

Studie CRAD001M2301: Informationsblatt für zuweisende Ärzte

Eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie mit RAD001 zur Behandlung von Patienten mit subependyalem Riesenzellastrozytom (SEGA) in Verbindung mit Tuberöser Sklerose (TSC)

Die Studie untersucht die Effizienz und Sicherheit von RAD001 in der Behandlung von Patienten, die an SEGA in Verbindung mit TSC erkrankt sind.

Primärer Studienendpunkt:

Ansprechen der SEGA-Läsion (Response Rate),
gemessen über MRT (Woche 12, 24, 48 und danach 1-jährlich)

Sekundäre Endpunkte:

- Zeit bis zum SEGA-Progress, gemessen über MRT
- Ansprechen evtl. vorhandener Hautläsionen (festgehalten über Digitalfotos)
- Veränderungen der Biomarker (gesammelt im ersten Jahr der Studie)
- Veränderungen in der Nierenfunktion (Messung der Kreatinin-Clearance)
- Sicherheit der Medikation (kontinuierliche Überwachung während der Studie)
- Veränderungen in der Frequenz epileptischer Ereignisse (gemessen über das 24h-EEG bei Studieneinschluss und nach 6 Monaten)

Rekrutierung:

Es werden ca. 99 Patienten weltweit in die Studie eingeschlossen.

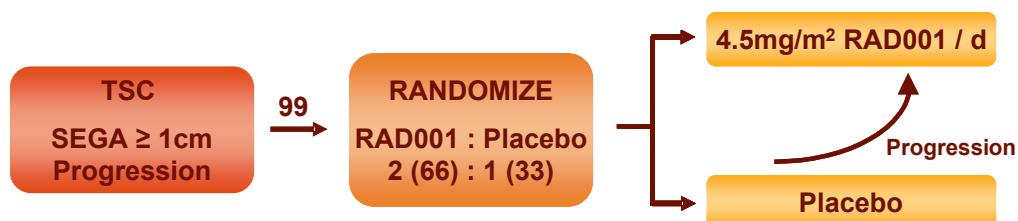
Studiendesign:

Experimenteller Arm: RAD001 in täglicher Gabe (1mg Tabletten, Einstellung der Medikation erfolgt über Blutspiegel der Substanz)

Vergleichsarm: Gabe von Placebo-Tabletten

→ die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 2:1 zugunsten von RAD001

Phase III
randomisiert - doppelblind - Placebokontrolle
Crossover-Option



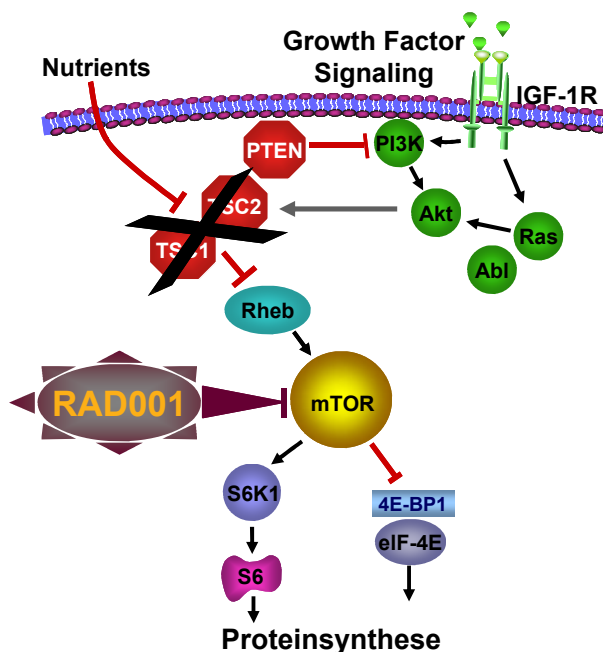
Haupteinschlusskriterien:

- Patienten aller Altersstufen
- gesicherte Diagnose von TSC
- mind. 1 SEGA mit einer minimalen Größe von 1cm Durchmesser
- gesicherter SEGA-Progress (Vergleich zu früheren MRT-Scans)
- Mädchen und Frauen in gebärfähigem Alter müssen eine zuverlässige und medizinisch anerkannte Verhütungsmethode anwenden

Hauptausschlusskriterien:

- kürzlicher Herzinfarkt, vom Herzen ausgehender Brustschmerz oder Schlaganfall
- stark beeinträchtigte Lungenfunktion
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Nierenfunktionsstörung
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- akute Infektion
- Organtransplantation in der Vorgeschichte
- OP innerhalb der letzten 2 Monate vor Studieneinschluss
- vorangegangene Therapie mit einem mTOR-Inhibitor
- unkontrollierte Cholesterinwerte
- unkontrollierter Diabetes
- HIV
- Patienten mit Metallimplantaten, die deshalb kein MRT durchführen lassen können

