

B. Handrick¹, A. Angerer², H. Goldschmidt³. ¹GMMG Studiensekretariat, Sektion Multiples Myelom, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, ²Sektion Multiples Myelom, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, ³Sektion Multiples Myelom, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

27. April 2020

Therapien für Myelom-Patienten im Wandel der Zeit – Studien der GMMG-Studiengruppe

Die German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG-Studiengruppe) führt seit ihrer Gründung 1996 innerhalb eines deutschlandweiten Netzwerks und internationaler Kooperation akademische Phase-II- und -III-Studien für Patienten mit Multiplem Myelom (MM) durch. Im Rahmen von forschungsinitierten Studien („Investigator Initiated Trials“ (IITs)) wurden durch die GMMG überwiegend Studien zur Hochdosismethotherapie (HDT) mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation (HDT/autoSCT) unter der Einbindung von neuen Medikamenten (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib) realisiert (GMMG-HD1 bis GMMG-MM5). Diese klinischen Studien verbesserten den Zugang der Patienten zu neuen Medikamenten.

Ergebnisse der GMMG-HD4/-HOVON65-Studie wurden durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) begutachtet und als wichtig eingestuft, sodass eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie als Standard in Deutschland frühzeitig anerkannt wurde. Darüber hinaus konnten die Langzeitdaten dieser Studie zeigen (nach 137 Monaten), dass eine Bortezomib-basierte Induktions- und Erhaltungstherapie bei MM-Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind, den negativen prognostischen Einfluss einer Nierenfunktionsstörung oder einer del17p reduziert.

Die GMMG-MM5-Studie lieferte die Erkenntnis, dass eine Induktionstherapie mit dem VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason)-Regime hinsichtlich der Wirksamkeit (Erreichen einer Very Good Partial Response (VGPR) oder besser) vergleichbar mit PAd (Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason) ist, allerdings ein günstigeres Toxizitätsprofil hat. Daher ist eine Induktionstherapie mit VCD einer Therapie mit PAd vorzuziehen. In beiden Induktionstherapien (PAd und VCD) wurde für die subkutane (s.c.) Applikation eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu einer intravenösen (i.v.) Applikation beobachtet, während die Gesamtansprechraten vergleichbar waren. Weiterhin konnte in der GMMG-MM5-Studie gezeigt werden, dass Patienten von einer fortführenden Lenalidomid-Erhaltungstherapie auch nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) weiter profitieren (Lenalidomid für 2 Jahre). Diese Erhaltungstherapie-Strategie erwies sich gegenüber einem remissionsadaptierten Ansatz (Lenalidomid bis Erreichen einer CR)

als überlegen.

Seit 10 Jahren setzt sich die GMMG-Studiengruppe auch für eine Verbesserung der Therapieoptionen für Rezidivpatienten ein (GMMG-ReLApSE-, GMMG-PERSPECTIVE-, GMMG-DANTE- und GMMG-BIRMA-Studie).

Mit der GMMG-ReLApSE-Studie sollte der Stellenwert der Salvage HDT/autoSCT gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie im Vergleich zur Standardtherapie Lenalidomid + Dexamethason in der Behandlung des rückfälligen Myeloms im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, zweiarmigen Phase-III-Studie untersucht werden. Als Ergebnis der ReLApSE-Studie wurde kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) oder Gesamtüberleben (OS) zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt. Patienten im HDT/autoSCT-Arm hatten jedoch häufiger zytogenetische Hochrisiko-Aberrationen und ca. 30% der Patienten erhielten die geplante HDT/autoSCT nicht. Landmark-Analysen vom Zeitpunkt der HDT weisen auf ein überlegenes PFS und OS bei den Patienten hin, die tatsächlich die HDT/autoSCT erhalten haben. Insbesondere scheinen Patienten mit günstigen Risikoparametern zu profitieren. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat dieser Studie einen besonderen Stellenwert zur Beantwortung der Fragestellung zur Bedeutung der HDT/autoSCT im Rezidiv des MM und somit für zukünftige Therapieentscheidungen eingeräumt und sie als wichtige Studie weltweit eingestuft. Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse wird zum Sommer 2020 erwartet.

Die GMMG-BIRMA-Studie ist die erste GMMG-Studie mit einer personalisierten, zielgerichteten Behandlungsstrategie, die speziell auf Patienten mit einer BRAF-V600E/K-Mutation ausgerichtet ist.

Die GMMG-PERSPECTIVE-Studie wurde initiiert, um zu untersuchen, ob bei refraktären Patienten eine Behandlung mit Pomalidomid zusammen mit niedrig-dosiertem Dexamethason das Ansprechen verbessern kann. Im Falle eines suboptimalen Ansprechens wurde Cyclophosphamid zusätzlich i.v. appliziert. Als zweiter primärer Endpunkt wurde das PFS erfasst und ausgewertet.

