

Aktuelle klinische Studien in Österreich



Dr. E. Müldür

Wilhelminenspital, Zentrum für Hämatologie- u. Onkologie
Vorstand: Univ. Prof. Dr. H. Ludwig

Aktuelle klinische Studien in Österreich

- LD-STUDIE
- BBD-STUDIE
- REVLIMID MM020 (FIRST)
- KAG-301 (TIME 1)
- MMY2060
- VORINOSTAT 088-01

LD-Studie

Lenalidomid-Dexamethason bei Patienten mit Myelom(Leichtketten-)induziertem akuten Nierenversagen

- Phase IIB-Studie
- Läuft in WSP seit Mitte Juni 2009
- Rekrutierungsdauer von 1,5- 2 Jahre
- 11 Zentren in 3 Ländern
- 50 Patienten

LD-Studie

Lenalidomid-Dexamethason bei Patienten mit Myelom(Leichtketten-)induziertem akuten Nierenversagen

EINSCHLUSSKRITERIEN

MM (alle Stadien) mit akutem Leichtketten-induzierten Nierenversagen

- Patienten mit neu-diagnostiziertem MM und akutem Nierenversagen (GFR < 50ml/min, Serum-Kreatinin \geq 2mg/dL), wobei der Grund für das Nierenversagen nachweisbar freie Leichtketten sein müssen.
- Patienten mit früher diagnostiziertem MM und normaler Nierenfunktion (GFR \geq 60ml/min und Serum-Kreatinin \leq 1.2 mg/dL) mit progredienter Erkrankung und akutem (innerhalb von 6 Wochen) Leichtketten-induziertem Nierenversagen (GFR < 50ml/min, Serum-Kreatinin \geq 2mg/dL)
- Labor: Abs. Neutrophilie \geq 1,5x 10⁹/L
Thrombo \geq 75 G/L
Gesamtbilirubin \leq 1,5 mg/dl

**Lenalidomid-Dexamethason bei Patienten mit
Myelom(Leichtketten-)induziertem akuten Nierenversagen
(LD-Studie)**

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Akutes Nierenversagen aufgrund von anderen Ursachen als Leichtketteninduzierte Nephropathie
- Fühere Behandlung mit Lenalidomid
- Einnahme von anderen Studienmed. innerhalb von 3 Wochen vor Einschluss
- Bekannte HIV Infektion oder infektiöse Hepatitis, Typ A,B od. C
- Klinisch relevante KHK

**Lenalidomid-Dexamethason bei Patienten mit
Myelom(Leichtketten-)induziertem akuten Nierenversagen
(LD-Studie)**

STUDIENDESIGN

Lenalidomid :Tag 1-21, p.o.

Dexamethason :im 1. Zyklus 40mg p.o. Tag 1-4, 9-12, 17-20,
ab dem 2. Zyklus 40mg p.o. 1x wöchentlich

Zyklusdauer 28 Tage

Therapiedauer 9 Zyklen

Dosierung von Lenalidomid anhand der GFR:

Lenalidomid plus Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit Myelom- (Leichtketten-) induziertem akuten Nierenversagen (LD-Studie)

STUDIENDESIGN

GFR	Lenalidomid-Dosis
Mäßig (30ml/min ≤ GFR < 50ml/min)	10mg tgl. *
Schwerwiegend (GFR < 30ml/min, nicht dialysepflichtig)	15mg alle 48h **
NV im Endstadium (GFR < 30ml/min, dialysepflichtig)	5mg tgl., an Dialysetagen jeweils nach der Dialyse

Lenalidomid-Dexamethason bei Patienten mit Myelom(Leichtketten-)induziertem akuten Nierenversagen (LD-Studie)

STUDIENZIELE

- Wiederherstellung der Nierenfunktion
- Ansprechen des MM im Sinne einer Tumorreduktion:
CR, VGPR, PR
- Verlängerung der Überlebenszeit
- Verträglichkeit der Therapiekombinationen

