

Aktuell rekrutierende Studien der I. Medizinischen Klinik zum hepatozellulären Karzinom (HCC)

HGS1012-C1103 - Erstlinientherapie zur palliativen systemischen Behandlung

Titel:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase II Studie von Mapatumumab (HGS1012, ein monoklonaler vollhumanisierter Antikörper gegen TRAIL-R1) in Kombination mit Sorafenib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HCC.

Kurzbeschreibung:

Systemische Therapie mit Sorafenib ergänzt um Mapatumumab (Randomisierung 1:1 Mapatumumab vs. Placebo). Visiten alle 3 Wochen (i.v. Medikation), Bildgebung mittels MRT alle 6 Wochen.

Endpunkte:

- Primär: Zeit bis zur Progression
- Sekundär: Gesamt und progressionsfreies Überleben, objektives Ansprechen, Disease control, Zeit bis zum Ansprechen und Zeitdauer des Ansprechen

Relevante Einschlusskriterien:

- HCC mittels Histologie oder Bildgebung gesichert (AASLD Kriterien)
- Child-Pugh A, ECOG 0, 1, 2
- BCLC Stadium C und B (wenn TACE nicht möglich)
- Radiologisch (MR/CT) messbare hypervaskularisierte Läsion (mind. 2 cm)
- Labor: ANC $\geq 1.5 \times 10^9$ /L, Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9$ /L, Hämoglobin ≥ 9 g/dL, Kreatinin ≤ 2.0 mg/dL, Bilirubin < 3.0 mg/dL, AST und ALT $\leq 5.0 \times$ ULN, Amylase und Lipase $\leq 1.5 \times$ ULN, Albumin ≥ 28 g/L, INR ≤ 1.5

Wesentliche Ausschlusskriterien:

- Hepatische Enzephalopathie (klinisch)
- Vorherige systemische Therapie des HCC
- Resektion, PEI/RFA oder TACE innerhalb 4 Wochen vor Therapiebeginn
- Z.n. Organtransplantation
- Chirurgische Eingriffe 4 (major) bzw. 2 (minor) Wochen vor Therapiebeginn
- Klinisch relevante und behandelte gastrointestinale Blutungsereignisse innerhalb 4 Wochen vor Therapiebeginn
- Infektionen mit i.v. Antibiotikatherapie innerhalb 2 Wochen vor Therapiebeginn
- Bekannte HIV-Seropositivität
- Hepatitis B Virus DNA >2.000 IU/mL
- Instabile AP, kardiales oder zerebrovaskuläres Ereignis, NYHA II Herzinsuffizienz innerhalb 6 Monate vor Therapiebeginn
- Unkontrollierter arterieller Hypertonus (RR syst. >150 oder dia. >90 mmHg)
- Herzrhythmusstörung (außer mit Betablocker oder Digitalis behandelt)

Voraussichtliche Laufzeit:

- ab 08/2011

EVOLVE-1 - Zweitlinientherapie bei Progress/Intoleranz unter TKI

Titel:

A randomized phase III, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of everolimus (RAD001) in adult patients with advanced HCC after failure of Sorafenib treatment

Kurzbeschreibung:

Nach Progress/Intoleranz unter Sorafenib wird in dieser Studie bei fortgeschrittenem HCC (BCLC Stadium B oder C) eine Zweitlinientherapie mit Everolimus vs. Best Supportive Care (BSC) verglichen. Die Randomisierung erfolgt 2:1 in die Verumgruppe. Studienvisiten erfolgen alle 3 Wochen, MRT alle 6 Wochen.

Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)
- Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)
- Sicherheit und Verträglichkeit (CTCAE)

Relevante Einschlusskriterien:

- HCC histologisch oder radiologisch gesichert (AASLD Kriterien)
- BCLC Stadium B oder C
- Child-Pugh A, keine HE, Aszites kontrolliert
- Progression/Intoleranz unter Sorafenib
- ECOG PS ≤ 2
- Angemessene Organfunktionen (Thrombozyten ≥ 100 , Hb $\geq 8,5$, ANC $\geq 1,2$, Kreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$, Bilirubin ≤ 2)

Wesentliche Ausschlusskriterien:

- Laufende lokoreg. Therapie
- Aktive Blutung während der letzten 28 Tage
- Vorherige Malignität innerhalb ≤ 3 Jahre
- Lebertransplantation
- HIV-Seropositivität
- Instabile AP oder Herzinsuffizienz $\geq \text{NYHA III}$, schwere HRST
- Unkontrollierter Diabetes mellitus
- Symptomatische Atherosklerose (TIA, pAVK) ≤ 6 Monate

Voraussichtliche Laufzeit:

- bis Ende 2011

REACH - Zweitlinientherapie bei Progress/Intoleranz unter TKI

Titel:

Multizentrische, randomisierte doppel-blinde Phase III Studie mit Ramucirumab vs. Best Supportive Care als Zweitlinientherapie in Patienten mit HCC nach Erstlinientherapie mit Sorafenib

Kurzbeschreibung:

Nach Progress/Intoleranz unter Sorafenib wird in dieser Studie bei fortgeschrittenem HCC (BCLC Stadium B oder C) eine Zweitlinientherapie mit Ramucirumab (monoklonaler Antikörper gegen VEGFR-2) vs. Best Supportive Care (BSC) verglichen. Die Randomisierung erfolgt 1:1. Studienvisiten erfolgen alle 2 Wochen (intravenöse Gabe der Testsubstanz), MRT alle 6 Wochen.

