

SAKK AKTUELLE STUDIEN

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

(Thomas Mühlebach, Kommunikationsmanager SAKK)



Prof. Dr. med.
Roger von Moos, Chur
SAKK Präsident
roger.vonmoos@sakk.ch

[+ Weitere Informationen zur SAKK](#)
www.sakk.ch

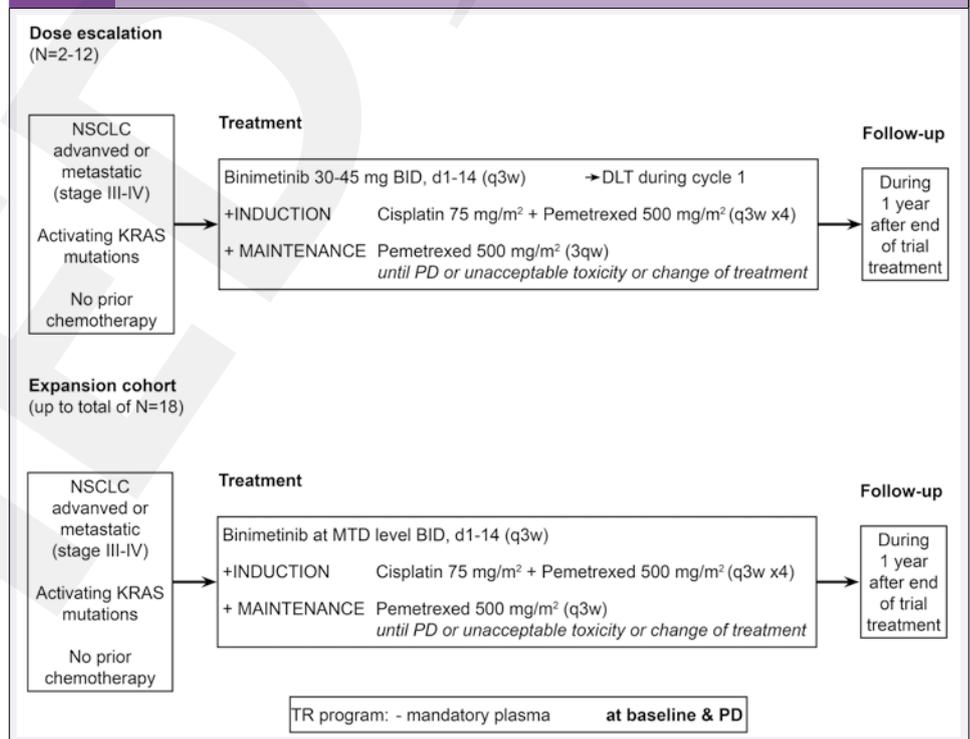
SAKK 19/16

Binimetinib bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) untersucht in der Phase IB Studie SAKK 19/16 die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Prüfsubstanz Binimetinib bei Patienten mit metastasiertem KRAS (Kirsten rat sarcoma viral onogene homolog) mutiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Non-Small-Cell Lung Carcinoma, NSCLC). Binimetinib wird sowohl in Kombination mit der Standard-Chemotherapie als auch in der darauffolgenden Erhaltungstherapie zusammen mit Pemetrexed verabreicht.

Die bisherigen Behandlungserfolge bei fortgeschrittenen NSCLC-Patienten mit KRAS/MEK Mutationen ist nicht zufriedenstellend. Solche Tumore sind äusserst aggressiv und repräsentieren die grösste genetisch definierte Gruppe von Betroffenen im Bereich des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Die Kombination mit Binimetinib und der Standard-Chemotherapie sowie der darauffolgenden Erhaltungstherapie bietet hierfür eine mögliche Optimierung.

ABB. 1 Studiendesign SAKK 19/16



Binimetinib ist ein MEK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) Inhibitor. MEK ist Teil des RAS Aktivierungspfades, der für die Ausbreitung und das Überleben von Zellen verantwortlich ist. Somit ist es

ein zielgerichtetes Medikament, welches den Aktivierungsweg von KRAS-mutierten Tumorzellen hemmt.

