

## NEWSLETTER 2014/03

Liebe Patientinnen und Patienten,  
liebe Angehörige,  
sehr geehrte Damen und Herren,

in unserem Newsletter 2014/02 stellten wir die Frage „Soll ich an einer Studie teilnehmen?“ aus Sicht von Betroffenen. Hier nun folgt, wie angekündigt, der Beitrag zu offenen und geplanten Studien im Heidelberger Myelom-Studienzentrum. Wir bedanken uns ganz herzlich bei Herrn Prof. Goldschmidt und seinem Team für die nachfolgende Übersicht.

### Innovative Therapien für Myelom-Patienten in Deutschland

*Annemarie Angerer, Uta Bertsch, Jana Schlenzka, Barbara Hügler-Dörr und Hartmut Goldschmidt, Med. Klinik V Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg*

Die Heidelberger Myelomsektion ist eines der größten und renommiertesten klinischen sowie wissenschaftlich führenden spezialisierten Myelombehandlungszentren weltweit. Prognose und Lebensqualität der Myelompatienten sind durch die Beiträge der Heidelberger Myelomgruppe signifikant verbessert worden.

Am Heidelberger Myelomzentrum werden für Patienten in allen Krankheitsphasen, vom asymptomatischen Myelom bis hin zur mehrfach vorbehandelten Erkrankung, klinische Studien angeboten. Im Rahmen von Investigator Initiierten Studien (sog. IITs) werden durch die German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)-Studiengruppe überwiegend Studien zur Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation realisiert; aktuell werden auch Studien für nicht transplantierbare Patienten geöffnet. Die GMMG-Studien zeichnen sich durch eine moderne Diagnostik und ein anspruchsvolles wissenschaftliches Begleitprogramm aus.

Das in der GMMG-MM5 Studie erstmals erfolgreich umgesetzte Mitbehandlerkonzept „Assoziierte Prüfzentren“ hat dazu geführt, dass auch niedergelassene Onkologen und kleinere Kliniken Zugang zu innovativen Studienkonzepten und neuen Medikamenten sowie zu moderner bildgebender und molekulargenetischer Diagnostik erhalten. Das deutschlandweite Netzwerk umfasst aktuell mehr als 35 Transplantationszentren sowie über 80 weitere Kliniken und niedergelassene Onkologen. Die German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)-Studiengruppe unter Leitung von Prof. H. Goldschmidt konnte sich in den letzten 18 Jahren innerhalb Deutschlands als Studiengruppe beim Multiplen Myelom mit Vorreiterfunktion etablieren. Ergebnisse der multizentrischen Investigator initiierten Studien (IITs) werden in Therapieempfehlungen des Medizinischen Diensts der Krankenkassen (MDK) und internationalen Leitlinien implementiert. Offene und in Kürze rekrutierende GMMG-Studien in der Sektion Multiples Myelom sind im Anschluss wiedergegeben.

Auch das Angebot an Studien mit neuen Substanzen und insbesondere an innovativen „frühen Phase Studien“ (Phase I/II) wächst am Heidelberger Myelomzentrum kontinuierlich. Diese werden zusammen mit pharmazeutischen Unternehmen erfolgreich geplant und umgesetzt.

Zahlreiche neue Medikamente mit weniger Nebenwirkungen und einem verbesserten Wirkungsgrad befinden sich beim Multiplen Myelom zurzeit in der klinischen Entwicklung. Zum einen handelt es sich um Nachfolger der Wirkstoffe Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib. Zum anderen werden aber auch neue Medikamente zur Hemmung der Zellteilung und zur immunologischen Therapie untersucht. Monoklonale Antikörper, die bereits bei anderen Krebserkrankungen in der Therapie fest verankert sind, leiten eine neue Ära in der Therapie des Multiplen Myeloms ein und bilden einen Schwerpunkt der Studienaktivitäten des Heidelberger Myelomzentrums. Die neuen Medikamente werden in der Regel in Kombination mit den Substanzen Bortezomib, Lenalidomid oder Dexamethason getestet.

Eine Übersicht zu den aktiven myelomassoziierten Studien finden Sie unter <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Klinische-Studien.131692.0.html>

Kontaktaufnahme mit dem Studienzentrum Heidelberg ist über das Sekretariat von Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Tel. 06221/56-8003 und [myelom.studien@med.uniheidelberg.de](mailto:myelom.studien@med.uniheidelberg.de) möglich.

