

SAKK AKTUELLE STUDIEN

Aktuelle Studien der SAKK

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) stellt in dieser Ausgabe zwei offene Studien zum multiplen Myelom 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

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste Krebserkrankung des blutbildenden Systems. Derzeit sind zur Behandlung des Multiphen Myeloms diverse Zytostatika, Kortikosteroide, der Proteasom-Inhibitor Bortezomib, die Immunomodulatory drugs (IMiDs) Thalidomid und Lenalidomid, sowie das Konzept einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation verfügbar. Für Patienten mit Multiplem Myelom, deren Erkrankung auf die zur Verfügung stehenden Therapien inklusive der beiden effektivsten, derzeit erhältlichen Medikamente Lenalidomid und Bortezomib nicht mehr anspricht, steht derzeit in der Schweiz keine wirksame medikamentöse Alternative zur Verfügung. In dieser Situation liegt das mediane Gesamtüberleben bei 9 Monaten. Auch unter Carfilzomib und Pomalidomid, zwei neuen Medikamenten, liegen die Ansprechraten unter 30%.

Eine vielversprechende Alternative in dieser Situation wäre eine Re-Sensibilisierung der resistent gewordenen Myelomzellen gegenüber aktuell nicht mehr wirksamen Medikamenten und damit eine Überwindung dieser Medikamenten-Resistenzen. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass der Protease-Inhibitor Nelfinavir, ein Medikament, das zur Behandlung von HIV zugelassen ist, die Resistenz von Myelomzellen gegen Bortezomib und Carfilzomib überwinden kann. Nelfinavir induziert den Zelltod der Tumorzelle über die PI3/Akt-Signalübertragung und den Abbau der Proteasomen. Die Überwindung einer Chemotherapie-Resistenz über die Modulation der Proteasomenfunktion ist daher eine naheliegende Hypothese.

SAKK 39/13-FORTUNE

Nelfinavir und Bortezomib/Dexamethason für Patienten mit einer fortschreitenden Myelomerkrankung

In der Vorgänger- Phase I-Studie SAKK 65/08 konnte die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination von Bortezomib mit Nelfinavir gezeigt werden. In dieser Studie wurde bei 12 Patienten mit Bortezomib-refraktärem Myelom durch die Kombination von Bortezomib mit Nelfinavir in fünf Fällen eine Partialremission und in weiteren zwei Fällen eine minor response erreicht. Dies lässt vermuten, dass die Kombination von Bortezomib mit Nelfinavir eine aktive Therapieoption bei Patienten mit Bortezomib-refraktärem Myelom ist.

Die Hypothese der Phase II-Studie SAKK 39/13 ist, dass die zusätzliche Gabe des Protease-Inhibitors Nelfinavir zu einer Stan-

dardbehandlung mit Bortezomib und Dexamethason die Resistenz der Myelomzellen überwinden und so wieder ein Ansprechen auf die Therapie ermöglichen kann.

Das primäre Studienziel ist zu untersuchen, ob die Kombination aus Bortezomib, Dexamethason und Nelfinavir ausreichend effektiv bei Patienten mit Bortezomib-refraktärem Myelom ist, um eine weitergehende randomisierte, kontrollierte, prospektive Studie zu rechtfertigen.

Studiendesign: Prospektive, einarmige, multizentrische, offene (open-label) Phase II Studie (Abb. 1).

Studienname: Nelfinavir as Bortezomib-sensitizing drug in patients with proteasome inhibitor-nonresponsive myeloma.