Die Daten konnten zeigen, dass eine zusätzliche Verabreichung von Cyclophosphamid bei suboptimalem Ansprechen bei einigen Patienten eine Verbesserung des Ansprechens bewirken konnte als die alleinige Gabe der Zweierkombination Pomalidomid und Dexamethason. Aufgrund der häufigen Anwendung von Lenalidomid und Proteasom-Inhibitoren in der Erstlinientherapie kommt es in zunehmendem Maße zu Resistenzen. Daher ist es von großer Wichtigkeit, weitere effektive alternative Strategien für die Rezidivsituation zu entwickeln.

Die GMMG-Studiengruppe bietet auch Studien für ältere, nicht transplantierbare Patienten an. Neben Studien im Rezidiv der Erkrankung (GMMG-PERSPECTIVE und GMMG-DANTE) werden auch Studien realisiert, die eine Therapieverbesserung bei erstdiagnostizierten älteren Patienten, die sich für eine Transplantation nicht eignen, zum Ziel haben (GMMG-BPV).

In der Vergangenheit lag das zu erwartende Ansprechen auf eine Erstlinientherapie bei diesem Patientenkollektiv unter dem Ansprechen von Patienten, die für eine Therapie mit HDT/autoSCT geeignet waren. Hier deutet sich aufgrund von innovativen Triple- oder Quattro-Regimen eine

Verbesserung des Therapieansprechens an.

Die GMMG-BPV-Studie z.B. konnte mit dem Triplett-Regime Bendamustin/Prednison/Bortezomib (BPV) eine gute Alternative einer Erstlinientherapie für nicht transplantierbare ältere Patienten auch mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion aufzeigen.

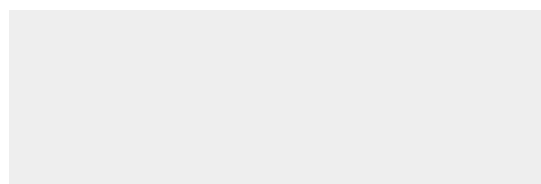
Seit 2016 hat sich der Fokus der GMMG-Studien in Richtung Immuntherapien verlagert: Mit der GMMG-HD6-Studie erlangte der erste Antikörper (AK)-basierte-Therapieansatz (Elotuzumab) Einzug in eine GMMG-Studie. In unserer neuesten Studiengeneration (GMMG-CONCEPT- und GMMG-HD7-Studie) werden innovative Antikörpertherapien mit 3 sehr effektiven Wirkstoffen unterschiedlicher Substanzklassen kombiniert (immunmodulierende Substanzen (IMiDs), Proteasom-Inhibitoren und Steroide). Weiterhin zentraler Bestandteil der neuen, großen, multizentrischen Studien ist die HDT/autoSCT.

Das Ziel der Studien neuester Generation ist es zu untersuchen, ob die Viererkombinationen (AK + Substanzen) bereits vor der Transplantation eine möglichst tiefe molekulare, MRD (Minimal Residual Disease)-negative Remission erreichen kann. Das Erreichen einer MRD-Negativität wird derzeit als wichtiger, prognostisch günstiger Faktor für das PFS gesehen.

In den letzten Jahren wurden Patienten mit einem genetisch definierten Hochrisikoprofil intensiv innerhalb der GMMG-Studiengruppe behandelt. Die GMMG-CONCEPT-Studie (Phase II) richtet sich so an eine spezifische Patientengruppe mit Hochrisiko-Zytogenetik + ISS II/III mit dem Ziel, durch eine hochwirksame Viererkombination (AK, IMiD, Steroid, Proteasom-Inhibitor) die Rate der MRD-Negativität zu erhöhen. Weitere Details zu dieser Studie sind dem nächsten Abschnitt zu entnehmen.

Die Ergebnisse der GMMG-Studien prägen die MM-Therapieempfehlungen und -standards in Deutschland maßgeblich. Eine weitere Errungenschaft der GMMG-Studiengruppe in Kooperation mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) war die Generierung von Daten, die die evidenzbasierte Entscheidung bewirkte, die akzeptierte Altersgrenze für die Kostenträger zur Übernahme der Kosten für die HDT/autoSCT auf 70 Jahre zu erhöhen.

In Tabelle 1 wird ein Überblick über die Studien der GMMG gegeben. Die früheren GMMG-Studien befinden sich derzeit im Follow-up oder wurden schon beendet. Diese wurden in der Ausgabe 3 des JOURNAL ONKOLOGIE 2018 bereits beschrieben (1).