#### *GMMG-ReLapsE-Studie<sup>\*)</sup>*

In der GMMG ReLapsE Phase III Studie wird der Stellenwert einer frühen versus einer Transplantation zu einem späteren Zeitpunkt für Patienten bis 75 Jahre prospektiv untersucht. Die Behandlung von Lenalidomid/Dexamethason wird mit der Behandlung von Lenalidomid/Dexamethason gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation und anschließender Lenalidomid-Erhaltungstherapie im Hinblick auf eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei erneuter Krankheitsprogression bzw. im Rezidiv der Myelomerkrankung verglichen. Die ReLapsE-Studie kann durch die Integration von Lenalidomid in das Therapiekonzept zur weiteren Prognoseverbesserung von Myelompatienten signifikant beitragen. Aufgrund der Bedeutung dieser Fragestellung für zukünftige Therapieentscheidungen wurde die ReLapsE-Studie vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als wichtige Studie weltweit eingestuft. Die Studie ist weiter offen für die Rekrutierung, das Rekrutierende wird im Dezember 2015 erwartet.

#### **GMMG Studien in Kürze**

##### *PERSPECTIVE-Studie für Myelom-Patienten im Rezidiv*

In dieser multizentrischen Phase II Studie soll untersucht werden, ob eine Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason und intravenös verab-

reichten Cyclophosphamid im Falle eines suboptimalen Ansprechens oder erster Progression bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom die progressionsfreie Zeit verlängern kann. Pomalidomid ist den in der Myelomtherapie sehr erfolgreich eingesetzten Medikamenten Revlimid (Lenalidomid) und Thalidomid chemisch ähnlich und gehört zur Gruppe der immunmodulatorischen Substanzen. Pomalidomid verlängert das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von rezidivierten und refraktären Myelompatienten laut aktualisierten Zwischenergebnissen der MM 003 Studie. Die PERSPECTIVE Studie wird an 10 Zentren in Deutschland mit 60 Patienten durchgeführt werden. Rekrutierungsbeginn ist für Juni 2014 geplant.

##### *BPV Studie zur Primärtherapie von nicht-transplantierbaren Myelom-Patienten*

In dieser Phase IIb Studie wird die Primärtherapie von Myelompatienten, die nicht für eine Transplantation geeignet sind, mit Bendamustin, Prednison und Bortezomib (Velcade®) (BPV) untersucht. Bendamustin ist gut verträglich und bietet sich insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialysepflicht als geeigneter Chemotherapiepartner an. Insgesamt sollen 96 Patienten in 15 Prüfzentren eingeschlossen werden. Studienbeginn ist voraussichtlich das 3. Quartal 2014.

##### *HD 6 Studie zur Erstlinientherapie für transplantierbare Patienten.*

Innerhalb der neuen großen multizentrischen GMMG-HD6 Phase III – Studie (Nachfolgestudie von GMMG-MM5) zur Primärtherapie des Multiplen Myeloms soll erstmalig ein monoklonaler Antikörper (Elotuzumab) vor und nach Hochdosischemotherapie gefolgt von Autologer Stammzelltransplantation für Patienten bis zu 70 Jahren durch die GMMG-Studiengruppe geprüft werden. Elotuzumab ist ein humanisierter Antikörper (IgG1), der sich gegen das Oberflächenantigen SLAMF7 auf der Oberfläche von Myelomzellen richtet. Der Wirkmechanismus basiert auf einer durch natürliche Killerzellen vermittelten Zytotoxizität. In dieser multizentrischen Phase III-Studie wird die GMMG-Studiengruppe verschiedene Behandlungsstrategien mit und ohne Elotuzumab zur Erstlinientherapie für neudiagnostizierte und für die Transplantation geeignete Myelompatienten hinsichtlich Überleben (PFS, OS), Ansprechraten und Toxizität untersuchen. Neue Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid) werden in das Hochdosiskonzept eingebunden. Der Anteil der Patienten mit kompletter Remission und langer Remissionsdauer soll weiter erhöht werden. Die GMMG-HD6 – Studie startet voraussichtlich im Herbst 2014.

