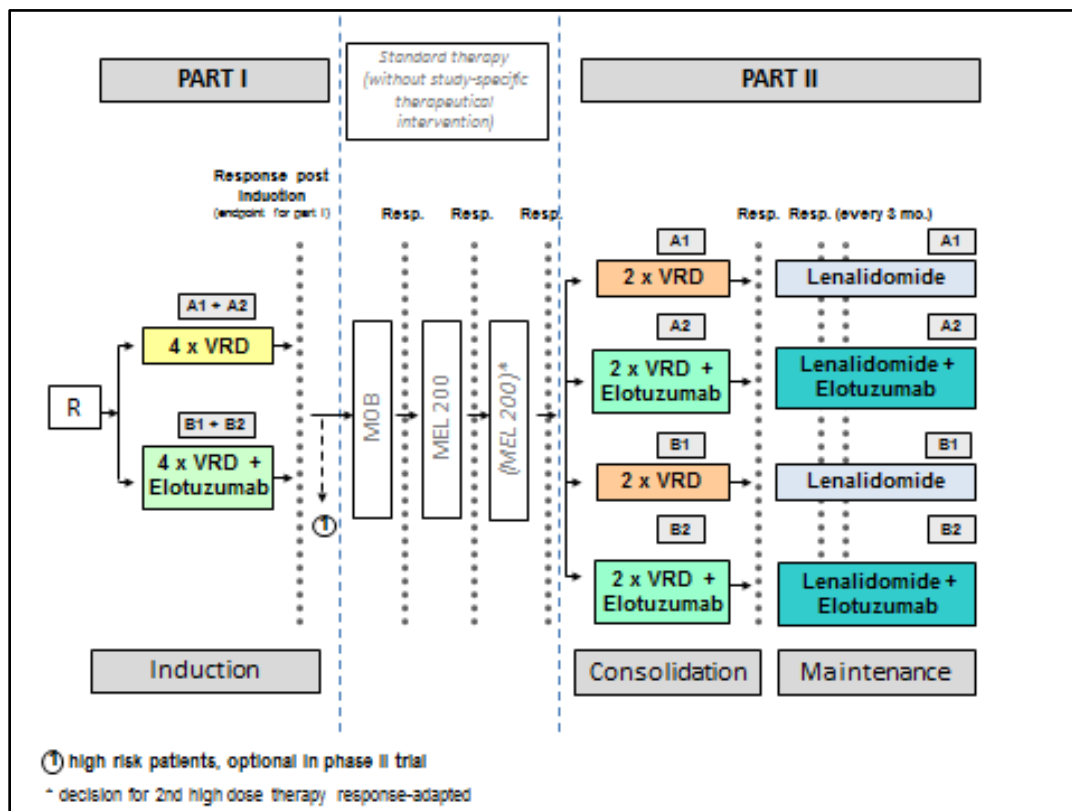


## HD6 Studie der GMMG-Studiengruppe (German-Speaking Myeloma Multicenter Group) in Heidelberg rekrutiert seit Juni 2015

- ein Beitrag von Dr. Annemarie Angerer, Dr. Uta Bertsch, Dr. Jana Schlenzka, Dr. Barbara Hügler-Dörr und Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG), Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg



<< Bildunterschrift >>: Flussdiagramm der GMMG-HD6 Studie

Die **GMMG** (German-Speaking Myeloma Multicenter Group)- **Studiengruppe** (**Leitung: Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg**) bietet seit 1996 innerhalb eines deutschlandweiten Netzwerkes klinische Studien für Myelom-Patienten in allen Krankheitsphasen an, vom asymptomatischen Stadium über das neudiagnostizierte Multiple Myelom bis hin zur mehrfach vorbehandelten Erkrankung. Im Rahmen von forschungs-initiierten Studien (sog. „**Investigator Initiated Trials**“ (IITs)) wurden durch die GMMG überwiegend Studien zur Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer

Blutstammzelltransplantation unter der Einbindung von neuen Medikamenten (**Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib**) realisiert. Klinische Studien der GMMG-Studiengruppe haben den Zugang der Patienten zu neuen Medikamenten in den letzten Jahren beschleunigt. So wurde z.B. aufgrund der Ergebnisse der GMMG-Studiengruppe und aufgrund von internationalen Daten vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) in Deutschland schon frühzeitig eine Bortezomib-haltige Therapie vor der Hochdosistherapie befürwortet. Weiterhin konnte durch die GMMG-Studiengruppe in einer großen multizentrischen Studie (GMMG-MM5) durch einen direkten Vergleich von zwei bewährten Medikamentenkombinationen gezeigt werden, dass die Wirkstoffkombination **Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD)** in Bezug auf die Nebenwirkungen der Wirkstoffkombination PAD (Bortezomib, Adriamycin, Dexamethason) überlegen ist. Patienten, die eine Chemotherapie mit VCD erhalten, leiden seltener unter Neuropathie oder Blutgerinnungsveränderungen. Außerdem müssen sie während der Behandlung auch seltener stationär aufgenommen werden. Wird Bortezomib subkutan (unter die Haut) in Kombination mit einmaliger Infusion von Cyclophosphamid und der oralen Gabe von Dexamethason appliziert, zeigt sich ebenfalls eine geringere Toxizität. Aufgrund dieser Daten empfiehlt die GMMG-Studiengruppe zur Induktion jetzt 4 Zyklen dieser VCD-Therapie mit **subkutaner Applikation** von Bortezomib. GMMG-Studienergebnisse verändern kontinuierlich Standards der Myelomtherapie und haben somit beträchtliche Bedeutung für die klinische Praxis.

