SAKK
Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
Swiss Group for Clinical Cancer Research
Gruppo Svizzero di Ricerca Clinica sul Cancro
The Swiss Oncology Research Network

Aktuelle Studien der SAKK

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) stellt in dieser Ausgabe zwei offene Studien vor, für welche sie Patienten rekrutiert. Die SAKK ist eine Non-Profit-Organisation, die klinische Studien in der Onkologie durchführt. Bei Interesse für eine der hier vorgestellten Studien oder falls Sie eine Patientin oder einen Patienten zuweisen möchten, kontaktieren Sie bitte den Studienleiter (Coordinating Investigator) oder die Studienkoordinatoren (Clinical Project Manager).

(Annik Steiner, Kommunikationsbeauftragte SAKK)

Prof. Dr. med.
Beat Thürlimann
St. Gallen
SAKK Präsident
beat.thuerlimann@sakk.ch

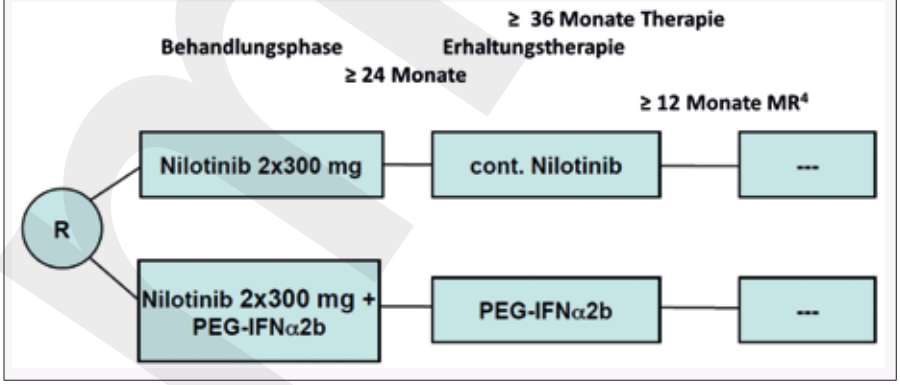
Weitere Informationen zur SAKK
www.sakk.ch

CML-V, chronische myeloische Leukämie

Optimierung der Behandlung von Ph/BCR-ABL-positiven Patienten mit neu diagnostizierter chronisch myeloischer Leukämie in der chronischen Phase

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine bösartige Erkrankung der Blutzellen im Knochenmark, welche durch das BCR-ABL-Fusionsgen mit anhaltender Aktivierung der Tyrosinkinase ABL charakterisiert ist. Zugelassene Standardtherapien sind die Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib, Nilotinib und Dasatinib sowie Interferon alpha. Jedoch ist das Ansprechen nicht bei allen Patienten optimal oder es kommt nach anfänglichem Ansprechen zu einem Rückfall, typischerweise im zweiten oder dritten Behandlungsjahr. In der Studie CML-V wird das Molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) unter Nilotinib Monotherapie versus Nilotinib plus Interferon alpha (Peg-IFNα2b) untersucht. Darüber hinaus wird die Rate der anhaltenden MMR nach Absetzen der Erhaltungstherapie mit entweder Nilotinib oder pegyliertem Interferon alpha untersucht.

ABB. 1 **CML-V, chronische myeloische Leukämie**



Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Nilotinib und Nilotinib plus Peg-IFNα2b randomisiert. Nach bestätigter MMR, frühestens 24 Monate nach Behandlungsbeginn, wird die Erhaltungstherapie begonnen. Im Nilotinib-Monotherapie-Arm wird Nilotinib als Erhaltungstherapie weitergeführt, im Nilotinib-Interferon-Arm wird Nilotinib abgesetzt und die Interferontherapie als Erhaltungstherapie weitergeführt. Die Patienten werden während der Erhaltungstherapie weiter beobachtet, um die Dauer der MMR und der MR^4-Rate (molekulare Remis-

sion mit einer Sensitivität von 1:10^4) zu erfassen. Nach anhaltender MR^4 für mindestens 12 Monate (d.h. einer gesamten Behandlungsdauer von mindestens 36 Monaten) wird die Beendigung der medikamentösen Behandlung gestattet und die rückfallsfreie Zeit (ohne Verlust der MMR) der Patienten ohne Behandlung untersucht.

In der Hauptphase sollen mindestens 628 erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom- und/oder BCR-ABL-positiver CML in der chronischen Phase (CML-CP) in 150 Zentren in Deutschland und der Schweiz eingeschlossen werden.