In einer Zeitspanne von knapp zwei Jahren werden 18 Patienten in die Studie eingeschlossen. In einem ersten Teil der Studie wird an zwölf Patienten die Dosis limitierende Toxizität (DLT) evaluiert und die maximal tolerierte Dosis (MTD) definiert. In einem zweiten Teil wird die vorher definierte MTD an sechs weiteren Patienten in Bezug auf klinische Wirksamkeit getestet.

Studiendesign: Multicenter single-arm, open-label phase IB trial, siehe Abb 1.

Studiename: Binimetinib, pemetrexed and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer with KRAS mutations: A multicenter phase IB trial including biopsy at progression (BIOPRO-2).

Teilnehmende Zentren:

Universitätsspital Basel, Kantonsspital Graubünden, Kantonsspital St. Gallen, IOSI Bellinzona

Coordinating Investigator:

PD Dr. Martin Früh, martin.frueh@kssg.ch, Kantonsspital St. Gallen

Clinical Project Manager:

Dr. Corinne Rusterholz, corinne.rusterholz@sakk.ch, SAKK CC Bern

HOVON 103 SEL – SAKK 30/10

Evaluation der Effizienz und Toxizität von Selinexor bei AML

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und die Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) evaluieren in der Studie HOVON 103 SEL – SAKK 30/10 die Sicherheit und Verträglichkeit von Selinexor in Kombination mit einer Standardchemotherapie bei älteren Patienten (≥66 Jahre) mit akuter myeloischer Leukämie (AML).

HOVON 103 SEL – SAKK 30/10 ist eine prospektive, open-label, multizentrische Studie, die auf dem Masterprotokoll HOVON 103 basiert. Das Ziel dieses Masterprotokolls ist es, verschiedene neue Medikamente in Kombination mit einer Standardchemotherapie in einem randomisierten Phase II Design zu vergleichen, um die bestmögliche Therapie zu finden. In der Phase II Studie HOVON 103 SEL – SAKK 30/10 wird die Prüfsubstanz Selinexor kombiniert mit der Standardchemotherapie mit der Standardchemotherapie alleine verglichen. Für einen erfolgreichen Abschluss der HOVON 103 SEL – SAKK 30/10 werden 230 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Therapieoptimierung notwendig

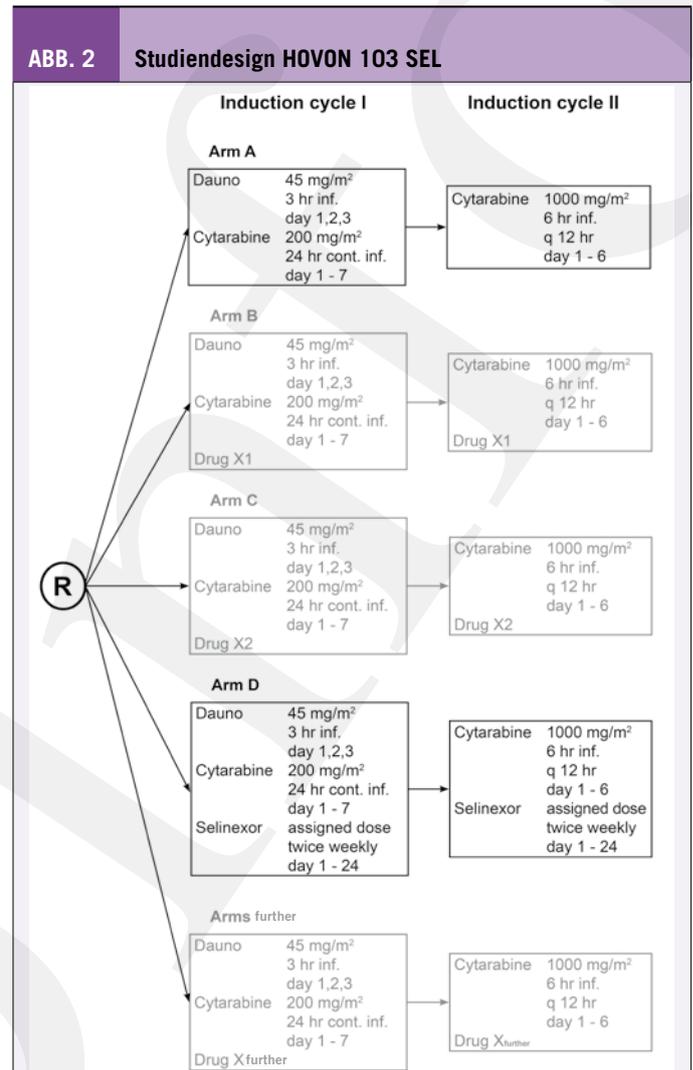
Die Diagnose einer AML bei älteren Patienten ist mit einer schlechten Prognose und einem ungenügenden Therapieansprechen assoziiert. Es besteht somit ein dringender Bedarf zur Verbesserung der bisherigen Therapiestandards. Auch ältere Patienten profitieren bei gutem Allgemeinzustand von einer intensiven Chemotherapie, die Remissionsraten und das Gesamtüberleben sind jedoch deutlich schlechter als bei jüngeren Patienten. Insgesamt erreichen ca. 50 Prozent aller Patienten eine komplette Remission, das 2-Jahresüberleben liegt jedoch nur bei 20 Prozent.