BBD

Bendamustin-Bortezomib-Dexamethason bei Patienten mit relapsiertem oder refraktärem multiplen Myelom im Stadium II/III

EINSCHLUSSKRITERIEN

- Relapsiertes oder refraktäres MM, Stadium II/III nach autologer SCT oder konventioneller Chemotherapie
- Abs. Neutrophilien $\geq 1,5 \times 10^9/L$
Thrombo $\geq 100 G/L$
Gesamtbilirubin $\leq 1,5 mg/dl$
- Kein Vorliegen von Malignomen für ≥ 5 Jahre
- Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen und zeugungsfähigen Männer während der Studie und bis 6 Monate nach Beendigung.

BBD

Bendamustin-Bortezomib-Dexamethason bei Patienten mit relapsiertem oder refraktärem multiplen Myelom im Stadium II/III

- Phase III-Studie, randomisiert
- Beginn bei uns 3-4. Quartal 2009
- Rekrutierungszeit 1,5-2 Jahre
- 4 Länder
- 70 Patienten

**Bendamustin-Bortezomib-Dexamethason bei Patienten mit
relapsiertem oder refraktärem multiplen Myelom im Stadium
II/III
(BBD-Studie)**

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Therapie mit Bendamustin oder Bortezomib innerhalb der vergangenen 6 Monate
- Periphere Neuropathien oder neuropathische Schmerzen \geq Grad 2
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der vergangenen 28 Tage
- Schwangere oder stillende Frauen

**Bendamustin-Bortezomib-Dexamethason bei Patienten mit
relapsiertem oder refraktärem multiplen Myelom im Stadium
II/III
(BBD-Studie)**

STUDIENDESIGN

Bendamustin : 70mg/m²KOF: Tag 1 u. 4
Bortezomib : 1,3mg/m²KOF: Tag 1, 4, 8, 11
Dexamethason 20mg p.o: Tag 1, 4, 8, 11

Wiederholung alle 4 Wochen
Empfohlene Behandlungsdauer 8 Zyklen.

**Bendamustin-Bortezomib-Dexamethason bei Patienten mit
relapsiertem oder refraktärem multiplen Myelom im Stadium
II/III
(BBD-Studie)**

STUDIENZIELE

- Evaluierung des Effekts von BBD auf die Gesamtansprechrate des MM:
CR und PR
- Evaluierung des Effektes von BBD auf **PFS**
- Evaluierung des Effektes von BBD auf **OS**
- Ermittlung der Zeit bis zum maximalen Ansprechen
- Evaluierung der **Toxizität** von BBD

REVLIMID MM020 (FIRST)

**Revlimid und Dexamethason im Vergleich zu Melphalan,
Prednison und Thalidomid**

- Grösste Myelomstudie aller Zeiten
- Phase III-Studie, international (auch USA)
- 1600 Patienten
- Beginn bei uns Mitte Juli 2009

REVLIMID MM020 (FIRST)

Revlimid und Dexamethason im Vergleich zu Melphalan, Prednison und Thalidomid

EINSCHLUSSKRITERIEN

- Alter ≥ 65 bzw. ≥ 18 a, bei denen keine STZ vorgesehen ist
- Keine Vorbehandlungen
- Ca^{2+} -Erhöhung über 10,5mg/l im Serum oder Serum-Kreatinin > 2 mg/dl oder Hb < 10 g/dl oder Osteolysen
- IgG-Myelom:M-Protein $\geq 1,0$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24 h Urin
- IgA-Myelom:M-Protein $\geq 0,5$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24 h Urin
- IgM-Myelom:M-Protein $\geq 1,0$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24 h Urin, zusätzlich müssen Osteolysen vorliegen
- IgD-Myelom:M-Protein $\geq 0,05$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24 h Urin
- Leichtketten-Myelom:M-Protein $\geq 1,0$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24h

REVLIMID MM020 (FIRST)