Tab. 1: Übersicht über abgeschlossene, offene und geplante GMMG-Studien. *Die Nachfolgestudie zu HD7 wird in Kooperation mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) geplant

GMMG-Studie	Phase	Start	Indikation	Anzahl Pat.	Status	HDT + autosCT	Fragstellung
HD1	II	1996	Primärtherapie	151	abgeschlossen	Ja	Realisierbarkeit einer Doppeltransplantation
HD2	III	1998	Primärtherapie	480	abgeschlossen	Ja	Induktion VId vs. VAd, Einzel- vs. Doppeltransplantation
HD3	III	2001	Primärtherapie	550	abgeschlossen	Ja	Thalidomid in Induktion und Erhaltung
HD4	III	2005	Primärtherapie	399	abgeschlossen	Ja	Bortezomib in Induktion und Erhaltung
MM5	III	2010	Primärtherapie	604	abgeschlossen	Ja	PAD in Induktion vs. VCD, Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis CR bzw. 2 Jahre unabhängig vom Ansprechen
RelApsE	III	2010	Rezidivtherapie	282	abgeschlossen	Ja	Frühe vs. späte Transplantation im Rezidiv
PERSPECTIVE	II	2014	Rezidivtherapie	60	abgeschlossen	Nein	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Cyclophosphamid bei refraktären Pat. mit suboptimalem Ansprechen
BPV	2b	2014	Primärtherapie	46	abgeschlossen	Nein	Wirksamkeit von Bendamustin/Prednisolon/Bortezomib (BPV)
HD6	III	2014	Primärtherapie	564	Aktiv, nicht mehr offen	Ja	Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason in Kombination mit Eliotuzumab
BIRMA	II	2014	Rezidivtherapie für Pat. mit BRAF-V600-Mutation	11	offen	Nein	Therapeutische Wirkung der Kombination der Kinaseinhibitoren Lox18 und MEK162
DANTE	II	2016	Rezidivtherapie	36	offen	Nein	Pat. mit Nierenfunktionsstörungen: Effektivität des Daratumumab-AKS (CD38) in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
CONCEPT	II	2017	Primärtherapie	153	offen	Ja/Nein	Studie für Hochrisiko-Patienten: Wirksamkeit des Isatumab-AKS (CD38) in Kombination mit dem KRd-Regimen (Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason)
HD7	III	2018	Primärtherapie	662	offen	Ja	Wirksamkeit des Isatumab-AKS (CD38) in Kombination mit dem RVD-Regimen (Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason)
DaDa	II	2020	Primär- und Rezidivtherapie	160	In Planung	Nein	Untersuchung der Wirksamkeit des Daratumumab-AKS (CD38) im Rezidiv bei Daratumumab-basierter Primärtherapie
Nachfolge-studie HD-*	III	2021	Primärtherapie	800 - 1.000	In Planung	Ja	Multimodulare Studie mit Remissionsstatus-abhängigen innovativen Immuntherapien (Bispez, AKs oder CAR-T-Zellen)

GMMG-Studien, die derzeit offen zur Rekrutierung sind:

GMMG-BIRMA

Im Jahr 2014 wurde die einarmige multizentrische Phase-II-Studie GMMG-BIRMA initiiert. Diese Biomarker-getriebene IIT-Studie richtet sich an Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MM (r/r MM) ab dem 2. Progress und einer BRAF-V600E- oder BRAF-V600K-Mutation. Voraussetzung für eine Teilnahme an der Studie ist ferner die Vorbehandlung mit mind. einem Immunmodulator und einem Proteasom-Inhibitor. Bei dieser personalisierten, zielgerichteten Studie wird der therapeutische Benefit und das Potenzial, die Tumorlast zu reduzieren, mit einer Kombination von BRAF- und MEK-Kinase-Inhibitoren (Encorafenib und Binimetinib) untersucht. Die beiden Inhibitoren werden in einer oralen Form verabreicht.

Die Mutation V600E findet sich bei ca. 4% der Patienten. Da der mitogen-activated protein kinase (MAPK)-Signalweg ein bedeutender Regulator von Zell-Proliferation und -Überleben ist, sind die Patienten mit dieser aktivierenden Mutation von einem verkürzten OS und einem hohen Vorkommen von extramedullären Tumorherden betroffen.

Diese Studie ist derzeit noch zur Rekrutierung geöffnet. Studienleiter ist Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Heidelberg.

