

Immuntherapie mit BCG-VPM1002BC bei Patientinnen und Patienten nach vorgängiger konventioneller BCG-Therapie und erneutem, nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (Studie SAKK 06/14)

Informationen zu den Ergebnissen der Studie

Im folgenden Text informieren wir Sie über die wichtigsten Ergebnisse der Studie «Immuntherapie mit BCG-VPM1002BC bei Patientinnen und Patienten nach vorgängiger konventioneller BCG-Therapie und erneutem, nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs».

Studien sind sehr wichtig, damit in Medizin und Wissenschaft Fortschritte erzielt werden können. Wenn Sie sich bereit erklären, sich im Rahmen einer klinischen Studie behandeln zu lassen, leisten Sie einen bedeutenden Beitrag. So helfen sie anderen Patienten, ihre Gesundheitsfragen zu beantworten, neue Behandlungen für sie zu entwickeln oder bestehende Behandlungen zu verbessern. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) dankt Ihnen daher ganz herzlich für Ihre Teilnahme und ihr Engagement.

1. Name der Studie

Der vollständige deutsche Name der Studie lautet:

SAKK 06/14: Eine Phase-I/II-Studie zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit der Verabreichungen von VPM1002BC in die Harnblase bei Personen mit erneutem, nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs nach vorangehender Standard-BCG-Therapie.

(Englischer Originaltitel: A phase I/II open label clinical trial assessing safety and efficacy of intravesical instillation of VPM1002BC in patients with recurrent non-muscle invasive bladder cancer after standard BCG therapy)

Bedeutung der Begriffe:

- «Phase-I/II-Studie»: Dies sind die ersten klinischen Studien, in denen Wirksamkeit und Verträglichkeit eines neuen Wirkstoffs an einer relativ geringen Anzahl Personen geprüft wird.
- «BCG» ist die Abkürzung für Bacillus Calmette-Guérin. Dabei handelt es sich um abgeschwächte Bakterien (können keine Infektion verursachen), die zur Behandlung von Blasenkrebs eingesetzt werden. Die Bakterien werden über einen Katheter in die Blase verabreicht und tragen dort dazu bei, eine Immunreaktion gegen die Krebszellen in der Blasenschleimhaut anzuregen.



- «VPM1002BC» ist ein BCG-Bakterienstamm, bei dem ein Gen durch ein anderes bakterielles Gen ersetzt wurde. Der BCG-Stamm VPM1002BC löst in vergleichenden Untersuchungen mit konventionellem BCG eine veränderte Immunreaktion aus, die eine verbesserte Wirksamkeit für die Behandlung von Blasenkrebs haben könnte.
- «Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs» bedeutet, dass sich die Krebszellen nur in der

Schleimhaut der Blase befinden und nicht in die Muskelschicht eingedrungen sind. Es handelt sich um ein Frühstadium von Blasenkrebs.

Weitere Erklärungen zu Fachausdrücken finden Sie im Glossar am Ende dieses Dokuments.

2. Organisation der Studie

Die Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) hat diese Studie geplant und durchgeführt.

Weitere Informationen zur SAKK finden Sie auf der Website www.sakk.ch.

3. Allgemeine Informationen zur Studie

Eine frühe Form von Blasenkrebs wird als nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs bezeichnet. Dieser Begriff bedeutet, dass die Krebszellen auf die Schleimhaut der Blase beschränkt sind und noch nicht in die Muskelschicht der Blase eingedrungen sind. Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs wird üblicherweise operativ entfernt. Danach folgt eine sogenannte BCG-Behandlung, die verhindern soll, dass der Krebs wieder auftritt. Bei dieser Behandlung bringt man spezielle Bakterien (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) in die Blase ein. Dies löst in der Blasenschleimhaut eine Immunreaktion aus und trägt dazu bei, den Krebs zu bekämpfen.