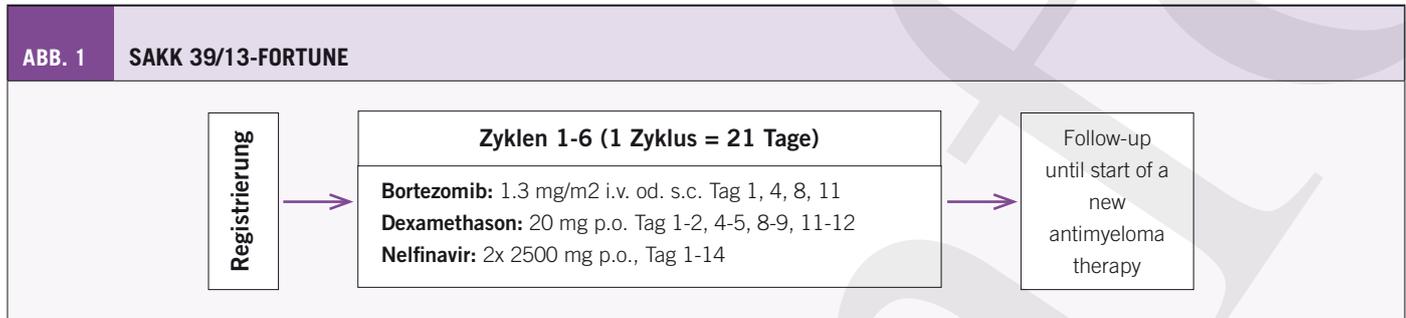
Teilnehmende Zentren (Schweiz): Kantonsspital Aarau, Universitätsspital Basel, IOSI Bellinzona, Inselspital Bern, HUG Genève, Kantonsspital St.Gallen, Luzerner Kantonsspital, Universitätsspital Zürich

Coordinating Investigator:

Prof. Dr. med. Christoph Driessen, Leitender Arzt, Kantonsspital St.Gallen, christoph.driessen@kssg.ch

Clinical Project Manager:

Dr. Catherine Berset, Catherine.Berset@sakk.ch



SAKK 39/10

Nelfinavir und Lenalidomid/Dexamethason für Patienten mit einer fortschreitenden Myelomerkrankung

Primäre Studienziele der Phase I/II Studie SAKK 39/10 sind die Dosisfindung der Kombination Nelfinavir und Lenalidomid/Dexamethason (Phase I: Dosiseskulation mit Nelfinavir) und das Ansprechen (Phase II) bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom nach Versagen einer Therapie mit Lenalidomid. Die Phase I der Studie konnte mittlerweile abgeschlossen werden (empfohlene Nelfinavir-Dosis 2500 mg/d). Die Phase II der Studie ist offen zur Rekrutierung.

Studiendesign: Einarmige, multizentrische Phase I/II Studie (Abb. 2)

Studienname: Nelfinavir and lenalidomide/dexamethasone in patients with progressive multiple myeloma that have failed lenalidomide-containing therapy. A single arm phase I/II trial.

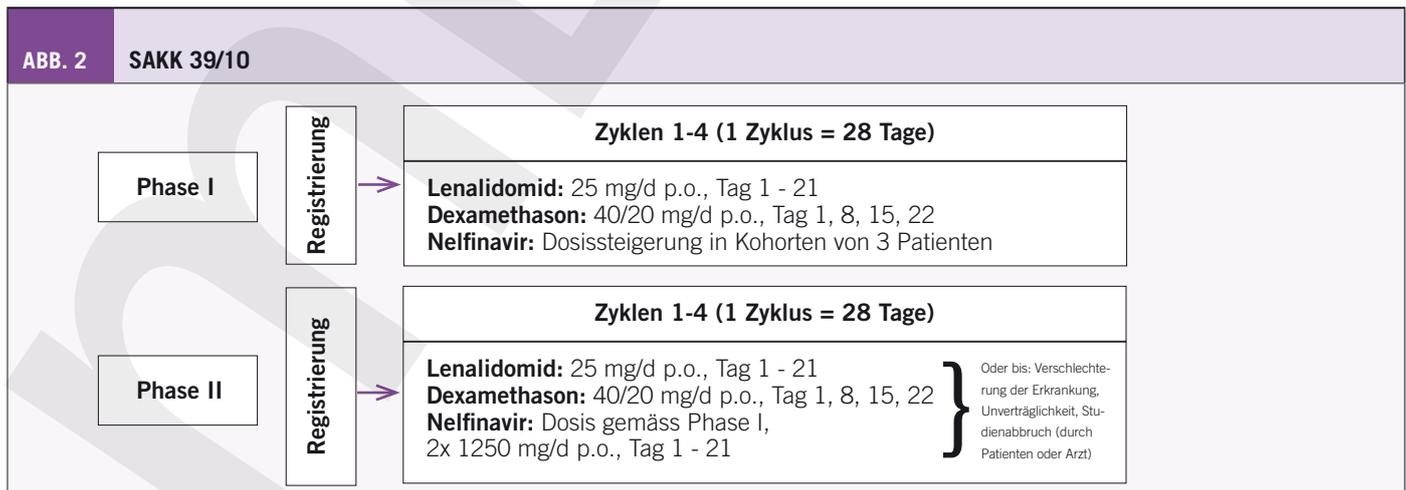
Teilnehmende Zentren (Schweiz): Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Kantonsspital Olten, Inselspital Bern, Kantonsspital Chur, Kantonsspital St. Gallen, Spital STS AG Thun, IOSI Bellinzona, Universitätsspital Zürich