DANTE-Studie

Bei der DANTE-Studie, die 2016 initiiert wurde, handelt es sich um eine Phase-II-Studie zur Therapie von Patienten mit r/r MM und hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung (einschließlich Patienten unter Hämodialyse). Das primäre Ziel der Studie ist, die Frage der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik einer Kombination des Proteasom-Inhibitors Bortezomib, des Steroids Dexamethason und des Anti-CD38-AKs Daratumumab bei dieser Patienten-Subgruppe zu beantworten. Der Oberflächenmarker CD38 wird von MM-Tumor-Plasmazellen exprimiert. Die Bindung des AKs führt zu einer Eliminierung der Tumorzellen. Patienten, die von einer Niereninsuffizienz betroffen sind, sind im besonderen Maße von einer schnellen Reduktion der Tumorlast abhängig, um eine Verbesserung der Nierenproblematik zu bewirken. Der Vorteil einer Daratumumab-basierten Behandlung liegt darin, dass dieser AK nicht nierenpflichtig ausgeschieden wird. Daher birgt dieses Regime in dieser Situation ein vielversprechendes Potenzial. Bisher waren Patienten mit Niereninsuffizienz von solchen Studien oft ausgeschlossen.

Die DANTE-Studie ist derzeit offen für Rekrutierung. Studienleiterin ist Prof. Dr. Katja Weisel, Hamburg.

CONCEPT-Studie

Bei der GMMG-CONCEPT-Studie handelt es sich um eine Phase-II-Studie, die für neu-diagnostizierte MM-Patienten mit einer Hochrisiko-Konstellation (zytogenetischer Hochrisiko-Status (del17p oder t(4;14) oder > 3 Kopien 1q21) und ISS II/III-Stadium) konzipiert wurde und 2017 gestartet ist. Patienten dieser Subgruppe haben derzeit weiterhin eine ungünstige Prognose, da sie trotz innovativer Substanzen häufig frühe Krankheitsprogression oder Rezidive aufweisen. Die GMMG hat sich daher der Herausforderung gestellt, hier ein effektiveres Therapieregime zu finden. Die CONCEPT-Studie untersucht daher die Wirksamkeit einer intensiven Kombinationstherapie bestehend aus einem Proteasom-Inhibitor zweiter Generation (Carfilzomib), Lenalidomid (IMiD), Dexamethason und dem Anti-CD38-AK Isatuximab in Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (letztere ohne Steroidgabe).

Diese Studie besitzt zwei Arme: Ein Arm für transplantable Patienten, die eine HDT + autoSCT erhalten, sowie ein Arm für Patienten, die hierfür nicht geeignet sind. Während der primäre Endpunkt die MRD-Negativität ist, ist die sekundäre Fragestellung das PFS. Die Studie ist derzeit offen für Rekrutierung. Studienleiterin ist Prof. Dr. Katja Weisel, Hamburg.

HD7-Studie

Die GMMG-HD7-Studie wurde 2018 geöffnet. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-III-Studie zur Erst-linientherapie von transplantierbaren MM-Patienten bis zu 70 Jahren. Im Rahmen dieser Studie wird die Wirksamkeit der Hinzunahme des CD38-AK Isa-tuximab zu einer

Induktionstherapie mit Lenalidomid/Bortezomib/Dexamethason (RVd) sowie einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid untersucht. Ein umfangreiches Begleitforschungsprogramm und moderne Bildgebung mit standardisiertem Protokoll sind Teil dieser innovativen Studie. Erster primärer Endpunkt ist die MRD-Negativität nach Induktion. Zweiter primärer Endpunkt sind das PFS nach der 1. Randomisierung und Lebensqualität.

Studienleiter ist Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg.

Interessenkonflikte:

Grants and/or provision of Investigational Medicinal Product (IMP*): Amgen, BMS, Celgene, Chugai, Dietmar-Hopp-Stiftung, Janssen, John Hopkins University, Sanofi

Research Support (Institutions): Amgen, BMS, Celgene, Chugai, Janssen, Molecular Partners, MSD, Sanofi, Mundipharma, Takeda, Novartis

Advisory Boards (Institutions): Adaptive Biotechnology, Amgen, BMS, Celgene, Janssen, Sanofi, Takeda

Honoraria (Speakers Bureaus): ArtTempi, BMS, Celgene, Chugai, Janssen, Novartis, Sanofi



Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Leiter der Sektion Multiples Myelom

Medizinische Klinik V und Nationales Centrum für
Tumorerkrankungen (NCT)
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Tel.: 06221/568003

E-Mail: hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de

Literatur:

(1) Bärtsch MA, Hügle-Dörr B, Goldschmidt H. Studien beim Multiplen Myelom. *JOURNAL ONKOLOGIE* 2018;3:42-49.