

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 Dienstes der Krankenkassen (MDK) und internationale 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 zur Zeit 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/Studien.131764.0.html>. Kontaktaufnahme mit dem Studienzentrum Heidelberg ist über das Sekretariat von Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Tel. 06221/56-8003 und myelom.studien@med.uni-heidelberg.de möglich.

GMMG-ReLapsE-Studie

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 Rekrutierungsende 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 verabreichten 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 Hochdosistherapie 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 MEK-Kinase untersucht. Die neuen hochselektiven Medikamente sind oral verfügbar. Mit der 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 Klinisch-pharmakologischen 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 Multiplem Myelom. Die Studie wird in Kooperation mit dem Klinisch-pharmakologischen 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 Multiplem 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 niedrig-dosiertem Dexamethason für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplem 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.