Coordinating Investigator:

Dr. med. Felicitas Hitz
Oberärztin Abt. Onkologie, Kantonsspital St.Gallen
felicitas.hitz@kssg.ch

Clinical Project Manager:

Dr. Michael Beyeler, michael.beyeler@sakk.ch



Prostatakarzinom

Denosumab (Xgeva®) nur für Patienten mit Knochenmetastasen und kastrationsresistenter Erkrankung!

Denosumab (Xgeva®) kann das Auftreten skelettaler Ereignisse (definiert als pathologische Fraktur, Radiotherapie, Operation wegen Knochenmetastasen, Myelokompression) verzögern (1). Resultate von mehreren präklinischen und klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Verabreichung von Denosumab alle 12 Wochen vergleichbar gut ist wie die Verabreichung alle 4 Wochen. Um dies formal zu überprüfen, hat die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) eine nationale Phase 3 Non-Inferioritäts-Studie entwickelt, welche von santésuisse finanziell unterstützt wird. Die Studie wurde im Juli 2014 aktiviert und an vielen Schweizer Zentren werden bereits Patienten eingeschlossen.

Frauen mit Mammakarzinom und Männer mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom können eingeschlossen werden. Beim metastasierten Prostatakarzinom wird gelegentlich bereits in der hormonsensitiven Phase der Erkrankung mit der Denosumab-Therapie begonnen. Es gibt jedoch keine Daten die zeigen, dass dies für die Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom einen Vorteil bringt. In einer kürzlich publizierten Studie konnte sogar gezeigt werden, dass Zoledronat (z.B. Zometa®), ein ähnlich wirkendes Medikament wie Denosumab, für Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom keinen Vorteil bringt (2). Andererseits sind die potentiellen Nebenwirkungen nicht zu vernachlässigen, v.a. das Auftreten von Kieferosteonekrosen, wobei das Risiko mit zunehmender Therapiedauer ansteigt, und auch das Risiko von schweren Hypocalzämien und Hypophosphatämien.

Wenn keine Knochenmetastasen vorliegen, sollte Denosumab auch bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom nicht eingesetzt werden. Obwohl in einer Studie eine Verlänge-

rung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen gezeigt werden konnte (3), wurde Denosumab in dieser Indikation aus folgenden Gründen weder von der FDA noch von der EMA zugelassen:

- ▶ Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen ist kein sinnvoller Endpunkt
- ▶ Kein Einfluss auf das Gesamtüberleben
- ▶ Keine Verbesserung von Schmerzen oder Lebensqualität
- ▶ Kieferosteonekrose korreliert mit der Therapiedauer

Aufgrund der Datenlage ist unserer Meinung nach das Zulassungsetikett für Denosumab (Xgeva®) in der Schweiz unpräzise. **Denosumab sollte nur bei Vorliegen von Knochenmetastasen bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom (vorzugsweise im Rahmen der erwähnten SAKK 96/12 Studie) verabreicht werden.**

- ▼ Dr. med. Arnaud Templeton
- ▼ PD Dr. med. Roger von Moos

Referenzen:

1. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
2. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol.* 2014 Apr 10;32(11):1143-50.
3. Smith MR, Saad F, Oudard S et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 20;31(30):3800-6.