##### *BIRMA Studie*

In der GMMG-BIRMA-Phase-II-Studie wird bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplen Myelom und einer Mutation im BRAF Gen (BRAFV600) der therapeutische Nutzen einer Behandlung mit RAF-Kinase-Inhibitoren (wie z.B. Venurafenib oder Darafenib) in Kombination mit einer gleichzeitigen Hemmung der MEKKinase untersucht. Die neuen hochselektiven Medikamente sind oral verfügbar. Mit der

*Forts. auf Seite 2*

BIRMA-Studie beginnt eine qualitativ neue GMMG-Studiengeneration mit Fokus auf die personalisierte Therapie von Myelom-Patienten.

### Company Sponsored Trials (CSTs) und weitere Investigator-initiierte Studien

#### *Siltuximab-CNT0328-Studie* (CNT0328SMM2001) [Smouldering Myeloma]

Die CNT0328-Studie ist eine randomisierte, doppelt verblindete und Placebo-kontrollierte Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit des Antikörpers Siltuximab bei Patienten mit Hochrisiko-Smouldering Myelom.

#### *Clarion-Studie (2012-005)*

Die Clarion-Studie ist eine Phase III-Studie, in der Carfilzomib (Proteasomeninhibitor der zweiten Generation) in Kombination mit Melphalan und Prednison mit einer Bortezomibtherapie in Kombination mit Melphalan und Prednison bei Patienten mit neu-diagnostiziertem Myelom, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, verglichen wird.

#### *LenaMain-Studie (RV-MM-PI-280)*

Die LenaMain-Studie ist eine Phase III-Studie, in der eine Erhaltungstherapie mit täglich 25mg Lenalidomid mit einer Erhaltungstherapie von täglich 5mg Lenalidomid bei Patienten in der Erstlinientherapie, die bereits eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, verglichen wird.

#### *Anti-CD38 Antikörper-Studie (MOR202C101)*

Hierbei handelt es sich um eine Phase I/IIa-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des humanen Anti-CD38 Antikörpers MOR03087 als Monotherapie und in Kombination mit der Standardtherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom. Die Studie wird in Kooperation mit dem Klinischpharmakologischen Studienzentrum (KliPS) durchgeführt.

#### *CLGH447X2101-Studie (Pan-Pim-Studie)*

Die CLGH447X2101-Studie ist eine Phase-I-Studie mit ansteigenden Dosierungen des Pan-Pim-Kinase Inhibitors LGH447 bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom. Die Studie wird in Kooperation mit dem Klinischpharmakologischen Studienzentrum (KliPS) durchgeführt.

#### *Optimized-Retreat-Studie* (26866138MMY3033)

Die Optimized-Retreat-Studie ist eine Phase III-Studie, in der eine erneute Behandlung mit Bortezomib bei Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom in unterschiedlichen Therapie-Schemata untersucht wird.

#### *STRATUS-Studie (CC-4047-MM-010)*

Die STRATUS-Studie ist eine einarmige, offene Studie zur Beurteilung der Sicherheit von Pomalidomid (immunmodulatorische Substanz, Nachfolger von Thalidomid und Revlimid) in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason für Patienten mit refraktärem oder

rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom.

#### *CC-5013-PASS-001*

Bei der PASS-Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit von Lenalidomid nach mindestens einer Vortherapie im Vergleich zur Therapie des Multiplen Myeloms mit anderen Substanzen.

#### *Ixazomib-Studie (MLN9708)*

Hierbei handelt es sich um eine Phase III-Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie mit dem oralen Proteasomen-Inhibitor Ixazomib (ein neueres Medikament aus der gleichen Substanzklasse wie Bortezomib, das als Kapsel eingenommen werden kann) für Patienten in der Erstlinientherapie, die eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben.

*\*) Anmerkung der AMM-Online: eine Übersicht von Kliniken, die deutschlandweit an der ReLApsE Studie teilnehmen, finden Sie auf unserer Homepage unter <http://www.myelom.org/studien/uebersicht/relapse.html>*

Im vorangegangenen Text kommen einige Begriffe vor, die wir, die AMM-Online, näher erläutern wollen:

#### Studienphasen

Nach Abschluss präklinischer Studien, also lange vor Einsatz bei Patienten, werden klinische Therapiestudien in vier Phasen eingeteilt. Jede Phase der klinischen Studien hängt von den Forschungsergebnissen der vorangegangenen Phase ab und baut auf dieser auf, so dass die in Phase I getestete Behandlung nur zur nächsten Phase übergeht, wenn sich herausgestellt hat, dass diese mindestens so sicher wie der derzeitige Behandlungsstandard ist. Diese Daten werden von Untersuchungsausschüssen überarbeitet und genehmigt, bevor die weiteren Forschungsphasen beginnen können.