Bei den BCG gibt es verschiedene Bakterienstämme, und es wird angenommen, dass sich

die Wirksamkeit der Stämme unterscheidet. Ein vielversprechender neuer, genetisch veränderter BCG-Stamm mit der Bezeichnung «VPM1002BC» löst in vergleichenden Untersuchungen mit konventionellem BCG eine veränderte Immunreaktion aus, die eine verbesserte Wirksamkeit für die Behandlung von Blasenkrebs haben könnte.

Mit der Studie SAKK 06/14 wollte man herausfinden, wie sicher, verträglich und wirksam eine Behandlung mit BCG-VPM1002BC bei Blasenkrebs ist. An der Studie nahmen Personen teil, die nach einer ersten Therapie erneut an nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs erkrankt waren (Tumorrezidiv).

4. Teilnehmende

Zwischen September 2015 und April 2018 nahmen 36 Patienten und 4 Patientinnen mit nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs an der Studie teil (insgesamt 40 Personen). Nach der Diagnose war bei ihnen der Krebs entfernt worden, danach hatte man eine Behandlung mit Standard-

BCG durchgeführt. Trotz dieser Therapie war der Blasenkrebs erneut aufgetreten. Bei allen Studienteilnehmenden bestand ein relativ hohes Risiko, dass der Krebs fortschreiten könnte.



5. Ablauf der Studie resp. Studienbehandlung

Alle Studienteilnehmenden erhielten während sechs Wochen einmal wöchentlich eine Behandlung mit BCG-VPM1002BC. Bei diesen ersten sechs Behandlungen handelte es sich um eine sogenannte *Induktionstherapie*. Die Behandlungen liefen wie folgt ab:

- Über einen Blasenkatheter wurde eine flüssige Lösung mit BCG-VPM1002BC in die Blase gespült (Instillation).
- Die Lösung blieb während rund zwei Stunden in der Blase.
- Danach wurde die Lösung beim Wasserlösen aus der Blase gespült.

Nach der Induktionstherapie folgte die *Erhaltungstherapie*. Als Erhaltungstherapie erfolgte in den Monaten 3, 6 und 12 nach Ab-

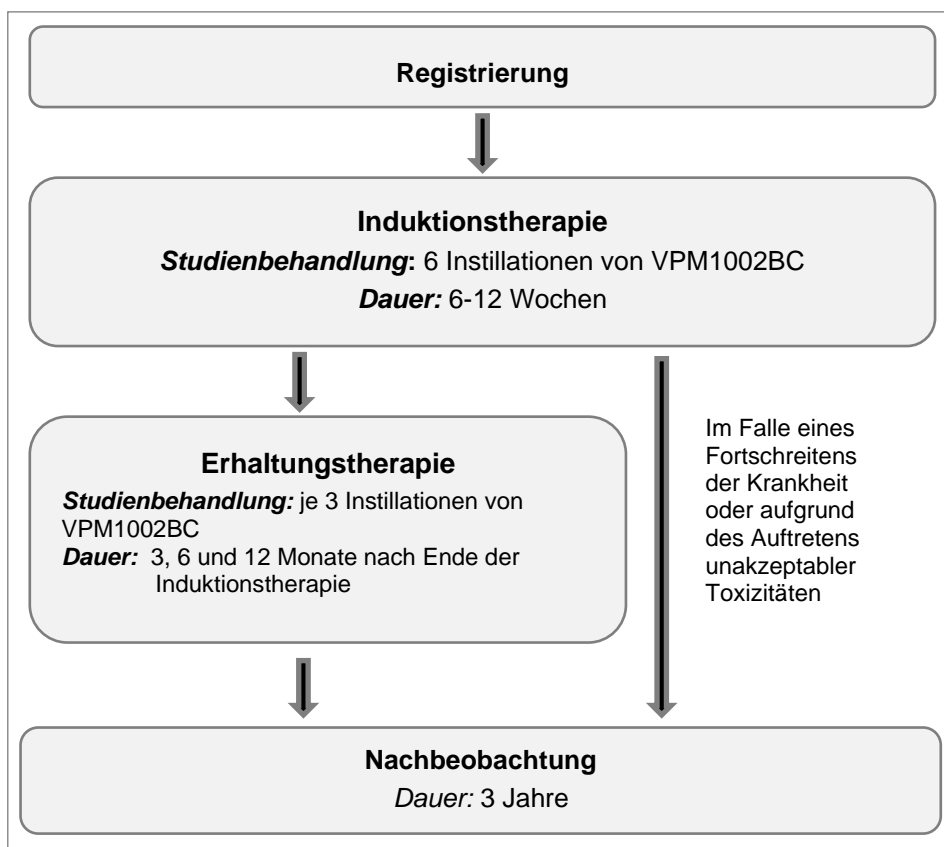
schluss der Induktionstherapie nochmals jeweils eine Instillation von BCG-VPM1002BC in die Blase.