Wirkmechanismus von RAD001 bei der Erkrankung TSC:



- mTOR ist zentrales Schlüsselprotein in Überlebens- und Wachstumssignalwegen der Körperzellen
- damit Wachstum und Überleben der Zelle im Gleichgewicht bleiben, gibt es einen natürlichen Inhibitor zu mTOR: der Proteinkomplex aus TSC1 und TSC2
- bei der Erkrankung TSC kommt es durch Mutationen in TSC1 oder TSC2 zum Funktionsverlust des mTOR-Inhibitors → die Zelle wächst unkontrolliert
- RAD001 hemmt mTOR direkt und kann daher die fehlende mTOR-Inhibierung ersetzen → Wiederherstellung des Gleichgewichts

Sicherheit und Verträglichkeit

Die klinischen Studiendaten zur Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom (tägliche Dosis: 10mg RAD001) zeigen, dass RAD001 allgemein gut vertragen wird. Die Therapiebedingten Nebenwirkungen (%-Werte), die bei ≥ 10 % der RAD001-behandelten Patienten auftraten sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

	Everolimus + BSC (n = 274)			Plazebo + BSC (n = 137)		
	alle Grade	Grad 3	Grad 4	alle Grade	Grad 3	Grad 4
Stomatitis ^a	42	3	0	8	0	0
Infektionen ^b	13	2	2	2	0	0
Asthenie	22	2	0	9	<1	0
Fatigue	23	3	0	17	<1	0
Diarrhö	21	1	0	4	0	0
Hautausschlag	28	1	0	5	0	0
Übelkeit	18	<1	0	8	0	0
Periphere Ödeme	13	<1	0	4	0	0
Dyspnoe	10	2	0	3	0	0
Mukositis	17	1	0	1	0	0
Pneumonitis ^c	14	4	0	0	0	0

BSC = best supportive care
^a *Beinhaltet Stomatitis und aphthöse Stomatitis sowie Mund- und Zungenulzera*
^b *Schließt alle unter die Rubrik „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ fallenden Ereignisse bei systemischen Organ-
klassen ein (wie Pneumonien, Sepsis und opportunistische Infektionen [z.B. Aspergillose und Candidiasis]).*
^c *Beinhaltet interstitielle Lungenerkrankung, Lungeninfiltration, Pneumonitis, pulmonal- alveoläre Blutung, Alveolitis und
Lungentoxizität.*

Zu den häufigsten Abweichungen der Laborwerte zählten Anämie bei 25% der Patienten, erhöhte Cholesterinwerte bei 18% der Patienten, erhöhte Triglyzeride bei 15% sowie erhöhte Glukose- und Kreatininwerte bei 8% bzw. 5% der behandelten Patienten.

Therapiemanagement

Stomatitis/Mukositis Prophylaxe

Während der Therapie mit RAD001 ist auf eine gute Basis-Mundpflege mit weicher Zahnbürste zu achten. Die Mundschleimhaut sollte feucht gehalten werden, z.B. durch regelmäßige Spülungen mit Salbeitee.

Infektionen

Unter Behandlung mit mTOR-Inhibitoren kann es zu einer Immunsuppression kommen. Daher erfolgt eine sorgfältige Untersuchung auf Infektionen vor und während der Behandlung und Patienten mit akuten Infektionen werden nicht in die Studie eingeschlossen.

Hyperglykämie und Hyperlipidämie

Die Blutwerte der Patienten werden während der Studie kontinuierlich überwacht. Gegebenfalls wird die Therapie angepasst oder ausgesetzt.

Nicht-infektiöse Pneumonitis

Die nicht-infektiös bedingte Pneumonitis ist ein Klasseneffekt der mTOR-Inhibitoren. Die Patienten werden im Rahmen der Studie gut auf Symptome einer solchen Pneumonitis überwacht. Bei betroffenen Patienten, die wenig oder keine Symptome zeigen, wird die Behandlung normal weitergeführt. Wenn mäßige Symptome auftreten, wird die Behandlung evtl. unterbrochen, bis eine Besserung der Symptome auftritt. Außerdem ist ein Einsatz von Kortikosteroiden denkbar. In Fällen schwerer Symptome wird die Behandlung mit RAD001 abgesetzt und Kortikosteroide werden bis zum Abklingen der klinischen Symptome eingesetzt. Danach kann die RAD001-Behandlung je nach klinischer Situation mit entsprechender Dosisanpassung fortgesetzt werden.