Revlimid und Dexamethason im Vergleich zu Melphalan, Prednison und Thalidomid

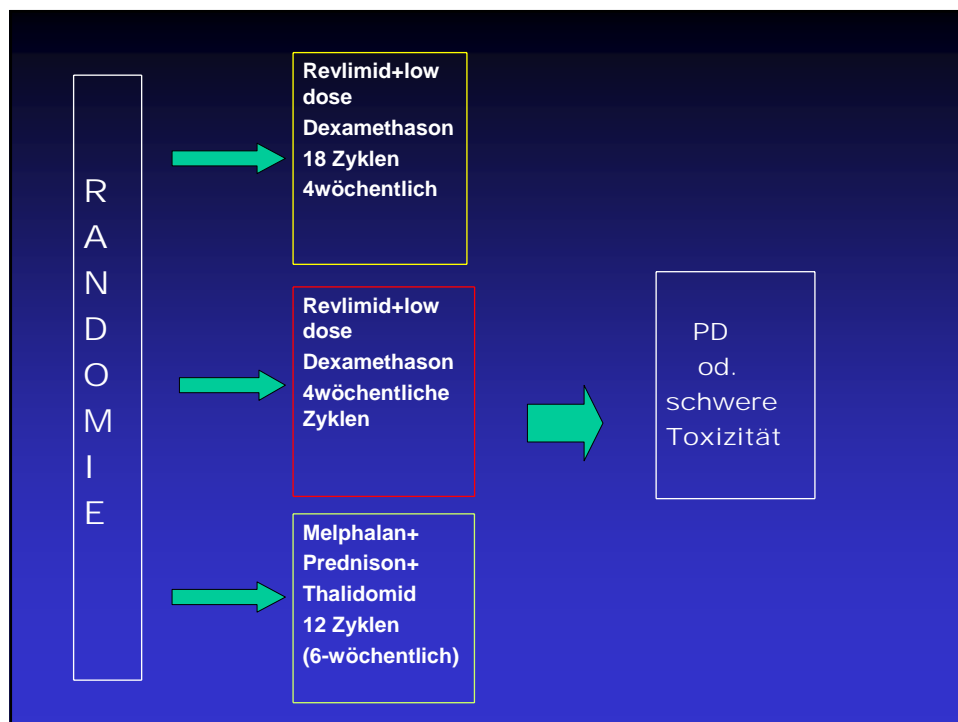
EINSCHLUSSKRITERIEN

- Alter ≥ 65 bzw. ≥ 18 a, bei denen keine STZ vorgesehen ist
- Keine Vorbehandlungen
- Ca^{2+} -Erhöhung über 10,5mg/l im Serum oder Serum-Kreatinin > 2 mg/dl oder Hb < 10 g/dl oder Osteolysen
- IgG-Myelom:M-Protein $\geq 1,0$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24 h Urin
- IgA-Myelom:M-Protein $\geq 0,5$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24 h Urin
- IgM-Myelom:M-Protein $\geq 1,0$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24 h Urin, zusätzlich müssen Osteolysen vorliegen
- IgD-Myelom:M-Protein $\geq 0,05$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24 h Urin
- Leichtketten-Myelom:M-Protein $\geq 1,0$ g/dl im Serum oder ≥ 200 mg im 24h

**Revlimid und Dexamethason im Vergleich zu Melphalan,
Prednison und Thalidomid
(REVLIMID MM020)**

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Neutrophile $< 1.0 \times 10^9/L$
- Kreatinin –Clearance(Cockcroft-Gault-Berechnung) $\leq 30 \text{ml/min}$



**Revlimid und Dexamethason im Vergleich zu Melphalan,
Prednison und Thalidomid
(REVLIMID MM020)**

STUDIENZIELE

- Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS)
- Ansprechen des MM im Sinne einer Tumorreduktion:
CR, VGPR, PR
- Verträglichkeit der Therapiekombinationen

KAG-301 (TIME 1)