Studiendesign: CML-V, chronische myeloische Leukämie (Abb. 1)

Studienname: Treatment optimization of newly diagnosed Ph/BCR-ABL positive patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase with nilotinib vs. nilotinib plus interferon alpha induction and nilotinib or interferon alpha maintenance therapy

Teilnehmende Zentren (Schweiz): Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Kantonsspital Liestal, Universitätsspital Basel, IOSI Bellinzona, Inselspital Bern, HUG Genève, CHUV Lausanne, Luzerner Kantonsspital, Universitätsspital Zürich

Coordinating Investigator Schweiz:
Prof. Dr. med. Gabriela Baerlocher, Leitende Ärztin, Hämatologie, Inselspital Bern, gabriela.baerlocher@insel.ch

Clinical Project Manager:
Dr. Anna Tomaszewska, anna.tomaszewska@sakk.ch

SAKK 66/13

Kombination von INC280 und BKM120 für Glioblastompatienten, Phase I/II Studie

Das Glioblastom ist eine Tumorentität, bei der es bei nahezu allen Patienten zu einem Rückfall kommt und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) zirka sechs Monate beträgt. Genetisch ist das Glioblastom durch komplexe Chromosomenanomalien und eine ausgedehnte intratumorale, zytogenetische und histologische Heterogenität charakterisiert. Neueste Erkenntnisse zur Biologie von Gliomen legen nahe, dass die Deregulierung der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Signaltransduktionswege und die Aktivierung der Tyrosinkinaserezeptoren einschliesslich cMET eine essenzielle Rolle in der Tumorinitiierung und Tumorpromotion spielen.

Bei den heterogenen und komplexen genetischen Veränderungen des Glioblastoms reicht die Blockade nur eines Signaltransduktionsweges möglicherweise nicht aus, um das Wachstum von Krebszellen vollständig zu verhindern. Folglich wird eine Hemmung, die entweder mehr als einen Signaltransduktionsweg betrifft oder denselben Signaltransduktionsweg an mehr als einer Stelle unterbrechen kann, für die Patienten mit grösserer Wahrscheinlichkeit von Nutzen sein. Es konnte gezeigt werden, dass beide Substanzen, INC280 und Buparlsisib, die Blut-Hirn-Schranke (BBB) passieren. Nach Beendigung der Behandlung wurde zudem das erneute Tumorwachstum in der mit der Wirkstoffkombination behandelten Gruppe im Vergleich zu der mit dem Einzelwirkstoff behandelten Gruppe signifikant verzögert, was das Konzept der Prüfung von Kombinationstherapien in der Klinik stützt.

Ziel dieser Studie ist die Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit der kombinierten Anwendung von INC280 und BKM120 bei Patienten. Im Rahmen der Dosiseskalation soll die maximal verträgliche Dosis (MTD) und/oder empfohlene Phase II Dosis (RP2D) von INC280 in kombinierter Anwendung mit Buparlisib bei Patienten mit rezidiviertem Glioblastom gefunden werden. Sobald die MTD feststeht, beginnt Phase II der Studie, in der die antitumorale Wirksamkeit der Kombination ermittelt werden soll. Weitere wichtige Ziele der Studie sind die Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von INC280 in Kombination mit Buparlisib und die Bestimmung des pharmakokinetischen (PK) Profils von INC280 in Kombination mit Buparlisib sowie die Bewertung einer potenziellen Interaktion der Kombination.

Studiendesign: A multi-center, open-label, dose finding, phase I/II trial:

- Insgesamt werden ca. 48 Patienten in die Studie eingeschlossen.
- Im Dosis-Eskalations-Teil werden 12 Patienten in sequentiellen Kohorten aufgenommen, um die MTD zu bestimmen
- Im Phase II-Teil werden 46 Patienten aufgenommen, einschliesslich der Patienten, die auf dem gleichen Dosislevel im Dosis-Eskalations-Teil eingeschlossen wurden

Studienname: INC280 Combination with BKM120 for glioblastoma patients, Phase I/II trial

Teilnehmende Zentren (Schweiz): Kantonsspital St. Gallen

Coordinating Investigator:
PD. Dr. Markus Joerger, Oberarzt, Kantonsspital St. Gallen, markus.joerger@kssg.ch

Clinical Project Manager:
Dr. Simona Berardi Vilei, simona.berardi@sakk.ch