Die Erhaltungstherapie wurde nicht bei allen Studienteilnehmenden durchgeführt. Die Gründe dafür waren, dass der Krebs wieder auftrat und 2 Patienten entschieden sich gegen weitere Behandlungen.

So viele Studienteilnehmende erhielten Erhaltungstherapien:

- Instillation nach 3 Monaten: 33 Teilnehmende
- Instillation nach 6 Monaten: 25 Teilnehmende
- Instillation nach 12 Monaten: 15 Teilnehmende

Nach Abschluss der Studientherapie wurden alle Teilnehmenden während maximal drei Jahren in regelmässigen Abständen nachkontrolliert.





6. Untersuchte Faktoren

Im Rahmen der Studie untersuchte man verschiedene Faktoren, unter anderem:

- *Rezidiv-freie Rate (RFR):* Bei welchem Anteil (Rate) an Studienteilnehmenden ist 60 Wochen nach Beginn der Behandlung mit BCG-VPM1002BC **kein** Krebs in der Blase nachweisbar?
- *Zeitdauer bis zum Rückfall:* Wie lange dauert es, bis nach Beginn der Behandlung mit BCG-VPM1002BC ein Tumorrückfall in der Blase auftritt?

- *Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung:* Welche Nebenwirkungen hat die Behandlung und wie stark sind diese?
- *Lebensqualität:* Wie ist die Lebensqualität der Studienteilnehmenden während und nach der Behandlung?

7. Resultate der Studie

Rezidiv-freie Rate (RFR):

60 Wochen nach Beginn der Behandlung war der Blasenkrebs bei 49,3% der Studienteilnehmenden nicht erneut aufgetreten (kein Tumorrückfall). Zwei Jahre nach Beginn der Behandlung lag diese Rate bei 47,4%, nach drei Jahren bei 43,7%.

Zeitdauer bis zum Rezidiv:

Im Median dauerte es vom Beginn der Behandlung bis zur Diagnose eines Tumorzidivs in der Blase 1,3 Jahre.

Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung:

Die häufigsten Nebenwirkungen der Behandlung waren bakterielle Infektionen der Harn- und Geschlechtsorgane. Solche Infektionen traten bei

16 Personen auf, zwei davon mussten deswegen im Spital behandelt werden. Weitere häufige Nebenwirkungen waren verstärkter oder häufiger Harndrang (12 Personen), Schmerzen im Harntrakt (7 Personen) und Hautreaktionen (5 Personen). Diese und weitere, seltenere Nebenwirkungen waren mild und beeinträchtigten die betroffenen Personen nicht stark.

Lebensqualität:

Die Lebensqualität der Studienteilnehmenden war über die gesamte Behandlungsdauer gesehen stabil. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten berichtete darüber, dass während der Induktionstherapie die Lebensqualität zurückging, zum Beispiel wegen körperlichen Einschränkungen oder Müdigkeit.

8. Bedeutung der Studienresultate

Bei fast der Hälfte der Personen, die mit BCG-VPM1002BC behandelt wurden, war der Krebs ein Jahr nach Behandlungsbeginn nicht wiedergekommen. Drei Jahre nach Behandlungsbeginn lag die Rate der Personen **ohne** Tumorrückfall in der Blase bei immer noch bei 43,7% –

diese Zahl deutet darauf hin, dass die Behandlung mit BCG-VPM1002BC einen Langzeiteffekt hat. Die Behandlung mit BCG-VPM1002BC war zudem sicher, gut verträglich (kaum schwere



Nebenwirkungen) und beeinträchtigte die Lebensqualität der Teilnehmenden nach Studienende nicht.