**Randomisierte, offene, klinische Phase-3-Studie von
Tanespimycin
plus Bortezomib vs. Bortezomib allein bei MM-Primärrezidiv
(nach konventioneller Chemotherapie nd/oder KM-Tx)**

- Phase III-Studie, multicenter
- Beginn bei uns 3.-4. Quartal 2009
- 466 Patienten

KAG-301 (TIME 1)
Randomisierte, offene, klinische Phase-3-Studie von
Tanespimycin
plus Bortezomib vs. Bortezomib allein bei MM-Primärrezidiv
(nach konventioneller Chemotherapie und/oder KM-Tx)

EINSCHLUSSKRITERIEN

- Alter > 18a
- Bestätigte MM Progression nach CR
- M-Protein > 0,5 g/dl im Serum oder > 200mg/24 Urin
- CR oder PR bei vorangegangener BZ Einnahme.
- Hb > 7,5 g/dl; Neutrophile > 0,750x10⁹/L; Thrombozyten > 50x10⁹/L
- Kreatinin –Clearance (Cockcroft-Gault-Berechnung) ≥ 30ml/min

Randomisierte, offene, klinische Phase-3-Studie von
Tanespimycin
plus Bortezomib vs. Bortezomib allein bei MM-Primärrezidiv
(nach konventioneller Chemotherapie und/oder KM-Tx)
(KAG-301)

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Frühere Therapie mit HSP 90-Inhibitor oder einem Proteasomen Hemmer
- Autologe SCT innerhalb der letzten 10 Wochen, bzw. allogene SCT innerhalb der 16 Wochen vor Randomisierung
- Chemo-, biolog.- oder immun-Therapie innerhalb von 21d vor Randomisierung
- Mäßige bis schwere GvHD nach allogener SCT

KAG-301 (TIME 1) STUDIENDESIGN

Randomisierung

Arm A:
Bortezomib(1,3mg/m²):
Tag 1,4,8 u.11
In 3-wöchigen Abständen+
Tanespimycin(340mg/m²)

Arm B:
Bortezomib(1,3mg/m²)
an Tag 1,4,8 u.11
In 3-wöchigen Abständen

Bei Progress in Arm B Umstieg auf Arm A möglich

Randomisierte, offene, klinische Phase-3-Studie von
Tanespimycin
plus Bortezomib vs. Bortezomib allein bei MM-Primärrezidiv
(nach konventioneller Chemotherapie und/oder KM-Tx)
(KAG-301)

STUDIENZIELE

- Wirksamkeit der Kombination von Tanespimycin mit Bortezomib
- Sicherheit

MMY2060

Überprüfung der Wirksamkeit von Bortezomib auf Myelombedingte Knochenmarkerkrankung

- Phase III-Studie, multicenter
- Beginn bei uns 3.-4. Quartal 2009
- 120 Patienten

MMY2060

Überprüfung der Wirksamkeit von Bortezomib auf Myelombedingte Knochenmarkerkrankung

EINSCHLUSSKRITERIEN

- Mind. PR nach der HD Chemotherapie, gefolgt von Einzel- oder Doppel-Stammzelltransplantation
- Hb > 7,5 g/dl; Neutrophile > 0,75 x 10⁹/L; Thrombozyten > 50 x 10⁹/L
- Serum-Ca < 14 mg/dl (3,5 mmol/L)
- Gesamtbilirubin ≤ 1,5 mg/dl

Überprüfung der Wirksamkeit von Velcade auf Myelombedingte Knochenmarkerkrankung (MMY2060)

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Frühere Behandlung mit Velcade
- Periphere Neuropathie oder neuropath. Schmerzen Grad ≥ 2
- Andere Malignome innerhalb der letzten 5 Jahre

MMY2060 STUDIENDESIGN

Randomisierung

Velcade-Arm
1,6mg/m² an T 1,8,15,22
alle 4 Wochen

Beobachtungsarm

Insgesamt 4 Zyklen oder bis zum Beginn einer neuen Therapie
Danach Long-Term Follow-up 4,6,12,18 Monate nach Ende der Therapie