Studiendesign: Siehe Abb. 2

Studienname: A randomized phase II multicenter study with a safety run-in to assess the tolerability and efficacy of the addition of oral selinexor (KPT-330) to standard induction chemotherapy in AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R >4.5) in patients aged 66 years.

Teilnehmende Zentren:

Kantonsspital Aarau, Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, Hôpital Fribourgeois, HUG Genève, Kantonsspital St. Gallen, IOSI



Bellinzona, CHUV Lausanne, Kantonsspital Luzern, Universitäts-spital Zürich

Coordinating Investigator:

PD Dr. Georg Stüssi, georg.stuessi@eoc.ch, IOSI Bellinzona

Clinical Project Manager:

Dr. Céline Rüeeggesser, celine.rueeggesser@sakk.ch, SAKK CC Bern



PD Dr. Georg Stüssi

Kommentar zur Studie von Coordinating Investigator PD Dr. Georg Stüssi:

Selinexor ist ein weiterer Studienarm in der bisher sehr erfolgreich rekrutierenden HOVON 103 Studie. Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten Phase II werden verschiedene Studienmedikamente in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie bei älteren Patienten mit AML getestet. Diese Patientengruppe zeigte bisher ein ungenügendes Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie, weshalb innovative Ansätze sicherlich notwendig sind.

Selinexor ist ein «First-in-class» Medikament mit einem sehr interessanten Wirkmechanismus. Es handelt sich um einen sogenannten «selective inhibitor of nuclear export» (SINE). Mehrere intrazelluläre Proteine sind für den Transport von Tumorsuppressorproteinen (TSP) wie bei-

spielsweise p53 aus dem Zellkern ins Zytoplasma verantwortlich. Dadurch nimmt die Konzentration der TSP innerhalb des Zellkernes ab, was gleichbedeutend mit ihrer funktionellen Inaktivierung ist. Selinexor blockt das wichtigste Transportprotein (XPO1) und führt dadurch zu einer vermehrten Aktivität der TSP innerhalb des Zellkernes.

Erste klinische Daten aus einer Phase I Studie zeigen, dass eine Monotherapie mit Selinexor auch bei stark vorbehandelten Patienten Remissionen induzieren kann, die Kombination mit Chemotherapie scheint allerdings vielversprechender zu sein. Die vorliegende Studie geht der Frage nach, ob die Kombination von Selinexor mit einer intensiven Chemotherapie zu einer besseren Ansprechrate als die Chemotherapie alleine führt. Im Falle eines positiven Resultates sieht das Studiendesign eine nachfolgende Phase III Studie in dieser Patientenpopulation vor.