Endpunkt:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Radiologisches Ansprechen (ORR, TTP)
- Sicherheit und Verträglichkeit

Relevante Einschlusskriterien:

- HCC histologisch oder radiologisch gesichert (AASLD Kriterien)
- BCLC Stadium B oder C
- Child-Pugh A oder B (nicht B9)
- Progression/Intoleranz unter Sorafenib
- ECOG PS 0 oder 1
- Angemessene Organfunktionen (Thrombozyten ≥ 75 , Hb ≥ 9 , ANC $\geq 1,0$, Kreatinin $\leq 1,2$, ALT/AST $\leq 5 \times \text{ULN}$, Bilirubin ≤ 3 , INR $\leq 1,5$)
- Keine relevante Proteinurie

Wesentliche Ausschlusskriterien:

- VEGF-Inhibitor als Vortherapie
- Therapie mit NSAR oder Thrombozytenaggregationshemmern (ASS erlaubt)
- Aktive Blutung während der letzten 3 Monate
- Varizen mit Blutungsrisiko (ÖGD)
- Hirnmetastase
- Vorherige Malignität innerhalb ≤ 2 Jahre
- Lebertransplantation
- HIV-Seropositivität
- Instabile AP, symptomatische Herzinsuffizienz (Echokardiographie)
- Schwere HRST, RR $\geq 150/90$ mmHg
- Symptomatische Atherosklerose (TIA, pAVK) ≤ 6 Monate

Voraussichtliche Laufzeit:

- bis Ende 2011

SHELTER – Explorative Zweitlinientherapie in Kombination mit Sorafenib

Titel:

Explorative Phase II Studie zur Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von 4SC-201 sowie der Kombination von Sorafenib plus 4SC-201 in Patienten mit HCC und Progress unter Sorafenib (Proof-of-concept)

Kurzbeschreibung:

Patienten mit fortgeschrittenem HCC und Leberzirrhose Child-Pugh A oder B7 mit Progress unter Sorafenib erhalten den Histondeacetylaseinhibitor 4SC-201 (5d/9d-Einnahmeschema, per os) in zwei Behandlungsarmen (keine Randomisierung, keine Verblindung): A) Dosisescalation (MTD, DLT) und Kombinationstherapie (synergistischer Effekt), B) 4SC-201 als Monotherapie. Studienvisiten zu Tag 1, 5, 8, 15, 19, 29, 33, 43 und alle 14 Tage, Bildgebung CT/MRT (EASL Kriterien) zu Woche 6, 12 und 20, dann alle 8 Wochen.

Endpunkte:

- Progressionsfreie Überlebensrate (PFSR) nach 12 Wochen
- MTD, Sicherheit und Verträglichkeit von 4SC-201
- Radiologisches Ansprechen (ORR, TTP)
- Gesamtüberleben (OS)
- Translationales Programm (Biomarker und PK Tag 1, 5 und 23 über 6 Std.)

Relevante Einschlusskriterien:

- HCC (AASLD Kriterien) BCLC B oder C
- Progress unter Sorafenib (RECIST), Sorafenib mindestens 8 Wochen
- Child-Pugh A oder B7
- ECOG PS 0, 1 oder 2
- Angemessene Organfunktionen (Thrombozyten ≥ 75 , Hb ≥ 9 , ANC $\geq 1,5$, Kreatinin $\leq 1,5$, ALT/AST $\leq 5 \times \text{ULN}$, Bilirubin ≤ 3 , INR $\leq 2,3$)

Wesentliche Ausschlusskriterien:

- HE in der Vorgeschichte
- Hirnmetastasen
- Intoleranz von Sorafenib
- Varizen mit Blutungsrisiko ≤ 14 Tage (ÖGD)
- Vorherige Malignität innerhalb ≤ 3 Jahre
- Lebertransplantation
- Instabile AP, Infarkt ≤ 6 Monate, Herzinsuffizienz NYHA III oder IV
- QTc (Fridericia) > 450 msec

Voraussichtliche Laufzeit:

- bis Ende 2011

Kontakt:

OA Dr. H. Wege (0152/22816347) hwege@uke.de

Dr. T. Werner (0152/22815671) t.werner@uke.de

HCC-Ambulanz: 040/7410-58333 (jeweils am Montag)