#### *Phase I Studie*

Bei den Studien der Phase I bestimmen die Ärzte die geeignete Dosis und Verabreichungsform eines Medikaments (Tablette, Kapsel, Flüssigkeit, Spritze usw.) an einer normalerweise sehr begrenzten Anzahl von Patienten (manchmal auch nur zwölf Personen). In dieser Phase bestimmen die Wissenschaftler die Verträglichkeit und Dosierung des Medikaments und überwachen sämtliche schädlichen Nebenwirkungen. An Phase I-Myelomstudien nehmen nur Patienten teil, bei denen alle bisherigen Behandlungsoptionen nicht oder nicht mehr wirksam sind. Für diese Patienten ist die Teilnahme an Phase-I-Studien eine Chance, Zugang zu einem möglicherweise erfolgreichen Medikament zu erhalten.

#### *Phase II Studie*

In dieser Phase werden die Ergebnisse der vorangegangenen Studie erneut überprüft, insbeson-

dere Dosierung, Wirksamkeit gegen das Myelom und Nebenwirkungen. An Studien der Phase II nehmen in der Regel Gruppen von 50 bis 200 Patienten teil, wobei beim Multiplen Myelom, das zu den seltenen Erkrankungen gehört, die Gruppen eher klein sind.

Studien I/IIa kombinieren beide Phasen und prüfen insbesondere das Therapiekonzept.

#### *Phase III Studie*

Bei den Studien der Phase III werden weitergehende, tief greifendere Informationen zur Sicherheit eines Medikaments und seiner Wirksamkeit im Vergleich zu bestehenden gewonnen. Ein erfolgreicher Abschluss dieser Studienphase ist die Voraussetzung zur generellen Zulassung eines Medikaments. Die Anzahl der teilnehmenden Patienten(gruppen) ist dabei sehr viel höher, in der Regel ab 200. Die Patienten dieser Studien werden im allgemeinen zufällig einer von mindestens zwei Gruppen zugeteilt = *randomisiert*.

- o Therapiegruppe(n): Eine oder mehrere Gruppen erhalten eine neue, in Prüfung befindliche Therapie, d.h. eine Standardtherapie + ein neues Medikament
- o Kontrollgruppe: Diese Gruppe erhält eine Standardbehandlung mit oder ohne ein Scheinmedikament (*Placebo*).

*Wichtig zu wissen ist, dass alle Patienten mit symptomatischem Myelom behandelt werden.*

Bei einer *doppelt-verblindeten* Studie wissen weder Ärzte noch Patienten, welchem Studienarm die Teilnehmer zugeordnet sind, um scheinbare Wirkungen auszuschließen (*sog. Placeboeffekt*). Beide Gruppen werden nachverfolgt und verglichen um festzustellen, ob die Behandlung der Verumgruppe (also derjenigen Patienten, die das wirkstoffhaltige Medikament bekommen) besser war (oder nicht) als die der Kontrollgruppe.

*Ausgabe Newsletter 2014/04* werden Sie weitere Myelom Studien, diesmal aus dem Würzburger Studienzentrum vorgestellt bekommen.

Vertiefende Kenntnisse und Informationen zu Therapie-Studien in der Hämato-Onkologie finden Sie in unserer Literaturreihe <http://www.myelom.org/literatur.html>

### Patienten- und Angehörigenveranstaltungen im Juni + Juli 2014

- Freising/München am 21.+ 22. Juni 2014 17. bundesweiter DLH-Patientenkongress u.a. mit Themen zum Multiplen Myelom
- Köln: 26. Juni zum Thema: Patienten in der Krise - Welche Hilfe brauchen betroffene Angehörige?
- München, 12. Juli.: 14. Symposium der Myelom-Hilfe München u.a. mit Prof. Straka und Prof. Einsele als Referenten

Detailinformationen, auch zu den Myelomtagen in Heidelberg im Sept. finden Sie unter <http://www.myelom.org/veranstaltungen.html>