**Überprüfung der Wirksamkeit von Velcade auf
Myelombedingte Knochenmarkerkrankung
(MMY2060)**

STUDIENZIELE

Ermittlung der Wirkung von Bortezomib auf die Myelom- assoziierte
Knochenschädigung unter Heranziehung der Knochendichtemessung

VORINOSTAT 088-01

**Vorinostat(MK-06683) oder Placebo in Kombination mit
Bortezomib**

- Phase III-Studie, multicenter, doppel-verblindet
- Beginn bei uns 3.-4. Quartal 2009
- 742 Patienten

VORINOSTAT 088-01
Vorinostat(MK-06683) oder Placebo in Kombination mit
Bortezomib

EINSCHLUSSKRITERIEN

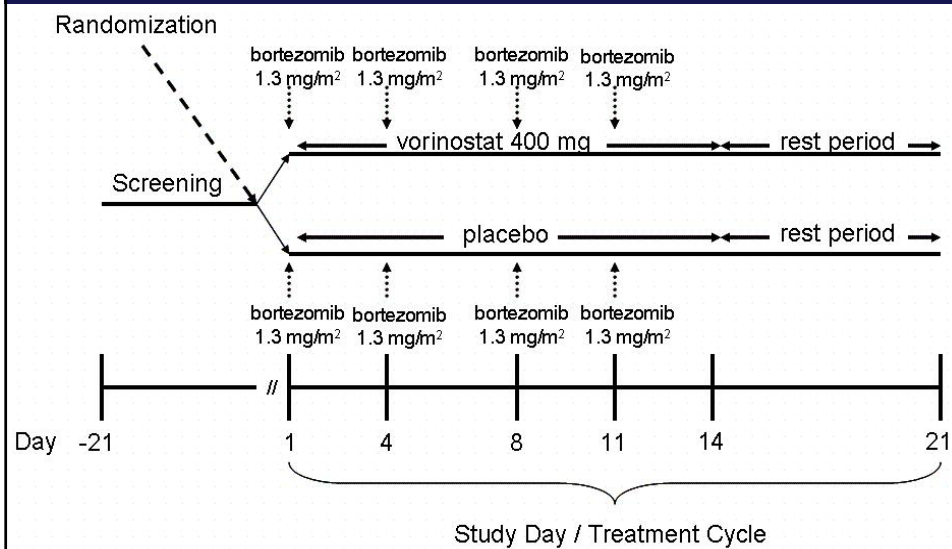
- **Gesicherte Diagnose** eines MM; quantifizierbarer M-Proteinwert im Serum, Leichtketten \geq 200mg/24h im Urin
- **1-3 Vortherapien**; progredient seit dem letzdem Behandlungszyklus
- Patienten die früher mit Bortezomib behandelt wurden: Ansprechen auf die Bortezomib-Therapie MR,PR oder CR; **nicht Bortezomib refraktär**
- Hb $>$ 7,5 g/dl; Neutrophile \geq 1x10/L; Thrombozyten $>$ 75x10/L
- Gesamtbilirubin \leq 1,5 mg/dl
- Mindestens 3 Wochen seit vorangegangener Antitumorbehandlung

Vorinostat(MK-06683) oder Placebo in Kombination mit
Bortezomib
(VORINOSTAT 088-01)

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Patienten mit allogener KM-Transplantation
- KM-Transplantation geplant
- Bereits erfolgte **Therapie mit Vorinostat**
- Andere Malignome innerhalb der letzten 5 Jahre
- Plasmazell-Leukämie
- **Periphere Neuropathien Grad 2 oder neuropathische Schmerzen Grad 1**

VORINOSTAT 088-01 STUDIENDESIGN



Vorinostat(MK-06683) oder Placebo in Kombination mit Bortezomib (VORINOSTAT 088-01)

STUDIENZIELE

Ermittlung der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS)

**Danke für Ihre
Aufmerksamkeit**