Tag 29) bei Kohorte 1 bis 5 und bis 35 Tage nach Behandlung (Visite 9a, Tag 64) bei Kohorte 6.</li> </ul>
<b>Sekundärer Endpunkt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Häufigkeit und Grad unerwünschter Ereignisse (UE) gemäß CTCAE V 4.03 bis 180 Tage nach erster Behandlung (Visite 11, Tag 180)</li> <li>Pharmakokinetik und Pharmakodynamik</li> <li>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.</li> <li>Absolute und prozentuale Abweichung vom Basiswert der B-, T- und NK-Zellpopulation und deren Aktivierung</li> <li>Absolute Abweichungen vom Basiswert der Laborparameter</li> <li>Abweichungen bei Zytokinen vom Basiswert</li> <li>Molekulare Ansprechrate, die als MRD-Negativität (d.h. kein detektierbares AML-MRD Markergen) oder Reduktion von mindestens einer log-Stufe von mindestens einem AML-MRD Markergen definiert ist</li> <li>Dauer des molekularen Ansprechens; Zeitraum bis zu einer MRD-Progression (logarithmische Stufen); Zeitspanne bis zum Rezidiv</li> <li>Absolute Abweichung vom Basiswert der allgemeinen Lebensqualität (Bewertung gemäß EORTC QLQ C-30)</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	Offene, einarmige, multizentrische Erstanwendungsstudie zur Feststellung der Sicherheit und präliminären Wirksamkeit des Antikörpers FLYSYN als Monotherapie bei MRD-positiven AML-Patienten
<b>Prüfpräparat</b>	FLYSYN (4G8-SDIEM), ein an das Rezeptormolekül FLT3 bindender, chimärer, Fc-optimierter monoklonaler Antikörper
<b>Patientenzahl</b>	Die Gesamtpatientenzahl ist abhängig von den zu testenden Dosierungsstufen (DS) und Patienten pro DS. Bei Annahme, dass keine Dosis-limitierende Toxizität (DLT) auftritt, ist die angenommene Maximalzahl an Patienten 31
<b>Dosierung</b>	<p><u>Kohorte 1:</u> Patienten 1-3: FLYSYN 0,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) Tag 1</p> <p><u>Kohorte 2:</u> Patienten 4-6: FLYSYN 0,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) Tag 1; FLYSYN 1,0 mg/m<sup>2</sup> KO Tag 2</p> <p><u>Kohorte 3:</u> Patienten 7-9: FLYSYN 0,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) Tag 1; FLYSYN 4,5 mg/m<sup>2</sup> KO Tag 2</p> <p><u>Kohorte 4:</u></p>

	<p>Patienten 10-12 und 13-18*: FLYSYN 0,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) Tag 1; FLYSYN 14,5** mg/m<sup>2</sup> KO Tag</p> <p><u>Kohorte 5:</u> Patienten 19-21*: FLYSYN 0.5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) Tag 1, FLYSYN 44,5 mg/m<sup>2</sup> KO Tag 2</p> <p><u>Kohorte 6:</u> Patienten 22-24 und 25-31*: FLYSYN 0,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) Tag 1, FLYSYN 14,5** mg/m<sup>2</sup> KO Tag 2, FLYSYN 15 mg/m<sup>2</sup> KO Tag 15 und FLYSYN 15 mg/m<sup>2</sup> KO Tag 29</p>	
<b>Studiendauer</b>	Gesamtstudiendauer	57 Monate