Die Autorinnen und Autoren der Studie schätzen die Behandlung mit BCG-VPM1002BC als vielversprechend ein. Die Autorinnen und Autoren weisen darauf hin, dass die Zahl der Studienteilnehmenden gering war. Deshalb lassen sich aus diesen Studienergebnissen noch keine allgemeingültigen Schlüsse ziehen. Es sollen nun Studien mit mehr Teilnehmenden durchgeführt werden, damit die Wirkung dieser Behandlung noch besser beurteilt werden kann. Sollte sich in

zukünftigen Studien bestätigen, dass die Behandlung von nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs mit BCG-VPM1002BC wirksam und gut verträglich ist, wäre das ein wichtiger Fortschritt bei der Therapie dieser Krebsart. Von der neuen Therapieoption könnten viele Patientinnen und Patienten mit Blasenkrebs profitieren. Zudem besteht seit 10 Jahren ein weltweiter Mangel an BCG für die Behandlung der Patienten. Dies hat zu einer Zunahme der Tumorrückfälle, vermehrt durchgeführten Blasenentfernungen und zu höheren Kosten geführt. VPM1002BC könnte dazu beitragen, diesen weltweiten Mangel an BCG zu beheben.



Anhang: Glossar

- **Bakterienstamm:** Unterschiedliche Bakterienstämme bestehen zwar aus der gleichen Bakterienart, unterscheiden sich aber leicht voneinander, zum Beispiel wegen unterschiedlicher Gene. Verschiedene Bakterienstämme werden in Bakterienkulturen gezüchtet.
- **BCG:** Abkürzung für Bacillus Calmette-Guérin; spezielle Bakterien, die zur Behandlung von Blasenkrebs in die Blase eingebracht werden.
- **BCG-Therapie:** Behandlung von Blasenkrebs mit BCG.
- **Blasenkatheter:** Dünner Kunststoffschlauch, der über die Harnröhre in die Blase eingeführt wird. Ein Blasenkatheter wird zum Entleeren von Urin oder – wie in dieser Studie – zum Einbringen von Flüssigkeiten in die Blase verwendet.
- **Einarmige Studie:** Studie, bei der alle Teilnehmenden dieselbe Behandlung erhalten.
- **Offene Studie:** Studie, bei der die Forschenden und die Teilnehmenden wissen, welche Behandlung angewendet wird.
- **Immuntherapie:** Behandlung, bei der das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) dazu ange-regt wird, gegen die Krebszellen anzukämpfen.
- **Instillation:** Verabreichung eines Medikaments in ein Hohlorgan, in dieser Studie in die Blase.
- **Median:** Bei einer Reihe von Daten liegt der Median in der Mitte: Eine Hälfte der Daten liegt unterhalb, die andere Hälfte oberhalb des Medians.
- **Nicht-Muskelinvasiv:** Krebszellen sind nicht in die Muskelschicht eingedrungen, in dieser Studie be-trifft es die Muskelschicht der Blase.
- **Phase-I-Studie:** Studie, bei der man einen Wirkstoff, der zuvor nicht an Menschen geprüft wurde, an wenigen Krebspatientinnen und -patienten anwendet, mit dem Ziel eine sichere Dosierung zu finden.
- **Phase-II-Studie:** Studie, bei der die Wirksamkeit einer Behandlungsmethode an einer grösseren An-zahl Patientinnen und Patienten geprüft wird.
- **Rezidiv:** Erneutes Auftreten einer Krankheit.
- **Tumorrezidiv:** Wiederauftreten einer Krebskrankheit nach einer erfolgreichen Behandlung.
- **VPM1002BC:** Ein bestimmter BCG-Stamm, bei dem ein Gen durch ein anderes ersetzt wurde.