Aktuell ist die neue große multizentrische **HD6 Studie** der GMMG-Studiengruppe für neudiagnostizierte Myelompatienten bis einschließlich 70 Jahren offen zur Rekrutierung. Erstmals wird innerhalb einer GMMG - Studie ein monoklonaler Antikörper (Elotuzumab) im Rahmen eines

Hochdosiskonzepts (Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, ABSCT) mit neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid) kombiniert und die Wirksamkeit durch die GMMG-Studiengruppe geprüft.

Elotuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (SLAMF7-Antigen) auf der Oberfläche von Myelomzellen richtet. SLAMF7 wird auf Myelom- und auf Natürlichen Killer(NK)-Zellen stark exprimiert, ist jedoch nicht im normalen Gewebe zu finden. Der Wirkmechanismus von Elotuzumab basiert auf einer durch natürliche Killerzellen vermittelten Zytotoxizität. Innerhalb der multizentrischen **GMMG Phase III-Studie HD6** untersucht die GMMG-Studiengruppe vier verschiedene Behandlungsstrategien mit und ohne Elotuzumab in der **Erstlinientherapie für neudiagnostizierte und für die Transplantation geeignete Myelompatienten**. Primärer Endpunkt der Studie ist die Ermittlung der besten der 4 Behandlungsstrategien hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. Sekundäre Endpunkte sind u.a. Toxizität, Ansprechraten nach Induktion und Konsolidierung, Gesamtüberleben und Lebensqualität. Insgesamt rekrutiert die GMMG-HD6 Studie 516 Patienten in bis zu 45 Prüfzentren in Deutschland, die Einbeziehung von „assozierten Prüfzentren“ in definierte Teile der Studienbehandlung ist geplant. Aktuell sind schon mehr als 50 Patienten eingeschlossen, 10 Prüfzentren sind bereits geöffnet (Stand: 21.10.2015).

Das HD6-Studienkonzept greift mit der Kombination einer gezielten immunologischen Behandlung mit einer traditionellen Myelomtherapie einen hochinnovativen Therapieansatz auf. In präklinischen Studien konnte Elotuzumab in der Kombination mit Lenalidomid bereits synergistische Wirksamkeit entfalten. Die IMiD-vermittelte Hochregulation des

Immunsystems wird durch den monoklonalen Antikörper hochselektiv auf ein spezifisches Antigen gerichtet und verstärkt vermutlich dadurch die Antitumor-Antwort.

Bei Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom konnte im Rahmen der ELOQUENT-2 Studie bereits gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Elotuzumab zu einer Standardtherapie aus Lenalidomid und Dexamethason das Krankheitsansprechen verbesserte und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Standardtherapie signifikant verlängerte, bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit. Bei neudiagnostizierten Myelompatienten soll durch die innovative Therapie in der HD6 Studie insbesondere der Anteil der Patienten mit kompletter Remission und langer Remissionsdauer weiter erhöht werden. Die GMMG-HD6 Studie wird das GMMG-Netzwerk und die Interaktion von Kliniken und Niedergelassenen Onkologen weiter stärken.

---

*Die German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)-Studiengruppe unter Leitung von Prof. H. Goldschmidt konnte sich in den letzten 19 Jahren innerhalb Deutschlands als Studiengruppe beim Multiplen Myelom mit Vorreiterfunktion etablieren. Die Ergebnisse, welche im Rahmen der Verbesserung und Weiterentwicklung der Hochdosistherapie mit nachfolgender Blutstammzelltransplantation in Kombination mit neuen Substanzen erzielt werden, konnten hochrangig publiziert werden und gingen in Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Onkopedia) und des Medizinischen Diensts der Krankenkassen (MDK) sowie in internationale Leitlinien ein. Eine standardisierte Diagnostik und ein anspruchsvolles wissenschaftliches Programm begleiten die Studiendurchführung. Umfangreiche Qualitätssicherungsmaßnahmen*

*gewährleisten eine hohe Datenqualität. 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 Diagnostik (FISH, GEP, MRD, Bildgebung, Sequenzierung der Tumor-RNA) erhalten. Das deutschlandweite Netzwerk umfasst aktuell über 40 Transplantationszentren und mehr als 100 niedergelassene Onkologen und Krankenhäuser der Grundversorgung. Essentiell für die sehr erfolgreiche klinische Studienentwicklung ist die langjährige und sehr vertrauensvolle Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) unter Leitung von Herrn Dr. S. Luntz am Standort Heidelberg.*